



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

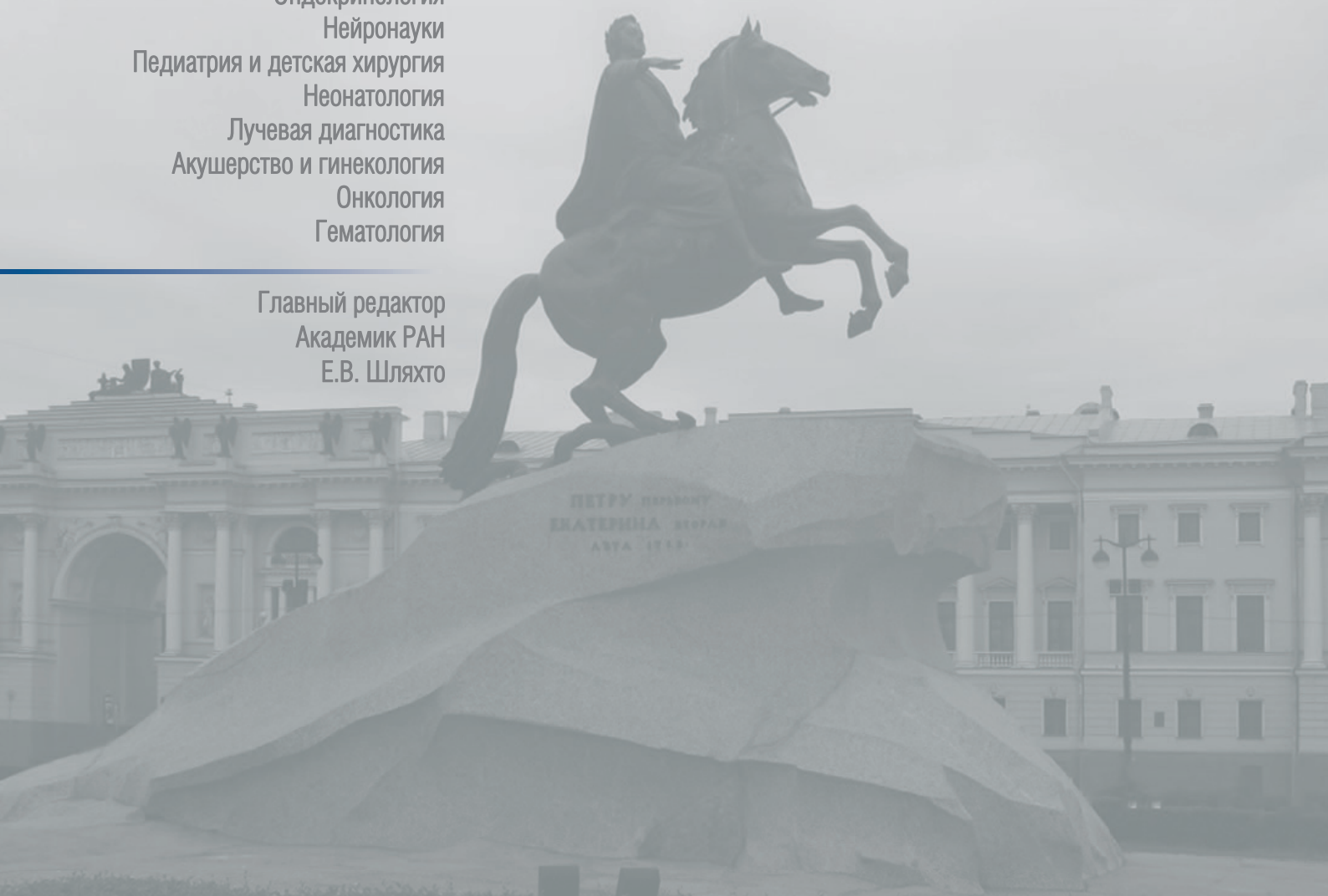
Трансляционная Медицина Translational Medicine

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

том 9 № 4 / 2022

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 9 № 4 / 2022

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

Шляхто Е. В.

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА:

Конради А. О.

Галагудза М. М.

ISSN 2311–4495 (печатная версия)
ISSN 2410–5155 (электронная версия)

ТЕХНИЧЕСКИЙ РЕДАКТОР

Докшин П. М.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Беленков Ю. Н. (Москва)
Вавилова Т. В. (Санкт-Петербург)
Вебер В. Р. (Великий Новгород)
Волкова Н. И. (Ростов-на-Дону)
Галявич А. С. (Казань)
Гринева (Санкт-Петербург)
Гринштейн Ю. И. (Красноярск)
Даренская М. А. (Иркутск)
Ефремушкина А. А. (Барнаул)
Захарова И. Н. (Москва)
Зенин С. А. (Новосибирск)
Королев Д. В. (Санкт-Петербург)
Кашталап В. В. (Кемерово)
Климонтов В. В. (Новосибирск)
Костарева А. А. (Санкт-Петербург)
Лебедев Д. С. (Санкт-Петербург)
Лопатин Ю. М. (Волгоград)

Макаров С. А. (Кемерово)
Малашичева А. Б. (Санкт-Петербург)
Меликян М. А. (Москва)
Моисеева О. М. (Санкт-Петербург)
Неймарк М. И. (Барнаул)
Никитина И. Л. (Санкт-Петербург)
Протасов К. В. (Иркутск)
Рыжкова Д. В. (Санкт-Петербург)
Рябов В. В. (Томск)
Савченко А. А. (Красноярск)
Садыкова Д. И. (Казань)
Самородов А. В. (Уфа)
Сироткина О. В. (Санкт-Петербург)
Троян В. Н. (Москва)
Усов В. Ю. (Томск)
Чесникова А. И. (Ростов-на-Дону)
Шаповалов К. Г. (Чита)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Ольшанский Б. (США)
Ханссон Г. (Швеция)
Сёберг Г. (Швеция)
Керр Д. (США)
Бакс Ж. (Нидерланды)
Массард Ж. (Франция)
Орлов М. (США)
Содер О. (Швеция)
Феррари Р. (Италия)
Хельманн Р. (Германия)
Сили-Торок Т. (Нидерланды)
Сейерсен Т. (Швеция)
Вааге Я. (Норвегия)
Беркович О. А. (Санкт-Петербург)
Виллеальде С. В. (Санкт-Петербург)
Головкин А. С. (Санкт-Петербург)
Голухова Е. З. (Москва)
Гудкова А. Я. (Санкт-Петербург)
Гурьева И. В. (Москва)
Дземешкевич С. Л. (Москва)
Жлоба А. А. (Санкт-Петербург)
Зазерская И. Е. (Санкт-Петербург)
Заклязьменская Е. В. (Москва)
Звартау Н. Э. (Санкт-Петербург)
Калуев А. В. (Санкт-Петербург)
Карпенко М. А. (Санкт-Петербург)
Карпов Р. С. (Томск)
Козырев С. В. (Санкт-Петербург)
Кухарчик Г. А. (Санкт-Петербург)
Лишманов Ю. Б. (Томск)
Ломиворотов В. В. (Новосибирск)
Мазурок В. А. (Санкт-Петербург)
Маслов Л. Н. (Томск)
Мельниченко Г. А. (Москва)
Михайлов Е. Н. (Санкт-Петербург)
Мосоян М. С. (Санкт-Петербург)
Недошивин А. О. (Санкт-Петербург)
Неймарк А. Е. (Санкт-Петербург)
Поддубный И. В. (Москва)
Пузырев В. П. (Томск)
Салогуб Г. Н. (Санкт-Петербург)
Самочерных К. А. (Санкт-Петербург)
Сидоркевич С. В. (Санкт-Петербург)
Ткачук В. А. (Москва)
Труфанов Г. Е. (Санкт-Петербург)
Фадеев В. В. (Москва)
Чернявский М. А. (Санкт-Петербург)
Шевцов М. А. (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. Корректура — А. В. Медведева

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: bulleten@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. © 2022.

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

Evgeny Shlyakhto

DEPUTY EDITORS:

Alexandra Konradi

Mikhail Galagudza

ISSN 2311-4495 (printed)

ISSN 2410-5155 (online)

TECHNICAL EDITOR

Pavel Docshin

EDITORIAL BOARD:

Yu. Belenkov (Moscow)

A. Chesnikova (Rostov-on-Don)

M. Darenskaya (Irkutsk)

A. Efremushkina (Barnaul)

A. Galyavich A. S. (Kazan)

E. Grineva (St. Petersburg)

Yu. Grinshtein (Krasnoyarsk)

V. Kashtalap (Kemerovo)

V. Klimontov (Novosibirsk)

D. Korolev (St. Petersburg)

A. Kostareva (St. Petersburg)

D. Lebedev (St. Petersburg)

Yu. Lopatin (Volgograd)

S. Makarov (Kemerovo)

A. Malashicheva (St. Petersburg)

M. Melikyan (Moscow)

O. Moiseeva (St. Petersburg)

M. Neimark (Barnaul)

I. Nikitina (St. Petersburg)

K. Protasov (Irkutsk)

V. Ryabov (Tomsk)

D. Ryzhkova (St. Petersburg)

D. Sadykova (Kazan)

A. Samorodov (Ufa)

A. Savchenko (Krasnoyarsk)

K. Shapovalov (Chita)

O. Sirotkina (St. Petersburg)

V. Troyan (Moscow)

V. Usov (Tomsk)

T. Vavilova (St. Petersburg)

N. Volkova (Rostov-on-Don)

V. Weber (Veliky Novgorod)

I. Zakharova (Moscow)

S. Zenin (Novosibirsk)

**INTERNATIONAL EDITORIAL
COUNCIL:**

J. Bax (Netherlands)

R. Ferrari (Italy)

G. Hansson (Sweden)

R. Hehlmann (Germany)

D. Kerr (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)

O. Berkovich (St. Petersburg)

M. Chernyavsky (St. Petersburg)

S. Dzemeshevich (Moscow)

V. Fadeev (Moscow)

A. Golovkin (St. Petersburg)

E. Golukhova (Moscow)

A. Gudkova (St. Petersburg)

I. Guryeva (Moscow)

A. Kaluev (St. Petersburg)

M. Karpenko (St. Petersburg)

R. Karpov (Tomsk)

S. Kozyrev (St. Petersburg)

G. Kukharchik (St. Petersburg)

Yu. Lishmanov (Tomsk)

V. Lomivorotov (Novosibirsk)

L. Maslov (Tomsk)

V. Mazurok (St. Petersburg)

G. Melnichenko (Moscow)

E. Mikhailov (St. Petersburg)

M. Mosoyan (St. Petersburg)

A. Nedoshivin (St. Petersburg)

A. Neumark (St. Petersburg)

I. Poddubny (Moscow)

V. Puzyrev (Tomsk)

G. Salogub (St. Petersburg)

K. Samochernykh (St. Petersburg)

M. Shevtsov (St. Petersburg)

S. Sidorkevich (St. Petersburg)

V. Tkachuk (Moscow)

G. Trufanov (St. Petersburg)

S. Villevalde (St. Petersburg)

E. Zaklyazmenskaya (Moscow)

I. Zazerskaya (St. Petersburg)

A. Zhloba (St. Petersburg)

N. Zvartau (St. 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. V. Medvedeva

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. © 2022.

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

НЕВРОЛОГИЯ

NEUROLOGY

- 5** Городнина А. В., Иваненко А. В.
**ТРАНСЛЯЦИОННЫЕ ПОДХОДЫ В ЛЕЧЕНИИ
ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛИ В СПИНЕ**

- 5** Angelina V. Gorodnina, Andrey V. Ivanenko
**TRANSLATIONAL METHODS FOR THE
TREATMENT OF CHRONIC BACK PAIN**

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

CLINICAL STUDIES

- 13** Троицкая Н. И., Шаповалов К. Г., Мудров В. А.
**МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ
ПОЛИМОРФИЗМЫ C786T ГЕНА eNOS И LYS198ASN
ГЕНА END1 ПРИ СИНДРОМЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ
СТОПЫ**

- 13** Natalya I. Troitskaya, Konstantin G. Shapovalov,
Victor A. Mudrov
**MOLECULAR GENETIC POLYMORPHISMS C786T
OF THE eNOS GENE AND LYS198ASN OF THE END1
GENE IN DIABETIC FOOT SYNDROME**

РАДИОЛОГИЯ

RADIOLOGY

- 20** Коростышевская А. М., Савелов А. А.,
Абрамова В. Д., Штарк М. Б.
**ДЕПРЕССИИ: ИССЛЕДОВАНИЯ МЕТОДОМ
МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ СПЕКТРОСКОПИИ
(ОБЗОР)**

- 20** Aleksandra M. Korostyshevskaya,
Andrey A. Savelov, Victoria D. Abramova, Mark B. Shtark
**DEPRESSION: MAGNETIC RESONANCE
SPECTROSCOPY STUDIES (REVIEW)**

ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

CANCER

- 33** Горбатов А. В., Латкин О. Е., Прохорихин А. А.,
Зубарев Д. Д., Чернявский М. А.
**СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ЛЕЧЕНИЕ
ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
ЭНДОВАСКУЛЯРНЫМИ МЕТОДАМИ**

- 33** Artem V. Gorbatykh, Oleg E. Latkin,
Aleksei A. Prokhorikhin, Dmitrii D. Zubarev,
Mikhail A. Chernyavsky
**MODERN VIEW ON THE TREATMENT OF
ONCOLOGICAL DISEASES BY ENDOVASCULAR
METHODS**

ТКАНЕВЫЕ, КЛЕТОЧНЫЕ, ГЕНОМНЫЕ И
ПРОТЕОМНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

CELL, TISSUE, AND GENE THERAPY

- 41** Домнина А. П., Краснова О. А., Кулакова К. А.,
Сопова Ю. В., Карелкин В. В., Лесняк О. М.,
Неганова И. Э.
**РОЛЬ МЕМБРАННЫХ РЕЦЕПТОРОВ,
АССОЦИИРОВАННЫХ С G-БЕЛКОМ,
В ПАТОГЕНЕЗЕ ОСТЕОПОРОЗА**

- 41** Alisa P. Domnina, Olga A. Krasnova,
Karina A. Kulakova, Yuliya V. Sopova, Vitaliy V. Karelkin,
Olga M. Lesnyak, Irina E. Neganova
**ROLE OF G PROTEIN-ASSOCIATED MEMBRANE
RECEPTORS IN THE PATHOGENESIS OF
OSTEOPOROSIS**

ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

METABOLIC DISEASES

- 62** Пономарцева Д. А., Хушкина А. Ю.,
Костарева А. А., Бабенко А. Ю.
**АССОЦИАЦИЯ МЕЖДУ ОДНОНУКЛЕОТИДНЫМИ
ПОЛИМОРФИЗМАМИ RS2200733 И RS10033464
НА ХРОМОСОМЕ 4Q25 И ТИРЕОТОКСИЧЕСКОЙ
ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ**

- 62** Daria A. Ponomartseva, Anastasiya Yu. Hushkina,
Anna A. Kostareva, Alina Yu. Babenko
**ASSOCIATION BETWEEN SINGLE NUCLEOTIDE
POLYMORPHISMS RS2200733 AND RS10033464 AT
CHROMOSOME 4Q25 AND THYROTOXIC ATRIAL
FIBRILLATION**

ТРАНСЛЯЦИОННЫЕ ПОДХОДЫ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛИ В СПИНЕ

Городнина А. В., Иваненко А. В.

Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт имени профессора А. Л. Поленова — филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Городнина Ангелина Викторовна,
РНХИ им. проф. А. Л. Поленова —
филиал ФГБУ «НМИЦ им.
В. А. Алмазова» Минздрава России,
Ул. Маяковского, д. 12, Санкт-Петербург,
Россия, 191014.
E-mail: angelinagorodnina@gmail.ru

Статья поступила в редакцию 29.03.2022
и принята к печати 22.08.2022.

Резюме

Введение. Согласно данным ВОЗ до 83 % взрослого работоспособного населения имеет высокий уровень нарушения социальной адаптации ввиду развития болей в пояснично-крестцовом отделе позвоночника. Более 2 % населения нуждаются в хирургических вмешательствах по причине грыж межпозвонковых дисков. Однако не всегда пациентам требуется проведение оперативного вмешательства. В связи с этим всё большую актуальность приобретает разработка трансляционных подходов в лечении дегенеративных заболеваний позвоночника. Ключевыми методиками в дифференцированном подходе лечения этой категории больных являются лазерная вапоризация межпозвонкового диска и радиочастотная денервация фасеточных суставов в случае, когда болевой синдром носит характер фасеточного.

Цель. Оценить эффективность дифференцированного подхода в применении малоинвазивных хирургических методов у пациентов с дискогенным и вертеброгенным болевым синдромом на основании анализа ближайших результатов лечения.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ данных обследования и лечения 101 пациента с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями поясничного отдела позвоночника, сопровождающимися болевым синдромом. У 29 (28,7 %) пациентов выполнялась лазерная вапоризация межпозвонкового диска, в 72 (71,3 %) наблюдениях применялась радиочастотная денервация фасеточных суставов пояснично-крестцового отдела позвоночника.

Результаты. Положительные исходы после выполнения лазерной вапоризации отмечены у 27 пациентов, после проведения радиочастотной деструкции синувентрального нерва положительный результат отмечен у 67 пациентов.

Выводы. Дифференцированное применение малоинвазивных пункционных методов лечения остеохондроза позвоночника и адекватный отбор пациентов для выполнения данных процедур в большинстве случаев способствуют достижению положительного результата.

Ключевые слова: лазерная вапоризация межпозвонкового диска, радиочастотная денервация фасеточных суставов.

Для цитирования: Городнина А.В., Иваненко А.В. Трансляционные подходы в лечении хронической боли в спине. Трансляционная медицина. 2022;9(4):5-12. DOI: 10.18705/2311-4495-2022-9-4-5-12

TRANSLATIONAL METHODS FOR THE TREATMENT OF CHRONIC BACK PAIN

Angelina V. Gorodnina, Andrey V. Ivanenko

Polenov Russian Research Institute of Neurosurgery, branch of Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Angelina V. Gorodnina,
Polenov Russian Research Institute of
Neurosurgery,
Almazov National Medical Research Centre,
Mayakovsky st., 12, St. Petersburg, Russia,
191014.
E-mail: angelinagorodnina@gmail.ru

Received 29 March 2022; accepted 22 August 2022.

Abstract

Background. Up to 83 % of the working population has a high level of social adaptation disorder due to the pain in the lumbosacral spine. The development of translational approaches in the treatment of degenerative diseases of the spine is becoming increasingly important. The key methods in the differentiated approach to the treatment are laser vaporization of the intervertebral disc and radiofrequency denervation of the facet joints in the case when the pain syndrome is facet-like.

Objective. To evaluate the effectiveness of a differentiated approach in the use of minimally invasive surgical methods in patients with discogenic and vertebrogenic pain syndrome based on an analysis of the immediate results of treatment.

Design and methods. A retrospective analysis of examination and treatment data of 101 patients with degenerative-dystrophic diseases of the lumbar spine, accompanied by pain, was carried out. In 29 (28.7 %) patients, laser vaporization of the intervertebral disc was performed; in 72 (71.3 %) cases, radiofrequency denervation of the facet joints of the lumbosacral spine was used.

Results. Positive outcomes after laser vaporization were observed in 27 patients. A positive result was noted in 67 patients after radiofrequency destruction of the sinuvertebral nerve.

Conclusions. Differentiated use of minimally invasive puncture methods for the treatment of osteochondrosis of the spine and adequate selection of patients for these procedures often lead to the positive result.

Key words: laser vaporization of the intervertebral disc, radiofrequency denervation of the facet joints

For citation: Gorodnina AV, Ivanenko AV. Translational methods for the treatment of chronic back pain. Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2022;9(4):5-12. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2022-9-4-5-12

Введение

В настоящее время, по данным ВОЗ, до 80-83 % взрослого работоспособного населения имеет высокий уровень нарушения социальной адаптации ввиду развития и сохранения болей в пояснично-крестцовом отделе позвоночника [1]. При этом более 2 % населения нуждаются в хирургических вмешательствах по поводу грыж межпозвонковых дисков. Однако не всегда пациентам требуется открытая операция в объеме микродискэктомии или декомпрессивно-стабилизирующее вмешатель-

ство, требующее имплантации металлоконструкции. В тех случаях, когда консервативное лечение перестает быть эффективным, а абсолютных показаний к проведению открытого оперативного вмешательства нет, встает вопрос о трансляционных подходах в лечении дегенеративных заболеваний позвоночника, которые в настоящее время приобретают все большую актуальность [2-6].

Трансляционный подход в решении этой проблемы впервые использовали австрийские нейрохирурги F. Heppner и P. W. Asher (1976, 1977),

которых в современной хирургии позвоночника обоснованно считают популяризаторами и основоположниками лазерного направления в хирургии межпозвонковых дисков. В последующем в 1978 г. D.S. Choy (США), P.W. Asher (Австрия), а затем J. Hellinger (Германия) продолжили разрабатывать и применять метод перкутанной пункционной лазерной декомпрессии диска (PLDD) [7, 8].

Следует отметить в целом, что в основе метода лежит физический принцип, что в замкнутом гидравлическом пространстве незначительные изменения в объеме сопровождаются непропорционально большими изменениями в давлении: уменьшение объема пульпозного ядра на 1 мл вызывает среднее падение внутридискового давления на 150-300 mmHg [7, 8].

Таким образом, ключевым моментом в дифференцированном подходе лечения этой категории больных являются применяемые в нашем Центре лазерная вапоризация межпозвонкового диска, а в случае, когда болевой синдром имеет не дискогенную природу и носит характер фасеточного — радиочастотная денервация фасеточных суставов [3, 9, 10].

Целью данного исследования является анализ ближайших результатов применения трансляционных подходов, таких как пункционная лазерная вапоризация и радиочастотная денервация при лечении дискогенных и вертеброгенных болевых синдромов с точки зрения дифференцированного применения малоинвазивных хирургических методов.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ результатов обследования и ближайших результатов лечения 101 пациента с выраженным болевым синдромом в поясничной области. Применялись клинско-интраскопические исследования состояния деструктивных процессов в области диско-радикулярного соотношения.

При определении показаний к пункционным малоинвазивным вмешательствам учитывался возраст пациента, характер клинической симптоматики, степень дегенеративно-дистрофического поражения позвоночника и результаты проводимых ранее лечебных мероприятий.

Пункционная лазерная вапоризация межпозвонкового диска пояснично-крестцового отдела

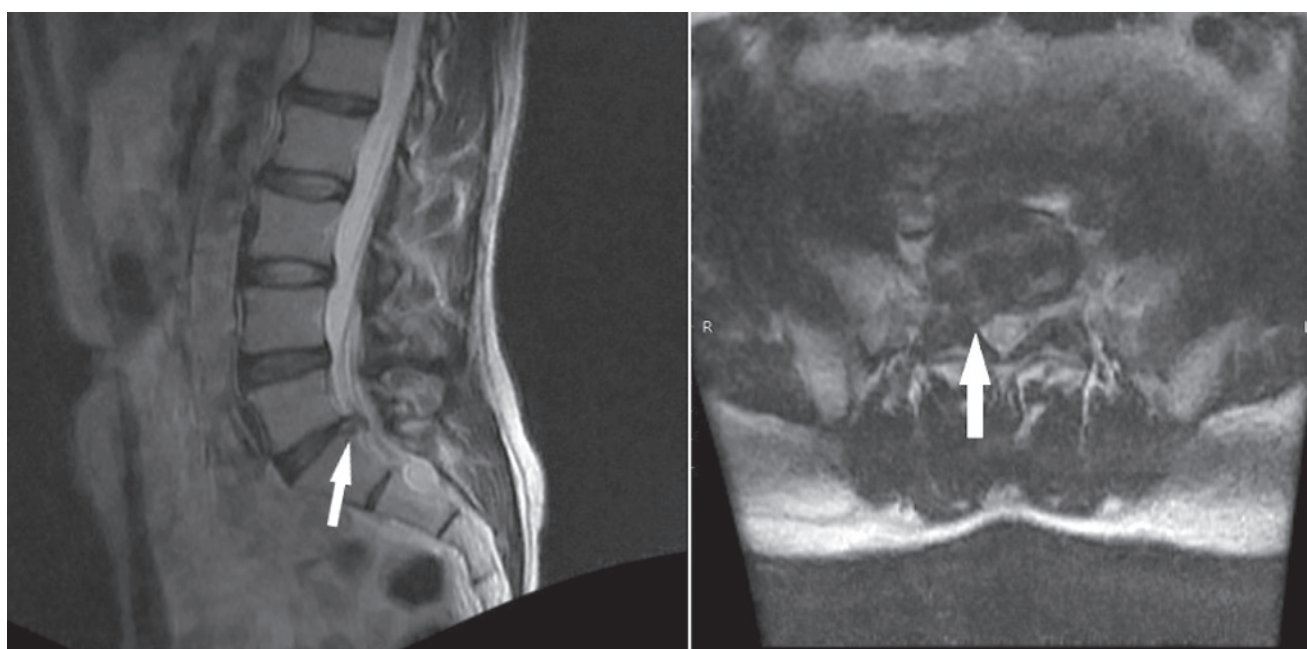


Рис. 1. МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника пациента до операции. Б-й К., возраст 43 года. Диагноз: Дегенеративно-дистрофическое заболевание позвоночника с поражением пояснично-крестцового отдела. Грыжа межпозвонкового диска L5-S1. (стрелкой указана зона диско-радикулярного взаимодействия)

Fig. 1. MRI of the patient's lumbosacral spine before surgery. B-th K., age 43 years. Diagnosis: Degenerative-dystrophic disease of the spine with lesions of the lumbosacral region. Herniated disc L5-S1. (the arrow indicates the zone of disco-radicular interaction)

выполнена 29 пациентам в возрасте от 25 лет до 71 года, из них — 14 (48,2 %) мужчин и 15 (51,8 %) женщин. Длительность анамнеза составляла от 6 месяцев до 15 лет. Критериями отбора пациентов являлись: возраст старше 18 лет, наличие протрузии/грыжи межпозвонкового диска без признаков секвестрации, отсутствие признаков стеноза позвоночного канала на данном уровне, отсутствие признаков нестабильности позвоночно-двигательного сегмента по данным интроскопии, отсутствие признаков спондилодисцита по данным нейровизуализации, а также наличие рефлекторного мышечно-тонического болевого синдрома

По данным литературы размеры нормально-го межпозвонкового диска в среднем составляют 4 см в поперечном размере, 4,5 см в сагиттальной плоскости и около 1 см в высоту. В большинстве случаев у людей с поясничным остеохондрозом, тем более при наличии грыжи диска, отмечается снижение его высоты, наиболее часто обусловленное изменением гидратации самого диска, носящее возрастные изменения или на фоне нагрузок [11].

Поэтому, по мнению ряда авторов, вапоризация должна выполняться в нескольких точках, иначе ближние к игле участки диска получают большое количество энергии, в то время как «дальние» могут остаться практически интактными. Кроме того, при асимметричном расположении световода по высоте возрастает риск повреждения гиалиновой мембраны, что является нежелательным исходом операции [12].

Ряд авторов изучили явления, возникающие при выполнении манипуляций в межпозвонковом диске под действием непрерывного лазерного излучения умеренной мощности как *in vivo*, так и *in vitro*. Использовался полупроводниковый лазер умеренной мощности ~ 3-5 Вт с длиной волны излучения $\lambda=0,97$ мкм. В экспериментах *in vitro* материалом для исследования служили цельные пояснично-двигательные сегменты, взятые при вскрытии шести человек, умерших в возрасте от 45

до 75 лет от соматических заболеваний. При сравнительной оценке учитывали данные, полученные при лечении 125 больных, находившихся в РНХИ им. проф. А. Л. Поленова. Авторами исследования выявлено, что в межпозвонковом диске вследствие контакта разогретого дистального участка лазерного оптоволокна с тканью генерируются мощные акустогидродинамические возмущения ударного типа, способные приводить к перемещению и перемешиванию дегенеративно измененной ткани в пространстве дефекта фиброзного кольца и грыжевого выпячивания. Такие процессы приводят к уменьшению плотности грыжевого выпячивания и, тем самым, снижают дискогенную компрессию корешков спинномозговых нервов. Авторы сделали вывод, что акустомеханическое возбуждение в условиях резонанса Гельмгольца приводит к перемещению, перемешиванию насыщенной газом дегенеративно измененной ткани в пространстве дефекта фиброзного кольца и грыжевого выпячивания. Таким образом, менее плотная, насыщенная газом ткань за счет переноса замещает грыжу, что приводит к КТ-наблюдаемому резкому снижению плотности в пространстве грыжевого выпячивания и, как следствие, снижению дискогенной компрессии корешков спинномозговых нервов при том, что диск остается на 96-98 % сохранным [13].

Операция нами выполнялась с использованием местной анестезии под флюороскопическим контролем с применением ЭОП, иглой с внутренним сечением 0,9 мм. В своей работе мы использовали лазерный аппарат «ЛАХТА-МИЛОН» — 0,97 (длина волны 0,97 мкм, мощность 5 Вт). Пункцию межпозвонковых дисков осуществляли заднебоковым доступом с проведением иглы через грыжевое выпячивание. Через просвет иглы в межпозвонковый диск вводили световод на 1 мм глубже среза иглы. Лазерное облучение полости дисков проводили в импульсном режиме, после чего игла вводилась в грыжевое выпячивание и проводилась прямая вапоризация грыжи. Суммарная энергия воздействия

Таблица 1. Распределение пациентов по локализации грыжи межпозвонкового диска

Table 1. Distribution of patients according to the location of the herniated intervertebral disc

Уровень поражения	Количество пациентов (%)
L2-L3	2 (6,8%)
L3-L4	3 (10,4%)
L4-L5	10 (34,5%)
L5-S1	12 (41,3%)
L4-L5-S1	2 (6,8%)

составила от 500 до 1150 Дж. Осложнений во время хирургического лечения отмечено не было.

В 27 случаях вапоризация выполнялась на одном уровне, двум пациентам операция выполнена на 2-х уровнях. Распределение пациентов в зависимости от уровня поражения указано в таблице 1.

Второй группе пациентов, вошедшей в исследование, была проведена радиочастотная денервация фасеточных суставов — 72 пациентам в возрасте от 18 до 80 лет. По гендерному различию внутри группы из них — 24 (33,3 %) мужчины и 48 (66,7 %) женщин. Распределение пациентов по возрасту представлено на рисунке 2.

Критериями включения пациентов являлись: наличие хронической боли в спине продолжительностью не менее 6 месяцев с характерной клинической картиной, отсутствие эффекта или недостаточная эффективность консервативной терапии, отсутствие на МРТ признаков диско-радикулярного конфликта, положительный эффект от селективной тестовой блокады [14].

Всем пациентам перед выполнением радиочастотной денервации проводилась тестовая блокада медиальной веточки задней ветви спинномозгового нерва. Операцию проводили под местной анестезией и ЭОП контролем в условиях операционной. Для выполнения денервации нами использован радиочастотный деструктор Cosman RFG-1A. В 2-х случаях денервацию фа-

сеточных суставов проводили на одном уровне (L5-S1), в двух — на двух уровнях (L3-L4, L4-L5), в остальных — на трех уровнях, по стандартному протоколу (L3-S1).

При анализе данных, полученных от обеих групп, вошедших в наше исследование, динамику болевого синдрома оценивали с использованием визуальной аналоговой шкалы.

Результаты и их обсуждение

Критериями оценки ближайших результатов лечения являлось отсутствие жалоб, восстановление двигательной активности, регресс неврологической симптоматики, сроки пребывания пациентов в стационаре.

Интенсивность болевого синдрома по ВАШ (визуально-аналоговая шкала) при поступлении составляла от 4х до 7 баллов. Распределение пациентов по интенсивности болевого синдрома при поступлении отражено на рисунке 3.

Стоит отметить, что при радиочастотной денервации синувентрального нерва регресс болевого синдрома отмечается сразу после выполнения операции. Однако после лазерного воздействия на ткань межпозвонкового диска подобный эффект проявляется не сразу, а нередко даже через несколько дней.

При выписке пациенты отмечали увеличение двигательной активности, сохранялись периодиче-



Рис.2. Распределение пациентов по возрасту

Fig. 2. Distribution of patients by age

ские боли в поясничном отделе (1-2 балла по ВАШ). Осложнений не наблюдалось. Длительность госпитализации во всех случаях составляла не больше 5 суток. Пациенты обеих групп были вертикализированы в день выполнения операции, ограничений ортопедического режима и фиксации поясничного отдела ортезом не требовалось, что сокращало период реабилитации и позволяло вернуться к обычной жизни сразу после выписки из стационара.

Оценка исходов лечения после выполнения лазерной вапоризации проводилась с использованием критериев MacNab, согласно которым выделяют хорошие, удовлетворительные и неудовлетворительные результаты. К хорошим отнесены исходы при наличии следующих признаков: восстановление утраченных функций; редко возникающая боль; отсутствие необходимости приема медикаментов (НПВС и анальгетиков); уменьшение или отсутствие грыжи по данным МРТ. Подобный исход имел место у 68,9 % пациентов. К удовлетворительным отнесли исходы при наличии следующих признаков: некоторое ограничение физической активности, обусловленное болевыми ощущениями; отсутствие симптомов выпадения и зависимости от лекарственных препаратов (24,1 % пациентов). К неудовлетворительным следует отнести исходы при наличии следующих признаков: неврологический статус в послеоперационном периоде не изменился; сохраняется стойкий болевой синдром; существует значительная лекарственная зависимость; активность пациента

резко снижена. Неудовлетворительный исход отмечен у двух пациентов, которым впоследствии было выполнено повторное оперативное вмешательство в объеме микродискэктомии.

После выполнения радиочастотной денервации фасеточных суставов положительный эффект отмечен у 67 пациентов (93 %) (регресс болевого синдрома на первые сутки после выполнения процедуры). В 5 случаях (7 %) добиться регресса болевого синдрома не удалось, что, по нашему мнению, может быть связано с многоуровневым поражением межпозвонковых дисков и фасеточных суставов пояснично-крестцового отдела.

Наше мнение разделяют и другие исследователи, например Шпагин М.В. с соавторами изучили ближайшие и отдаленные результаты лечения 59 пациентов, с выраженным болевым синдромом в поясничной области, прооперированных методом медикаментозной денервации дугоотросчатых суставов. Авторы считают, что денервация межпозвонковых суставов является эффективным малоинвазивным методом лечения фасет-синдрома, вызванного спондилоартрозом. Она позволяет в раннем и отдаленном послеоперационном периодах значительно уменьшить болевой синдром и улучшить качество жизни пациентов [9].

Yahya Cem Erbas (2015) описывает чрескожную лазерную декомпрессию межпозвонкового диска, считая её одним из наиболее применяемых минимально инвазивных методов лечения грыж диска. В работу вошли ретроспективные данные 197

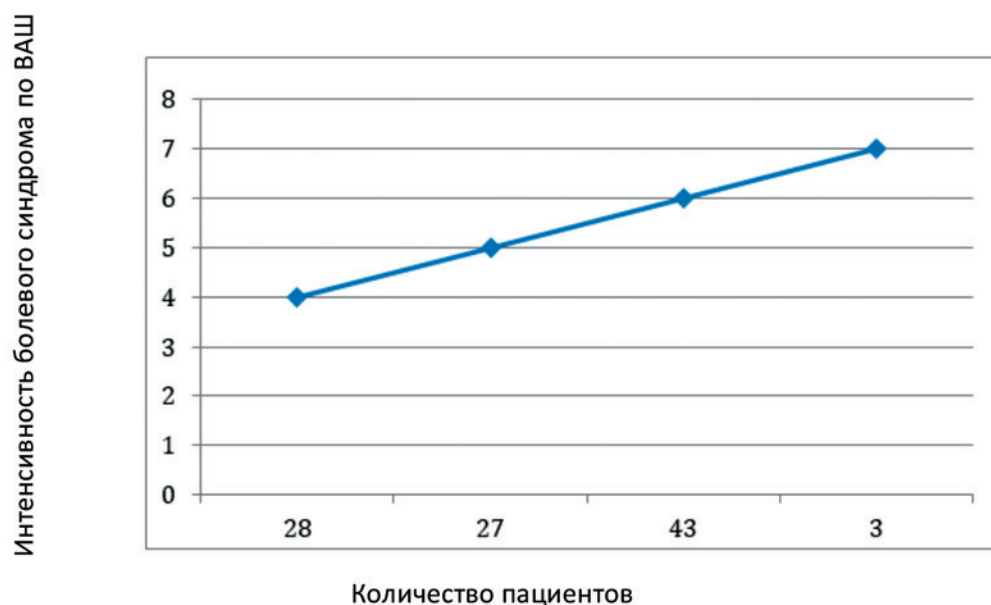


Рис. 3. Распределение пациентов по интенсивности болевого синдрома по ВАШ

Fig. 3. Distribution of patients according to the intensity of pain syndrome according to VAS

пациентов, которые проходили лечение в период с 2007 по 2009 годы. Среди них 107 (54,3 %) были мужчинами, 90 — женщинами, средний возраст составил 46,34 года (в диапазоне от 23 до 86 лет). 72 пациента прошли однократное применение методики, 112 (56,8%) пациентов два этапа и 13 пациентов три этапа процедур. Среднее время наблюдения составило 42 месяца. Из 72 пациентов уровень проведения процедуры был L3-L4 у 4, L4-L5 у 39 пациентов и L5-S1 у 29 пациентов. Несмотря на положительную динамику в раннем послеоперационном периоде, в последующем 25 (12,7 %) пациентов перенесли микрохирургическую дискэктомию. Из наблюдаемых осложнений — дисцит, вторичный по отношению к возможному термическому повреждению, возник у 2 (0,1 %) пациентов, и это осложнение было разрешено консервативным лечением. Автор считает, что чрескожная лазерная декомпрессия является безопасной и эффективной процедурой при лечении дискогенной боли, если пациент соответствует критериям отбора [15].

Заключение

Таким образом, для достижения положительных результатов у пациентов с рефлекторным мышечно-тоническим болевым синдромом необходим дифференцированный подход к применению пункционных малоинвазивных хирургических методов, основанный на адекватном отборе пациентов и уточнении показаний к этим операциям в каждом конкретном случае. А именно, характер болевого синдрома, проявление диско-радикулярного конфликта при принятии решения о лазерной вапоризации и выраженность спондилоартроза при использовании радиочастотной денервации фасеточных суставов.

Использование трансляционных подходов позволяет уменьшить период реабилитации пациентов, сокращает длительность госпитализации, может использоваться как альтернативный вариант лечения, позволяя отсрочить или вовсе избежать проведения открытого оперативного вмешательства.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Shcherbuk YuA, Parfenov VE, Svistov D.V. et al. Practical neurosurgery. Saint Petersburg: Gippocrat, 2002. p.648 In Russian [Щербук Ю.А., Парфенов В.Е., Свистов Д.В. и др. Практическая нейрохирургия. Санкт-Петербург: Гиппократ, 2002. с.648.]
2. Shchedrenok VV, Ivanenko AV, Sebelev KI et al. Minimally invasive surgery of degenerative diseases of the spine. Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova. 2010; 169(2):102–104. In Russian [Щедренко В.В., Иваненко А.В., Себелев К.И. и др. Малоинвазивная хирургия дегенеративных заболеваний позвоночника. Вестник хирургии им. И.И. Грекова. — 2010; 169(2):102–104]
3. Ivanchenko V.N., Gromov M.S., Ninel V.G. et al. Minimally invasive surgery for treatment of discogenic pain syndrome in patients with lumbar degenerative disease. Hirurgiâ pozvonočnika=Spine Surgery. 2010; 3:48–51. In Russian [Иванченко В.Н., Громов М.С., Нинель В.Г. и др. Малоинвазивная хирургия в лечении дискогенных болевых синдромов у пациентов с поясничным остеохондрозом. «Хирургия позвоночника». 2010; 3:48–51.] DOI: 10.14531/ss2010.3.48-51
4. Gorodnina AV, Meredzhi AM, Ivanenko AV et al. Minimally invasive neurosurgery of lumbar disc herniations. Russian Neurosurgical Journal. 2020; 12(3): 5–11 In Russian [Городнина А.В., Мереджи А.М., Иваненко А.В. и др. Малоинвазивная нейрохирургия межпозвонковых грыж поясничного отдела позвоночника. Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова. 2020; 12(3): 5–11]
5. Belyakov YuV, Merzhoyev AM, Orlov AYU et al. Comparative analysis of percutaneous endoscopic interlaminar discectomy and microdiscectomy in patients with overweight. Russian Neurosurgical Journal. 2020; 12(1):12–15. In Russian [Беляков Ю.В., Мереджи А.М., Орлов А.Ю. и др. Сравнительный анализ чрескожной эндоскопической интерламинарной дискэктомии и микродискэктомии у пациентов с избыточной массой тела. Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова. 2020; 12(1):12–15]
6. Meredzhi AM, Orlov AYU, Nazarov AS et al. Percutaneous endoscopic transforaminal and interlaminar lumbar discectomy for cranially migrated disc hernia. Hirurgiâ pozvonočnika=Spine Surgery. 2020;17(3):81–90. In Russian [Мереджи А.М., Орлов А.Ю., Назаров А.С. и др. Перкутанное эндоскопическое трансфораминальное и интерламинарное удаление грыж поясничного отдела позвоночника с краниальной миграцией//Хирургия позвоночника. 2020; 17(3):81–90] DOI: 10.14531/ss2020.3.81-90.
7. Choy DS. Percutaneous laser disc decompression. New York, USA, 2003; p.239. DOI: 10.1007/b97255
8. Choy DS, Case RB, Fielding W et al. Percutaneous laser nucleolysis of lumbar disks. N Engl J Med. 1987; 317(12):771–772. DOI: 10.1056/NEJM198709173171217.
9. Shpagin MV, Yarikov AV, Nazmeev IA et al. The experience of denervation of facet joints in the lumbar spine. Hirurgiâ pozvonočnika=Spine Surgery. 2019; 16(1):57–62. In Russian [Шпагин М.В., Яриков А.В., Назмеев И.А. и др. Опыт денервации дугоотростчатых суставов по-

ясничного отдела позвоночника. Хирургия позвоночника. 2019; 16(1):57-62] DOI: 10.14531/ss2019.1.57-62

10. Gorbunov AV, Koshkareva ZV, Zhivzenko AP et al. The effectiveness of laser vaporization in the treatment of intervertebral hernias of the lumbar spine. Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal). 2020; 5(2):43-48 In Russian [Горбунов А.В., Кошкарёва З.В., Животенко А.П. и др. Эффективность лазерной вапоризации при лечении межпозвонковых грыж поясничного отдела позвоночника. Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal). 2020;5(2):43-48] DOI: 10.29413/ABS.2020-5.2.7

11. Kurenkov E.L., Makarova V.V. Normal Anatomy of Human Intervertebral Disc. Journal of Anatomy and Histopathology. 2017;6(3):117-128. In Russian [Куренков Е.Л., Макарова В.В. Нормальная анатомия межпозвонкового диска у человека. Журнал анатомии и гистопатологии. 2017;6(3):117-128] DOI: 10.18499/2225-7357-2017-6-3-117-128

12. Shutov MV, Khovryakov AV, Belyaev AN. Morphological changes in the intervertebral disc during laser vaporization in the experiment. Modern problems of science and education. Surgery. 2011; 5:39-44. In Russian [Шутов М.В., Ховряков А.В., Беляев А.Н. Морфологические изменения в межпозвонковом диске при проведении лазерной вапоризации в эксперименте// Современные проблемы науки и образования. 2011; 5:39-44]

13. Chudnovsky VM, Ivanenko AV, Yusupov VI et al. Analysis of acoustic-hydrodynamic phenomena of laser puncture treatment of degenerative diseases of the intervertebral discs Russian Neurosurgical Journal. 2011; 3(2):52 In Russian [Чудновский В.М., Иваненко А.В., Юсупов В.И. и др. Анализ акустогидродинамических явлений лазерного пункционного лечения дегенеративных заболеваний межпозвонковых дисков. Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Полёнова. 2011; 3(2):52]

14. Cohen SP, Doshi TL, Constantinescu OC et al. Effectiveness of Lumbar Facet Joint Blocks and Predictive Value before Radiofrequency Denervation: The Facet Treatment Study (FACTS), a Randomized, Controlled Clinical Trial. Anesthesiology. 2018; 129(3):517-535. DOI: 10.1097/ALN.0000000000002274.

15. Erbas YC, Pusat S, Erdogan E. Percutaneous Laser Disc Decompression: Retrospective Analysis of 197 Cases and Review of The Literature. Turk Neurosurg. 2015; 25(5):766-770. DOI: 10.5137/1019-5149.JTN.14692-15.2.

Информация об авторах:

Городнина Ангелина Викторовна, младший научный сотрудник, нейрохирургическое отделение №1, РНХИ им. проф. А. Л. Полёнова, филиал ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Иваненко Андрей Валентинович, д.м.н., доцент кафедры нейрохирургии, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Angelina V Gorodnina, junior researcher, Polenov Russian Research Institute of Neurosurgery, branch of Almazov National Medical Research Centre;

Andrey V.Ivanenko, MD, Associate Professor, Department of Neurosurgery, Almazov National Research Centre.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОЛИМОРФИЗМЫ C786T ГЕНА eNOS И LYS198ASN ГЕНА END1 ПРИ СИНДРОМЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

Троицкая Н. И., Шаповалов К. Г., Мудров В. А.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Чита, Россия

Контактная информация:

Троицкая Наталья Игоревна,
ФГБОУ ВО «Читинская государственная
медицинская академия»
Минздрава России,
ул. Горького, д. 39а, Чита, Россия, 672000.
E-mail: troicachita@mail.ru

Статья поступила в редакцию 07.04.2022
и принята к печати 08.09.2022.

Резюме

Введение. Синдром диабетической стопы — одно из серьезных осложнений сахарного диабета, в 80 % случаев приводящее к развитию гнойно-некротического поражения мягких тканей и в 30 % к ампутации. В патогенезе ключевую роль играет развитие эндотелиальной дисфункции, в котором принимают участие оксид азота и эндотелин-1. **Цель.** Оценить частоту встречаемости генотипов и аллелей полиморфизма C786T гена eNOS и полиморфизма LYS198ASN гена END1 в группе пациентов с синдромом диабетической стопы и группе здоровых доноров, проживающих в Забайкальском крае. **Материалы и методы.** У 100 практически здоровых лиц и 198 пациентов со смешанной формой синдрома диабетической стопы методом ПЦР исследовали полиморфизм C786T гена eNOS и полиморфизм LYS198ASN гена END1. Оценка статистической значимости различий проводилась с использованием критерия хи-квадрат Пирсона. **Результаты.** Генотип C/C полиморфизма C786T гена eNOS в 1,2 раза чаще отмечался у пациентов, в то время как частота встречаемости генотипа C/T была ниже в 1,4 раза, чем в группе контроля. Генотип T/T регистрировался чаще в 2,1 раза у пациентов. Генотип LYS/LYS полиморфизма LYS198ASN гена END1 чаще отмечался в контрольной группе (67 %). Гетерозиготный генотип K/N выявлялся чаще в 1,7 раза в группе пациентов. Генотип ASN/ASN в группе больных встречался реже в 2,2 раза по сравнению с контролем. **Выводы.** Различия частоты встречаемости генотипов полиморфизма C786T гена eNOS и LYS198ASN гена END1 у больных с синдромом диабетической стопы и здоровых лиц подтверждают вклад указанных полиморфизмов в индукцию дисфункции эндотелия.

Ключевые слова: диабетическая стопа, оксид азота, полиморфизм генов, эндотелин-1.

Для цитирования: Троицкая Н.И., Шаповалов К.Г., Мудров В.А. Молекулярно-генетические полиморфизмы C786T гена eNOS и LYS198ASN гена END1 при синдроме диабетической стопы. Трансляционная медицина. 2022;9(4):13-19. DOI: 10.18705/2311-4495-2022-9-4-13-19?

MOLECULAR GENETIC POLYMORPHISMS C786T OF THE eNOS GENE AND LYS198ASN OF THE END1 GENE IN DIABETIC FOOT SYNDROME

Natalya I. Troitskaya, Konstantin G. Shapovalov, Victor A. Mudrov

Chita State Medical Academy, Chita, Russia

Corresponding author:

Natalya I. Troitskaya,
Chita State Medical Academy,
Gorky str., 39a, Chita, Russia, 672000.
E-mail: troicachita@mail.ru

Received 07 April 2022; accepted 08
September 2022.

Abstract

Background. Diabetic foot syndrome is one of the complications of diabetes mellitus, which could result in the development of purulent-necrotic lesions of soft tissues or amputation. Nitric oxide and endothelin-1 plays key role in endothelium dysfunction, thus contributing to the pathogenesis. **Objective.** To evaluate the frequency of genotypes of the C786T polymorphism of the eNOS gene and the LYS198ASN polymorphism of the END1 gene in a group of patients with diabetic foot syndrome and a group of healthy donors living in the Trans-Baikal Territory. **Design and methods.** In 100 healthy individuals and 198 patients with a mixed form of diabetic foot syndrome, polymorphisms were studied by PCR. The statistical significance of differences was assessed using Pearson's chi-square test. **Results.** The C/C and T/T genotypes of the C786T polymorphism of the eNOS gene were more common in patients (1.2 times and 2.1 times, respectively), while the incidence of the C/T genotype was 1.4 times lower. The LYS/LYS genotype of the LYS198ASN polymorphism of the END1 gene was more frequently observed in the control group, while K/N and ASN/ASN genotype was detected 1.7 and 2.2 times more often in the patients, respectively. **Conclusion.** Frequency differences in genotypes of the polymorphisms of eNOS and END1 genes in patients with diabetic foot syndrome and healthy individuals confirm their contribution to the endothelial dysfunction.

Key words: diabetic foot, endothelin 1, gene polymorphism, nitric oxide.

For citation: Troitskaya NI, Shapovalov KG, Mudrov VA. Molecular genetic polymorphisms C786T of the eNOS gene and LYS198ASN of the END1 gene in diabetic foot syndrome. *Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine*. 2022;9(4):13-19. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2022-9-4-13-19

Список сокращений: END1 — эндотелин-1, eNOS — эндотелиальная синтаза оксида азота, NO — оксид азота, СДС — синдром диабетической стопы.

Введение

Сахарный диабет является хроническим заболеванием неинфекционной природы, заболеваемость которым в последнее десятилетие приобрела масштаб мировой эпидемии [1, 2, 3]. Рост числа пациентов с данной патологией и ее осложнениями связан с огромными экономическими затрата-

ми, значительным социальным уронам, высокой инвалидизацией и смертностью [4].

Синдром диабетической стопы (СДС) является одним из грозных осложнений сахарного диабета. Среди больных в возрасте от 25 до 75 лет поражение нижних конечностей отмечается в 55 % случаев [5]. У 15–25 % больных с СДС в течение жизни возникают раневые дефекты на стопах [6]. У 80 % пациентов с СДС развивается гнойно-некротическое поражение мягких тканей, которое сопровождается бурным и непредсказуемым течением, часто носит септический характер и в 30 % случаев

приводит к выполнению высоких ампутаций [7, 8].

После проведения первой ампутации значительно возрастает риск повторной ампутации и смерти [9]. После выполнения ампутации первой конечности по поводу СДС в течение 1–3 лет у 6–30 % больных выполняется ампутация второй конечности, через 5 лет — у 28–51 % пациентов [10]. Летальность в течение 12 месяцев после ампутации на уровне бедра составляет до 39 %. Выживаемость в течение 5 лет после ампутаций составляет от 30 % до 70 % [11].

В патогенезе развития СДС важную роль играет развитие эндотелиальной дисфункции. Наиболее значимым звеном, повреждающимся в эндотелии при нарушении его функции, является система синтеза оксида азота (NO). Большинство химических факторов, синтезируемых в эндотелии или циркулирующих с кровью, реализуют свое действие через данное вещество. При развитии сахарного диабета на ранних стадиях вследствие увеличенного синтеза NO происходит повышение кровотока, которое может приводить к повреждению эндотелиальных клеток. По мере прогрессирования дисфункции эндотелия синтез указанного соединения и чувствительность к нему снижаются, что облегчает функционирование механизмов, следствием которых и является ускоренное образование всех структурных изменений в сосудистой стенке, характерных для ангиопатии [12].

Еще одним важным маркером развития эндотелиальной дисфункции, отражающим состояние вазомоторной функции эндотелия, является эндотелин-1, который считается мощным вазоконстриктором и митогенным фактором для гладкомышечных клеток сосудов, фибробластов, кардиомиоцитов. В низких концентрациях он участвует в регуляции роста клеток эндотелия и стимулирует продукцию ими NO и простагличина [13].

Экспрессия маркеров дисфункции эндотелия кодируется соответствующими генами, наличие полиморфизмов в которых может существенно влиять на выработку данных веществ. Значимость проявления полиморфизма генов и его роль в патогенезе развития различных заболеваний и их осложнений во многом определяется своеобразием разных популяций. Знание специфичности распределения полиморфизмов генов-кандидатов по этнотерриториальному признаку значимо для оценки риска развития патологии и ее распространенности в регионе [14].

Цель

Авторы ставят своей целью оценить частоту встречаемости генотипов и аллелей полиморфиз-

ма C786T гена eNOS и полиморфизма LYS198ASN гена END1 у пациентов с синдромом диабетической стопы, а также у практически здоровых лиц, проживающих в Забайкальском крае.

Материалы и методы

Исследование было одобрено Этическим комитетом Читинской государственной медицинской академии (протокол заседания № 74 от 06.11.2015 г.). Научная работа выполнялась на базе ГУЗ Городская клиническая больница № 1 г. Читы (главный врач — Ф. Р. Чепцов) в период с января 2016 по декабрь 2018 гг. Исследование носило проспективный характер. В обследуемые группы вошли 199 пациентов со смешанной формой синдрома диабетической стопы и 100 практически здоровых человек. Все обследованные дали на это добровольное письменное информационное согласие. Критериями включения для практически здоровых лиц являлись: возраст от 50 до 75 лет. Критериями включения для больных являлись: возраст от 50 до 70 лет, наличие сахарного диабета 2 типа и смешанной формы синдрома диабетической стопы.

Среди пациентов с синдромом диабетической стопы было 63 (31,7 %) мужчины и 136 (68,3 %) женщин, доставленных в отделение гнойной хирургии по поводу данной патологии. Все включенные в исследование пациенты проживали в Забайкальском крае. Средний стаж заболевания сахарным диабетом составил 10,0 лет. Средний показатель гликированного гемоглобина составил 8,7 %. У пациентов данной группы не был достигнут целевой уровень гликированного гемоглобина.

Включенные в исследование пациенты не имели критического уровня поражения сосудов по данным УЗДГ сосудов нижних конечностей.

Диабетическая ангиоретинопатия наблюдалась у 89 пациентов. Диабетическая нефропатия была зарегистрирована у 83 больных.

У всех пациентов в данной группе имелись трофические язвы на стопе, наиболее часто локализующиеся на подошвенной поверхности стопы и пальцах. Язвенные дефекты на стопах соответствовали 1 и 2 степени классификации по Wagner F. W. (1979 г.).

В группу контроля вошли 53 (53 %) мужчины и 43 (43 %) женщины, проживающие в г. Чите и считающие себя относительно здоровыми. На момент обследования в данной группе не было выявлено острых заболеваний или обострения хронических патологий. Средний возраст резидентов контрольной группы составил $60,8 \pm 2,1$ года.

Генотипирование исследуемых полиморфизмов проведено на геномной ДНК, выделенной из лей-

коцитов цельной крови с использованием реагента «Проба Репид» производства ООО «ДНК-Технология» (г. Москва). Исследование проводилось методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (Амплификатор «ДТ-96», ЗАО «НПФ ДНК-Технология», г. Москва) с использованием наборов реактивов согласно инструкции производителя (ООО Научно-производственная фирма «Литех», г. Москва). Генетические исследования проводились на базе НИИ Молекулярной медицины Читинской государственной медицинской академии (директор института — профессор, д.м.н. Ю. А. Витковский).

При проведении статистического анализа авторы руководствовались принципами Международного комитета редакторов медицинских журналов (ICMJE) и рекомендациями «Статистический анализ и методы в публикуемой литературе» (SAMPL) [15]. Необходимый объем выборки был определен с помощью таблицы Альтмана. Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений, процентных долей, десятичной доли единицы. Оценка статистической значимости различий показателей исследования проводилась за счет построения произвольной таблицы сопряженности с использованием критерия хи-квадрат Пирсона. Зависимость относительных показателей оценивалась путем сравнения полученного значения критерия хи-квадрат с критическим (определяло уровень значимости p). Значение уровня двусторонней значимости $p < 0,05$ рассматривалось как статистически значимое. Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics Version 25.0.

Результаты исследования

В результате исследования обнаружены все исследуемые полиморфные варианты генов в гомо и гетерозиготном состоянии, которые соответствовали равновесию Харди-Вайнберга, что дало нам возможность сравнивать частоту их носительства.

При исследовании встречаемости генотипов полиморфизма C786T гена eNOS среди здоровых лиц и пациентов с развитием синдрома диабетической стопы нами выявлены статистически значимые отличия ($\chi^2 = 7,458$, $p = 0,025$) (табл. 1). Гомозиготный генотип C/C указанного полиморфизма гена eNOS чаще в 1,2 раза отмечался у пациентов с диабетической стопой. Частота гетерозиготного генотипа C/T в группе здоровых лиц составила 57 %, что было выше в 1,4 раза, чем в группе больных диабетической стопой. Генотип T/T полиморфизма C786T гена eNOS регистрировался

чаще в 2,1 раза у пациентов с развитием синдрома диабетической стопы.

По полученным данным, частота встречаемости генотипов полиморфизма LYS198ASN гена END1 среди здоровых лиц и больных с развитием диабетической стопы значительно отличалась ($\chi^2 = 8,618$, $p = 0,014$). Генотип LYS/LYS указанного полиморфизма гена END1 чаще регистрировался в контрольной группе и составил 67 %. Гетерозиготный генотип полиморфизма LYS198ASN исследуемого гена регистрировался чаще в 1,7 раза при развитии синдрома диабетической стопы. Гомозиготный генотип ASN/ASN у здоровых лиц встречался чаще в 2,2 раза по сравнению с группой больных диабетической стопой. Различий по частоте встречаемости аллелей LYS и ASN среди сопоставляемых групп нами выявлено не было.

Обсуждение

По данным литературы, имеются единичные исследования ассоциации частоты встречаемости вариантов полиморфизмов гена eNOS и гена END1 с развитием осложнений сахарного диабета.

В ряде работ проводилось исследование ассоциации полиморфизма T786C гена eNOS и его аллельных вариантов с диабетической ретинопатией. По данным S. Zhao и соавторов (2012 г.), обнаружена ассоциация между аллелем a4 полиморфизма 4a/b и сниженным риском диабетической ретинопатии. Носительство аллели C выше указанного полиморфизма гена eNOS может быть защитным фактором развития пролиферативной диабетической ретинопатии [16]. В исследованиях I. Ezzidi и коллег (2008 г.) описана ассоциация полиморфизма T786C гена eNOS с риском развития диабетической нефропатии [17].

В работе Берстеновой С. В. и соавторов (2017 г.) изучалось распределение частот генотипов и аллелей указанного полиморфизма гена END1 у больных неосложненным сахарным диабетом и их связь с развитием диабетической нефропатии, различий между группами выявлено не было [12]. М. Seruga и коллегами (2017 г.) исследована ассоциация диабетической нефропатии при диабете 2 типа и полиморфизмов rs5370, rs1476046 и rs3087459 гена END1. Установлено отсутствие взаимосвязи между изучаемыми полиморфизмами гена END1 и вышеуказанным осложнением сахарного диабета [18].

В работе I. Ezzidi и соавторов (2008 г.) изучена взаимосвязь полиморфизмов гена END1 с развитием диабетической нефропатии. По результатам исследования ассоциации выявлено не было [17]. Наряду с этим, в исследованиях, проведенных Н. Li и соавторами (2008 г.), выявлена ассоциация

Таблица 1. Частота генотипов и аллелей полиморфизмов C786T гена eNOS и LYS198ASN гена END1 среди здоровых лиц и пациентов с синдромом диабетической стопы (df = 2)

Table 1. Frequency of genotypes and alleles of polymorphisms C786T of the eNOS gene and LYS198ASN of the END1 gene among healthy individuals and patients with diabetic foot syndrome (df = 2)

Генотипы	Контроль n = 100	Пациенты с СДС n = 199	χ^2	p
Полиморфизм C786T гена eNOS				
Генотип C/C	36 % (36/100)	43,7 % (87/199)	7,458	0,025
Генотип C/T	57 % (57/100)	41,7 % (83/199)		
Генотип T/T	7 % (7/100)	14,6 % (29/199)		
Аллель C	0,645	0,618	0	0,986
Аллель T	0,355	0,382		
Полиморфизм K198N гена END1				
Генотип LYS/LYS	67 % (67/100)	60,3 % (120/199)	8,618	0,014
Генотип LYS/ASN	20% (20/100)	33,7 % (67/199)		
Генотип ASN/ASN	13 % (13/100)	6 % (12/199)		
Аллель LYS	0,77	0,755	0,001	0,971
Аллель ASN	0,23	0,245		

Примечание: n — количество обследованных, χ^2 — хи-квадрат, p — уровень значимости между группами. Жирным шрифтом выделены значимые результаты.

Note: n — number of examined, χ^2 — chi-square, p — significance level between groups. Significant results are highlighted in bold.

генотипа ASN/ASN с риском развития диабетической ретинопатии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в популяции Китая [19].

Закключение

Таким образом, выявлено, что частота встречаемости вариантов генотипов полиморфизма C786T гена eNOS и LYS198ASN гена END1 достоверно отличается у больных с синдромом диабетической стопы и здоровых лиц, что подтверждает роль данных полиморфизмов в индукции дисфункции эндотелия как одного из механизмов указанного осложнения сахарного диабета.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Dedov II, Shestakova MV. Complications of diabetes mellitus: treatment and prevention: monograph. M.: Medicinskoe informacionnoe agentstvo, 2017. p.744. In Russian [Дедов И.И., Шестакова М.В. Осложнения сахарного диабета: лечение и профилактика: монография. М.: Медицинское информационное агентство, 2017. 744 с.]

2. International Diabetes Federation (IDF). Diabetes Atlas. 7th Edition, International Diabetes Federation, Brussels, Belgium. <http://www.diabetesatlas.org> (2015)
3. Standards of Medical Care in Diabetes-2017: Summary of Revisions. Diabetes Care. 2017; 40(Suppl 1):S4-S5. DOI: 10.2337/dcl7-S003.
4. Dedov II, Shestakova MV. Type 2 diabetes mellitus: from theory to practice. M.: Medicinskoe informacionnoe agentstvo, 2016. p. 576. In Russian [Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет типа 2: от теории к практике. М.: Медицинское информационное агентство, 2016. 576 с.]
5. Druk IV, Nechaeva GI, Rjapolova EA. Diabetic foot syndrome: tactics of preventive interventions. LechNhiy vrach. 2014; 12:12-14. In Russian [Друк И.В., Нечаева Г.И., Ряполова Е.А. Синдром диабетической стопы: тактика профилактических вмешательств. Лечащий врач. 2014; 12:12-14.]
6. Tokmakova AY, Egorova DN, Doronina LP. Foot disorders in diabetes mellitus. Obesity and metabolism. 2017; 14(1):41-47. In Russian [Токмакова А.Ю., Егорова Д.Н., Доронина Л.П. Поражения нижних конечностей при сахарном диабете. Ожирение и метаболизм. 2017; 14(1):41-47.] DOI: 10.14341/omet2017141-47.
7. Kurlayev PP, Gritsenko VA, Belozertseva YP. Modern approaches to antibiotic therapy of purulent-necrotic complications of diabetic foot syndrome. Bjulleten' Orenburgskogo nauchnogo centra UrO RAN. 2016; 2: 1-13. In Russian [Курлаев П.П., Гриценко В.А., Белозерцева Ю.П. Современные подходы к антибактериальной терапии гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы. Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. 2016; 2:1-13.]
8. Dubrovshchik OI, Garelik PV, Dovnar IS, et al. Real possibilities to decrease a quantity of lower extremities amputations in patients with purulo-necrotic complications of diabetic foot syndrome. Journal of the Grodno State Medical University. 2015; 4(52): 26-29. In Russian [Дубровщик О.И., Гарелик П.В., Довнар И.С. и др. Реальные возможности снижения частоты ампутаций нижних конечностей у пациентов с гнойно-некротическими осложнениями синдрома диабетической стопы. Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2015; 4(52): 26-29.]
9. Maksimova N. Diabetic foot syndrome: possible problems and solutions. Aktualnaya endokrinologiya. 2016; 3: 53-70. In Russian [Максимова Н. Синдром диабетической стопы: возможные проблемы и пути решения. Актуальная эндокринология. 2016; 3: 53-70.]
10. Korejba KA, Minabutdinov AR, Tuneshev LM, et al. Diabetic foot syndrome. Replacement for inpatient treatment technique based on the fast track surgery. Ambulatornaya khirurgiya=Ambulatory Surgery (Russia). 2019;(1-2):72-79. In Russian [Корейба К.А., Минабутдинов А.Р., Тушев Л.М. и др. Синдром диабетической стопы. Стационарзамещающая методика на основе fast track-хирургии. Амбулаторная хирургия. 2019; (1-2):72-79.] DOI: 10.21518/1995-1477-2019-1-2-72-79.
11. Wukich DK, Ahn J, Raspovic KM, et al. Comparison of Transtibial Amputations in Diabetic Patients With and Without End-Stage Renal Disease. Foot Ankle Int. 2017; 38(4):388-396. DOI: 10.1177/1071100716688073.
12. Berstneva SV, Dubinina II, Byalovsky YuYu, et al. Genetic aspects of diabetic neuropathy in the case of patients having diabetes mellitus of the 2nd type. Medical almanac. 2017; 6 (51): 140-144. In Russian [Берстнева С.В., Дубинина И.И., Бяловский Ю.Ю. и др. Генетические аспекты диабетической нефропатии у больных сахарным диабетом 2-го типа. Медицинский альманах. 2017; 6 (51): 140-144.]
13. Stepanova TV, Ivanov AN, Tereshkina NE, et al. Markers of endothelial dysfunction: pathogenetic role and diagnostic significance. Russian clinical laboratory diagnostics. 2019; 64(1): 34-41. In Russian [Степанова Т.В., Иванов А.Н., Терешкина Н.Е. и др. Маркеры эндотелиальной дисфункции: патогенетическая роль и диагностическое значение (обзор литературы). Клиническая лабораторная диагностика. 2019; 64(1): 34-41.] DOI: 10.18821/0869-2084-2019-64-1-34-41.
14. Davydychik EV, Snezhitskiy VA, Stepuro TL, et al. Endothelial nitric oxide synthase gene G894T polymorphism in patients with coronary heart disease and diabetes mellitus type 2. Journal of the Grodno State Medical University. 2018; 16(6): 673-678. In Russian [Давыдчик Э.В., Снежицкий В.А., Степуро Т.Л. и др. Полиморфизм G894T гена эндотелиальной синтазы оксида азота у пациентов с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа. Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2019; 16(6): 673-678.] DOI:10.25298/2221-8785-2018-16-6-673-678.
15. Mudrov VA. Statistical anaKis algorithms of qualitative features in biomedical research using the SPSS software package. Transbaikal Medical Bulletin. 2020; 1:151-163. In Russian [Мудров В.А. Алгоритмы статистического анализа качественных признаков в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS. Забайкальский медицинский вестник. 2020; 1:151-163.] DOI: 10.52485/19986173_2020_1_151.
16. Zhao S, Li T, Zheng B, et al. Nitric oxide synthase 3 (NOS3) 4b/a, T-786C and G894T polymorphisms in association with diabetic retinopathy susceptibility: a meta-analysis. Ophthalmic Genet. 2012; 33(4):200-207. DOI: 10.3109/13816810.2012.675398.
17. Ezzidi I, Mtiraoui N, Mohamed MB, et al. Association of endothelial nitric oxide synthase Glu298Asp, 4b/a, and -786T>C gene variants with diabetic nephropathy. J Diabetes Complications. 2008; 22(5):331-338. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2007.11.011.
18. Šeruga M, Kariž S, Makuc J, et al. Endothelin-1 Gene Polymorphisms rs5370, rs1476046, and rs3087459 are

not Associated with Diabetic Nephropathy in Caucasians with Type 2 Diabetes Mellitus. *Folia Med (Plovdiv)*. 2017; 59(3):261–269. DOI: 10.1515/folmed-2017-0033.

19. Li H, Louey JW, Choy KW, et al. EDN1 K198N is associated with diabetic retinopathy in type 2 diabetes. *Mol Vis*. 2008 Sep 15;14:1698–1704.

Информация об авторах:

Троицкая Наталья Игоревна, к.м.н., доцент кафедры онкологии, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России;

Шаповалов Константин Геннадьевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России;

Мудров Виктор Андреевич, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного и стоматологического факультетов, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России.

Author information:

Natalya I. Troitskaya, PhD, Associate Professor of the Department of Oncology, Chita State Medical Academy;

Konstantin G. Shapovalov, MD, Professor, Head of the Department of Anesthesiology, Intensive care and Intensive care, Chita State Medical Academy;

Victor A. Mudrov, PhD, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine and Dentistry, Chita State Medical Academy.

ISSN 2311-4495
ISSN 2410-5155 (Online)
УДК 616.89-008.454:616-073.584

ДЕПРЕССИИ: ИССЛЕДОВАНИЯ МЕТОДОМ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ СПЕКТРОСКОПИИ (ОБЗОР)

Коростышевская А. М.¹, Савелов А. А.¹, Абрамова В. Д.^{1,2}, Штарк М. Б.³

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт «Международный томографический центр» Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», Новосибирск, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», Новосибирск, Россия

Контактная информация:

Коростышевская Александра Михайловна,
ФГБУН Институт «Международный томографический центр» СО РАН,
ул. Институтская, 3А, г. Новосибирск, Россия, 630090.
E-mail: koro@tomo.nsc.ru

Статья поступила в редакцию
28.06.2022 и принята к печати
25.08.2022.

Резюме

Магнитно-резонансная спектроскопия (МРС) является неинвазивным методом оценки нейрохимического состояния головного мозга. В последние годы рост числа высокопольных сканеров привел к стремительному увеличению подобных исследований и совершенствованию качества достигнутых средствами МРС-данных, разработке механизмов и технологий получения и обработки результатов.

Обзор посвящен исследованиям возможностей МРС в изучении нейрохимии головного мозга при депрессиях. Рассмотрены основы методик и различных подходов проведения МРС, технические требования к материалу исследования, достоинства и недостатки метода, трудности интерпретации результатов, перспективы комбинации МРС с ФМРТ, ЭЭГ. В большинстве спектроскопических работ, проведенных при депрессиях, показано аномальное снижение концентраций аминокислот-нейротрансмиттеров — γ -аминомасляной кислоты и глутамата, что согласуется с результатами посмертных гистопатологических исследований. Несомненно, необходимы дальнейшие многофакторные исследования для определения анатомической и клинической специфики изменений уровней Glx и ГАМК, которые обнаруживаются у депрессивных пациентов. Наконец, актуальны поиски других подходов для установления специфических клеточных процессов, лежащих в основе нарушений уровней Glx и ГАМК, наблюдаемых при депрессии.

Представленный материал может использоваться и лечь в основу дальнейших мультимодальных экспериментов с применением МРС, которые могут оказаться актуальными как для обоснованной разработки более эффективных лекарственных средств, так, и не в последнюю очередь, инструментов нейробиоуправления, направленных на интерактивные вмешательства в нейросетевую организацию при депрессивных расстройствах.

Ключевые слова: γ -аминомасляная кислота, ГАМК, глутамат, депрессия, магнитно-резонансная спектроскопия.

Для цитирования: Коростышевская А.М., Савелов А.А., Абрамова В.Д., Штарк М.Б. Депрессии: исследования методом магнитно-резонансной спектроскопии (обзор). Трансляционная медицина. 2022;9(4):20-32. DOI: 10.18705/2311-4495-2022-9-4-20-32

DEPRESSION: MAGNETIC RESONANCE SPECTROSCOPY STUDIES (REVIEW)

Aleksandra M. Korostyshevskaya¹, Andrey A. Savelov¹,
Victoria D. Abramova^{1,2}, Mark B. Shtark³

¹ International tomography center, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

² Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia

³ Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russia

Corresponding author:

Aleksandra M. Korostyshevskaya,
International tomography center, Siberian
Branch of Russian Academy of Sciences,
Institutskaya str. 3A, Novosibirsk, Russia
630090.

E-mail: koro@tomo.nsc.ru

Received 28 June 2022; accepted 25 August 2022.

Abstract

Magnetic resonance spectroscopy (MRS) is a non-invasive method for assessing the neurochemical state of the brain. In recent years, the growth in the number of high-field scanners has led to a rapid increase in such studies and improvement in the quality of MRS data, the development of mechanisms and technologies for obtaining and processing results.

The review is devoted to the study of the possibilities of MRS in the study of brain neurochemistry in depression. The fundamentals of techniques and various approaches to MRS, technical requirements for the study material, advantages and disadvantages of the method, difficulties in interpreting the results, and prospects for combining MRS with fMRI and EEG are considered. Most spectroscopic studies performed in depression show an abnormal decrease in the concentrations of the amino acid neurotransmitters γ -aminobutyric acid and glutamate, which is consistent with the results of post-mortem histopathological studies. Multivariate studies are needed to determine the anatomical and clinical specificity of changes in Glx and GABA levels that are found in depressed patients.

The presented material can be used and form the basis for further multimodal experiments using MRS, which may be relevant both for the informed development of more effective drugs, and last but not least, neurofeedback tools aimed at interactive interventions in the neural network organization in depressive disorders.

Key words: depression, GABA, glutamate, MRI, spectroscopy, γ -aminobutyric acid.

For citation: Korostyshevskaya AM, Savelov AA, Abramova VD, Shtark MB. Depression: magnetic resonance spectroscopy studies (review). *Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine*. 2022;9(4):20-32. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2022-9-4-20-32

Список сокращений: DTI — диффузионно-тензорная визуализация, Glx — глутамин-глутамат, GSH — глутатион, ГАМК — γ -аминомасляная кислота, МРС — магнитно-резонансная спектроскопия, фМРС — функциональная МРС, фМРТ — функциональная МРТ.

Введение

Магнитно-резонансная спектроскопия (МРС) является неинвазивным методом оценки ней-

химического состояния головного мозга. В последние годы рост числа высокопольных сканеров привел к стремительному увеличению подобных исследований и совершенствованию качества достигнутых средствами МРС-данных, разработке механизмов и технологий получения и обработки результатов. Особое внимание в этой тематике сосредоточено на анализе уровней аминокислотных нейротрансмиттеров — глутамата/глутамин- и γ -аминомасляной кислоты (ГАМК) из-за их

предполагаемой роли в патогенезе депрессии [1-3]. На сегодняшний день результаты исследований МРС у пациентов с депрессией не были особенно последовательными, что, вероятно, связано с недостаточной разработанностью метода и гетерогенностью выборки пациентов. Однако недавний метаанализ исследований глутамата у пациентов с депрессией показал, что его уровень снижается при острой депрессии, особенно в передних отделах мозга [4]. Также появились данные, что концентрация ГАМК снижается при депрессии, особенно в затылочной коре, где его легче измерить с помощью современной методики МРС [5, 6].

Мы предоставляем актуальный обзор исследований МРС за последнее десятилетие, как с точки зрения приложений, так и технологических достижений и клинического применения для понимания механизмов дисфункции мозга при депрессивных расстройствах. Среди отечественных МРС публикаций были найдены только несколько статей, посвященных изучению уровня ГАМК в мозге человека [7-10].

Однако МРС анализ психических расстройств в последние годы активно появляется в зарубежных публикациях, что является показателем их актуальности и мотивирующим стимулом развития отечественных исследований в этой области.

Методика проведения

Сканирование большинством исследователей проводится на сканерах 3 Тл с 16/32-канальной приемной головной катушкой. Сбор данных осуществляется из вокселя размером от $20 \times 20 \times 20$ мм³ (8 мл) до $50 \times 30 \times 20$ мм³ (30 мл) с вариантами формы кубическая или прямоугольная при сохранении объема, расположенного в области интереса — затылочной или лобной коре с захватом симметричных медиальных отделов полушарий. Выбор размера вокселя зависит от сложности регистрации спектра интересующего метаболита и размеров анатомической области исследования мозга. Так, для получения спектра ГАМК необходим максимально возможный размер вокселя для обеспечения достаточного отношения сигнал/шум при адекватном анатомическом покрытии области интереса (рис. 1)

Воксель позиционируется вручную по аксиальному срезу T1-взвешенному градиентному эхо-изображению (3D-T1-GE). T1-взвешенные структурные изображения должны покрывать весь объем мозга и иметь разрешение порядка 1 мм³. Возможно использование FSL FAST для сегментации структурных изображений мозга на серое, белое вещество и спинномозговую жидкость, чтобы количественно оценить состав спектроскопического вокселя [11].

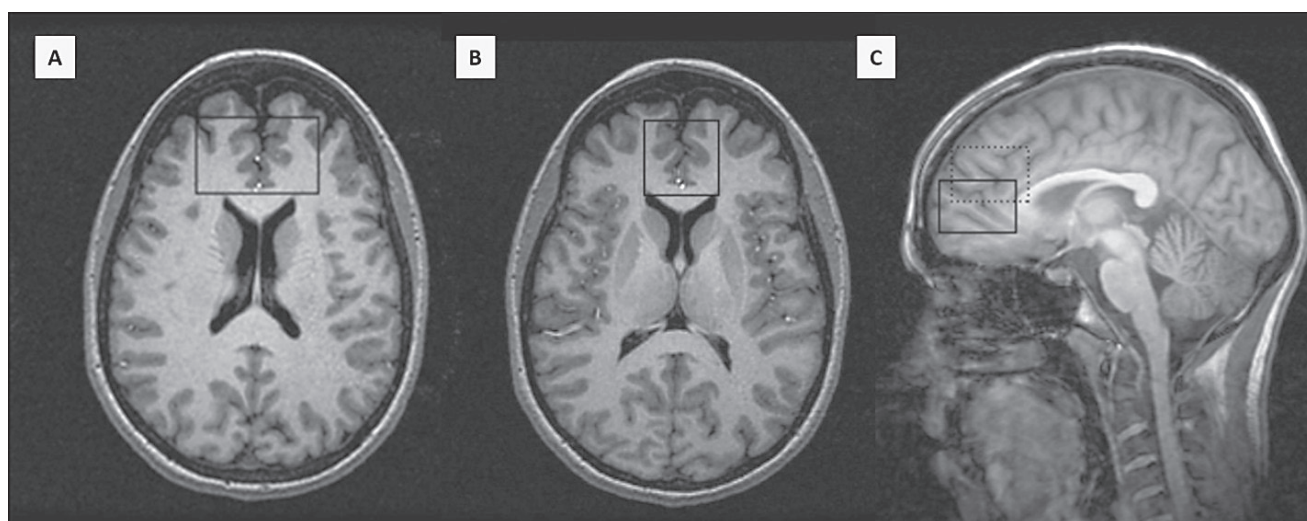


Рис. 1. Размещение вокселя для получения спектра ГАМК в дорсомедиальной/дорсальной переднелатеральной префронтальной области интереса (А) и в вентромедиальной префронтальной (В) по аксиальным срезам. (С) Положение этих же вокселей по сагиттальному срезу: А — верхний воксель (пунктирная рамка) и В — нижний воксель (сплошная рамка). Из-за анатомической близости двух интересующих областей мозга два вокселя перекрываются [6]

Fig. 1. Voxel placement for GABA spectrum acquisition in the dorsomedial/dorsal anterolateral prefrontal ROI (A) and ventromedial prefrontal (B) axial slices. (C) Position of the same voxels in the sagittal section: A — upper voxel (dashed frame) and B — lower voxel (solid frame). Due to the anatomical proximity of the two brain regions of interest, two voxels overlap [6]

В исследовании Godlewska, Beata R et al. (2015) использовались следующие параметры сканирования с подавлением воды: время эхо-сигнала — $TE=8,5$ с, $TR=3200$ мс, 16-шаговый фазовый цикл, 128 средних значений для затылочного вокселя. Рекомендовано применять REST-срезы (по одному на каждой стороне кубического вокселя) для подавления сигналов, исходящих извне интересующего объема, и для минимизации связанных с движением артефактов вычитания изображений, выбранных при спектроскопии ISIS (image-selected *in vivo* spectroscopy). Для всех спектров применяется полуавтоматическая цепочка обработки, которая включает удаление средних значений, искаженных движением, коррекцию дрейфа частоты и фазы до усреднения сигнала. Средние значения, искаженные движением, всегда исключаются из обработки в сочетании с соответствующей парой вычитания ISIS; однако, чтобы предотвратить потерю отношения сигнал/шум (SNR), оставшаяся часть 16-шагового цикла фазового кодирования не отбрасывается. Базисные спектры генерируются с использованием программного обеспечения рабочей станции сканера. Все концентрации метаболитов рассчитываются относительно общего креатина (креатин + фосфокреатин). Ширина линии определялась как полная ширина на половине максимума подобранных пиков.

Уровень ГАМК в исследовании Hasler et al. (2007) был измерен с использованием следующих импульсных параметров сканирования: $TE=68$ мсек, время повторения $TR=1,5$ сек, 2048 точек сбора данных с шириной спектра 5000 Гц. Время сканирования составляло 27 минут для 1024 накоплений в каждом из двух вокселей (дорсомедиальной/дорсальной переднелатеральной префронтальной области интереса и в вентромедиальной префронтальной (рис. 1).

Материалы исследований

Для адекватного сравнительного анализа результатов группу контроля необходимо формировать с аналогичным группе пациентов возрастным и гендерным составом. Следует также учитывать степени депрессии, которая с учетом особенностей клинических проявлений, а также технологии исследования и необходимости длительного и неподвижного пребывания в сканере чаще соответствовала средней степени по критериям DSM-IV [12]. Кроме того, необходимо прекратить прием антидепрессантов как минимум за 3 месяца до исследования для исключения медикаментозного нейрохимического воздействия. В некоторых исследованиях был проведен объективный анализ динамики по данным исходного и посттерапевти-

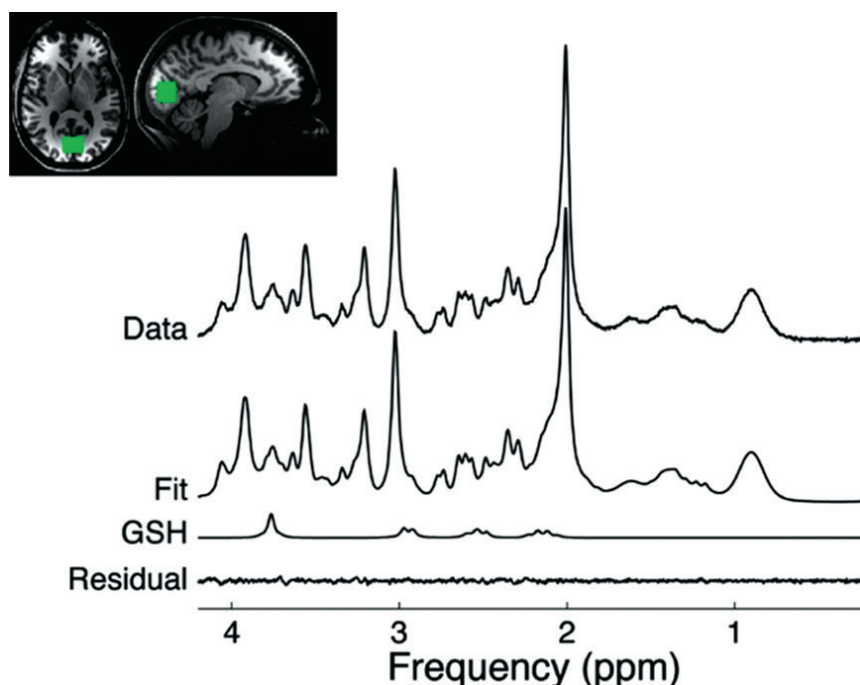


Рис. 2. Расположение вокселя интересующей области и спектр глутатиона (GSH) затылочной коры вместе с аппроксимацией (Fit) и остатком (Residual) [13]

Fig. 2. Voxel location of the region of interest and spectrum of glutathione (GSH) of the occipital cortex together with fit (Fit) and residual (Residual) [13]

ческого сканирования МРС, дополненный субъективным анализом клинического эффекта лечения [13].

При сравнении состава вокселей в группе контроля и пациентов, страдающих депрессией, следует обращать особое внимание на соотношение содержания в них серого вещества, нейрохимический состав которого представляет особый интерес в контексте изучения депрессий. Кроме того, некоторыми авторами замечено, что группы существенно не различаются по составу вокселей в отношении содержания белого вещества и спинномозговой жидкости; однако содержание серого вещества было значительно ниже в группе пациентов ($p=0,033$) [13]. В подобных случаях, содержание серого вещества в вокселе рекомендовано учитывать в качестве коварианты при сравнении пациентов с депрессией и контрольной группы.

Пример спектров и соответствующее размещение вокселя, полученные Beata R. et al. (2015), показаны на рисунке 2. Также показаны спектральные соответствия и остатки (подгонка данных), амплитуда которых может служить индикатором качества подгонки (рис. 2).

Результаты исследований

Глутатион (GSH) является основным эндогенным поглотителем свободных радикалов, и его снижение может повышать уязвимость клеток к окислительному стрессу [14]. Имеются данные о том, что у пациентов с депрессией снижена антиоксидантная способность плазмы, о чем свидетельствует пониженный уровень глутатионпероксидазы (GPX) [15]. Дальнейшие исследования выявили пониженный уровень глутамата и глутатиона в коре как у пациентов с большой депрессией, так и у пациентов с синдромом хронической усталости [16]. Однако два других исследования МРС при биполярном расстройстве не смогли обнаружить различий в корковом GSH между пациентами и контрольной группой [17, 18], что позволяет предположить, что пониженный уровень GSH, вероятно, не является признаком расстройств настроения в целом.

Кроме того, посмертное исследование префронтальной коры головного мозга, проведенное Консорциумом Фонда Стэнли, выявило пониженные уровни как GSH, так и GPX у пациентов с диагнозом большой депрессии [19]. В недавней публикации с участием МРС сообщалось о более низких

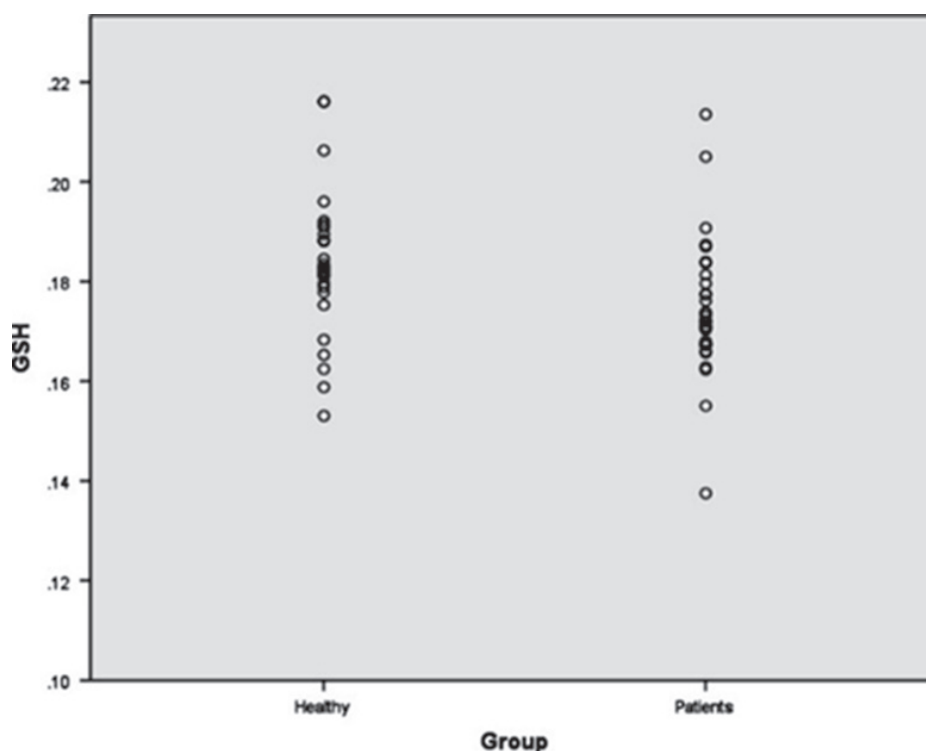


Рис. 3. Индивидуальные концентрации GSH по отношению к креатину в затылочной коре у пациентов с депрессиями и у здоровых людей [13]

Fig. 3. Individual concentrations of GSH in relation to creatine in the occipital cortex in patients with depression and in healthy people [13]

уровнях GSH в затылочной коре как у пациентов с большой депрессией, так и с синдромом хронической усталости [16].

В исследовании Godlewska, Beata R et al. (2015) было показано, что пациенты с депрессией имели более низкие уровни GSH ($F=5,10$, $p=0,028$) (рис. 2), но в сравнении с контрольной группой не различались по концентрации каких-либо других метаболитов (ГАМК, глутамина, глутамата; все значения $p>0,3$) (рис. 3). Шестинедельное лечение эсциталопрамом, которое привело к клиническим ответам (снижение HAM-D на 50 % или более) у 18 пациентов, не изменило концентрации ГАМК, глутамата, глутамина или GSH ($p=0,08$ — $0,99$), других метаболитов (все значения $p>0,1$).

Существует несколько МРС исследований концентрации ГАМК при депрессии как в передних отделах мозга, так и в затылочной коре [5, 6, 20-22]. К сожалению, не все результаты этих работ хорошо воспроизводятся. Исследование большой группы пациентов с меланхолической депрессией, не получавших медикаментозное лечение, показало, что уровни ГАМК в затылочной коре были заметно ниже, чем в контрольной группе, в меньшей степени ГАМК снижались у пациентов с немеланхолическими формами заболевания [20].

Таким образом, тяжесть или конкретный профиль симптомов, связанных с меланхолической депрессией, может быть связан со сниженным уровнем ГАМК, измеренным с помощью МРС. Другое исследование [23] обнаружило снижение уровня ГАМК как в передней поясной коре, так и в затылочной у пациентов с резистентной к антидепрессантам форме депрессии. Однако у других пациентов с депрессией, ранее не получавших лечения, или с меньшей степенью резистентности к нему, не было выявлено более низких уровней ГАМК ни в одной из областей мозга. Godlewska, Beata R et al. (2015) также не получили значимых отличий уровня ГАМК у пациентов, у которых не было клинического ответа на лечение эсциталопрамом в течение следующих 6 недель, с теми, у кого наблюдалось снижение HAM-D не менее чем на 50 %.

Типичный набор спектров регистрации ГАМК, сравнивающих пациентов и контрольную группу, показан на рисунке 4. В исследовании Hasler et al. (2007) в дорсомедиальном вокселе уровни Glx и ГАМК были снижены у пациентов по сравнению с контрольной группой ($p = 0,02$), без корреляции с тяжестью по шкале оценки депрессии Монтгомери-Асберга ($r = 0,18$ и $0,24$ соответственно). Уровни

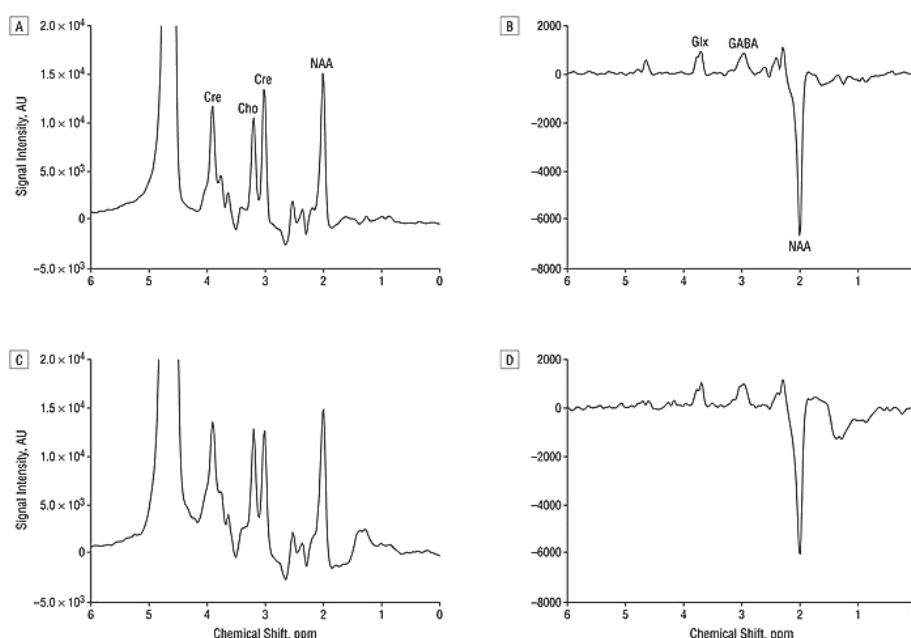


Рис. 4. Типичный набор спектров γ -аминомасляной кислоты (ГАМК), полученных на 3 Тл сканере от пациента с большим депрессивным расстройством (А и В) и контрольной группы (С и D) [20]

Fig. 4. Typical set of γ -aminobutyric acid (GABA) spectra obtained on a 3 T scanner from a patient with major depressive disorder (A and B) and a control group (C and D) [20]

Glx и ГАМК положительно коррелировали друг с другом ($r = 0,71$; $p < 0,001$).

В ROI VM-PF уровни Glx были снижены у пациентов с депрессией по сравнению с контролем, тогда как уровни ГАМК не различались между группами. В численном отношении различия были более заметными у женщин, чем у мужчин. У пациентов с БДР уровни Glx и ГАМК значимо не коррелировали с показателями шкалы оценки депрессии Монтгомери-Асберга ($r = -0,04$ и $-0,07$ соответственно): уровни Glx и ГАМК положительно коррелировали друг с другом ($r = 0,31$; $p = 0,04$), что противоречит данным предшествующего исследования, где была выявлена отрицательная корреляция между ними [20].

Новой задачей последних МРС исследований стало изучение уровня и динамики нейротрансмиттеров (ГАМК и глутамата) в режиме интерактивной активации (в т.ч. терапевтического свойства). Для этого важно сопряжение данных МРС с параметрами BOLD-эффекта и ЭЭГ, регистрируемых в одной сессии. Медиаторно-сосудистое сцепление происходит при возбуждении пирамидных клеток и тормозных интернейронов в коре головного мозга, генерирующем изменения нейронной активно-

сти и выброс ключевых медиаторов, передающих сигналы сосудистой единице (рис. 5). Тесная физиологическая связь трансмиссерного и сосудистого ответов (нейрососудистое сцепление) достаточно подробно изучена и была продемонстрирована для различных стимулов на животных моделях [24]. Остается в значительной степени неизвестным, как ведет себя нейрососудистое сцепление, когда состояние мозга изменено (например, при депрессивных расстройствах).

С учетом выявленных физиологических нейрососудистых связей особый интерес представляют работы, в которых проведено комбинированное исследование с использованием МРС, электроэнцефалографии, магнитно-резонансной томографии (ЭЭГ-МРТ), диффузионно-тензорной визуализации (DTI) в одном и том же сеансе, в одних и тех же физиологических условиях. Интеграция нескольких методов визуализации становится все более популярной исследовательской стратегией для изучения человеческого мозга. Нейротрансмиттеры глутамат и ГАМК, являясь передатчиками и ключевыми составляющими баланса торможения/возбуждения, представляют в этом контексте особый интерес, тем более что они рас-

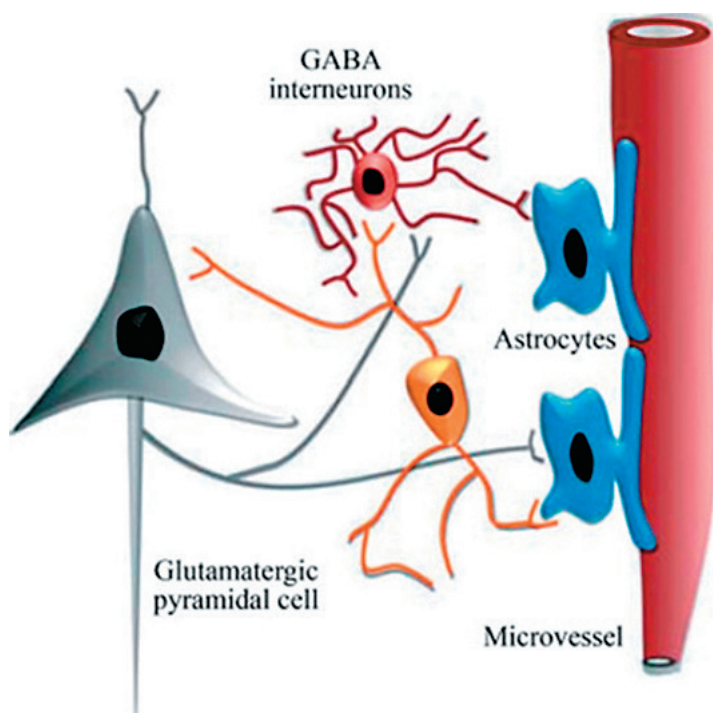


Рис. 5. Схема нейрососудистого сцепления в коре головного мозга, демонстрирующая связь функции пирамидных нервных клеток и сосудов, обеспечивающих их кислородом, благодаря нейротрансмиттерам тормозных интернейронов [24]

Fig. 5. Scheme of neurovascular coupling in the cerebral cortex, demonstrating the relationship between the function of pyramidal nerve cells and blood vessels that provide them with oxygen due to neurotransmitters of inhibitory interneurons [24]

пространены по всей коре и могут быть изучены *in vivo* с помощью МРС.

Так, Jorge Arrubla et al. (2017) провели исследование в когорте здоровых мужчин-добровольцев, в которой уровни глутамата измеряли в задней поясной коре с помощью ¹H-магнитно-резонансной спектроскопии при 3 Тл с одномоментной ЭЭГ-МРТ и DTI для поиска функциональных и микроструктурных коррелятов глутамата. Оказалось, что концентрация глутамата в задней поясной извили-

не значимо коррелирует со средним значением коэффициента диффузии. ФМРТ не выявил никакой связи между концентрацией глутамата и внутренней активностью сети состояния покоя. ЭЭГ же показала положительную корреляцию концентрации глутамата с электрическими потенциалами α -1 и отрицательную корреляцию с потенциалами α -2 и β -1 [25].

Есть и другие данные [26], что ГАМК отрицательно коррелирует со стимул-индуцированной

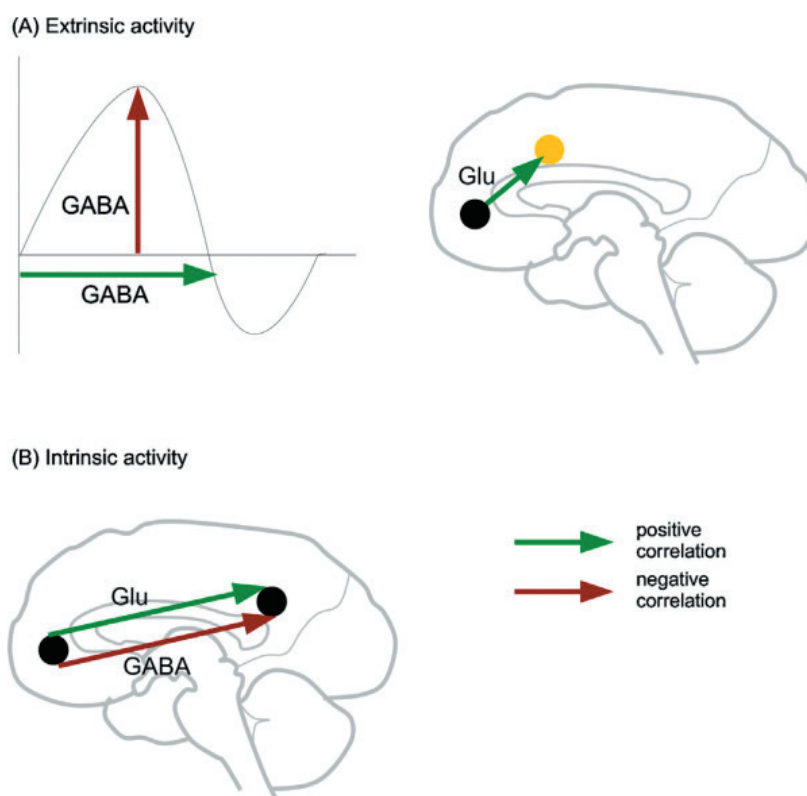


Рис. 6. Результаты последовательно обнаруженных корреляций уровня ГАМК и BOLD сигнала в разных областях мозга и при выполнении заданий. (А) Амплитуда BOLD-ответа, вызванного внешним стимулом, отрицательная и коррелирует с региональными концентрациями ГАМК/GABA, в то время как ширина ответа BOLD положительно коррелирует с тем же медиатором. Концентрация глутамата (Glu) положительно коррелирует с индуцированным стимулом BOLD-ответом других областей мозга (а также с межрегиональной функциональной связностью при выполнении заданий). (В) Функциональная связь в состоянии покоя между регионами положительно коррелирует с концентрацией глутамата и отрицательно коррелирует с концентрацией ГАМК/GABA [25]

Fig. 6. Results of sequentially found correlations of the level of GABA and BOLD signal in different areas of the brain and when performing tasks. (A) The amplitude of the BOLD response evoked by an external stimulus is negative and correlates with regional GABA/GABA concentrations, while the width of the BOLD response is positively correlated with the same mediator. Glutamate (Glu) concentrations are positively correlated with stimulus-induced BOLD responses in other brain regions (as well as with interregional functional connectivity during tasks). (B) Resting-state functional connectivity between regions is positively correlated with glutamate concentration and negatively correlated with GABA/GABA concentration [25]

активностью в пределах одного региона мозга, а также положительно коррелирует с межрегиональными связями активности, как во время выполнения задач, так и в состоянии покоя. Эти выводы получены, в том числе, при исследовании людей с психическими расстройствами (рис. 6).

Комбинация фМРТ-МРС у здоровых людей продемонстрировала, что концентрация глутамата в передней поясной извилине коррелирует с уровнем BOLD-сигнала в состоянии покоя в том же регионе. Напротив, такой связи нет, если проводить исследование в состоянии прицельной активации данного региона мозга [27]. При проведении фМРТ-МРС у пациентов с тревожными расстройствами [28] обнаружена корреляция высоких показателей ГАМК с активацией правой миндалины и снижением связанности между миндалевидным телом и вентромедиальной префронтальной корой. Исходные уровни ГАМК в дорсальной передней части поясной извилины соотносили с показателем восстановления страха, определяемым изменениями проводимости кожи — реакции, зависящей от уровня кислорода в крови (рис. 7).

Другим примером исследования ГАМК в сочетании с фМРТ является работа по изучению концентрации ГАМК в области островка, связанной

с interoceptивным осознанием, у пациентов с депрессивным синдромом [29, 30].

Обсуждение

Трудность поиска различий в концентрациях глутамата и ГАМК между пациентами с депрессией и контрольной группой может быть связана с конкретной методикой МРС, которая используется в отдельных исследованиях. Например, известно, что значения ГАМК, полученные с помощью методики спектрального редактирования, содержат загрязняющие сигналы от макромолекул, вклад которых в измерения ГАМК с коротким временем эхо-сигнала неизвестен. Тем не менее, определена очень значимая корреляция между уровнями ГАМК в затылке, измеренными с помощью SPECIAL и более традиционным методом спектрального редактирования, что указывает на возможность использования и дальнейшего изучения преимуществ различных технологий обработки спектральных данных [11].

С развитием технологий МРТ и появлением сверхвысокопольных томографов (7Тл) повысилась точность количественного определения метаболитов при МРС, надежность и стабильность спектроскопических наблюдений с коротким

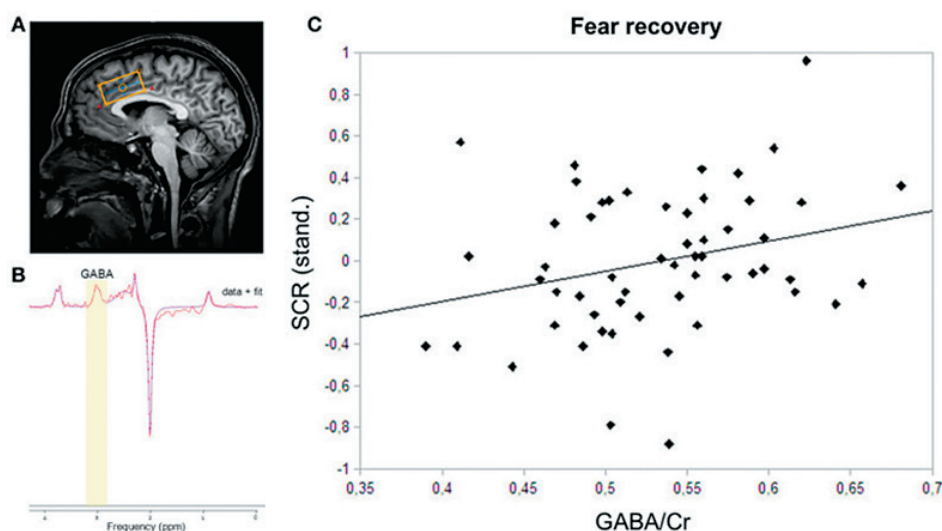


Рис. 7. Результаты фМРТ-МРС у пациентов с тревожными расстройствами. (А) Воксель $40 \times 20 \times 20 \text{ мм}^3$ установлен в дорсальных отделах передней поясной извилины. (В) Пик ГАМК на спектре с аппроксимацией. (С) График корреляции концентрации ГАМК и реакции кожи на проводимость ($r_s = 0,28$; $P = 0,04$) [28]

Figure 7. Results of fMRI-MRS in patients with anxiety disorders. (A) A $40 \times 20 \times 20 \text{ mm}^3$ voxel is placed in the dorsal regions of the anterior cingulate gyrus. (B) GABA peak in the spectrum with approximation. (C) Correlation plot of GABA concentration and skin response to conductance ($r_s = 0.28$; $P = 0.04$) [28]

эхо-временем (TE), которые используются для проведения функциональной МРС (фМРС). ФМРС дает представление о метаболитах, участвующих в нейроэнергетике (например, лактат, глюкоза или β -гидроксibuтират) и нейротрансмиссии (например, γ -аминомасляная кислота или объединенные глутамат и глутамин), связанных с нагрузкой и состоянием покоя. Сочетание измерений фМРС с фМРТ важно не только для понимания нормальной функции мозга, но и приобретает клиническое значение для обнаружения биомаркеров неврологических и нервно-психических расстройств [31].

Некоторые исследования обнаружили снижение содержания серого вещества в определенных областях мозга при депрессии, при этом затылочная кора обычно не вовлекается в этот процесс [32]. Другие исследования сравнили объем серого вещества пациентов с депрессией и контрольной группы, используя морфометрию на основе вокселей, и не обнаружили подобных различий [13]. Хотя сообщалось о более высоких уровнях ГАМК в корковом сером веществе по сравнению с белым веществом, Hasler et al. (2007) не обнаружили корреляции между концентрацией ГАМК и долей серого вещества в вокселе. Складывается впечатление, что использование объема серого вещества в вокселе в качестве коварианты при сравнении данных МРС пациентов с депрессией и контрольной группы является до сих пор не до конца обоснованным.

В интерпретации данных МРС следует учитывать, что уровень нейромедиаторов может изменяться вторично на фоне нейродегенеративных и других структурных особенностей нервной ткани, включенной в исследуемый воксель. Так, гистопатологические изменения при больших депрессивных расстройствах, в том числе снижение числа префронтальных глиальных клеток, их плотности и генных продуктов, могут лежать в основе снижения концентраций Glx, обнаруженного в большинстве МРС исследований [33-40]. Большая часть пула ГАМК находится в ГАМКергических нейронах [41]. В посмертных исследованиях биполярного расстройства сообщалось о снижении плотности ГАМКергических нейронов в передней поясной коре [42], что может проявляться на МРС в виде снижения концентрации ГАМК. Кроме того, в экспериментах на животных было показано, что концентрация ГАМК в головном мозге может снижаться под воздействием стресса или эмоционального напряжения, которые могут быть вызваны самой процедурой исследования, требующей от пациента концентрации и эмоционального включения. Это необходимо учитывать при проведении МРС и последующем анализе полученных данных, которые

должны всегда носить относительный характер, т.е. быть нормированы на изменения во времени и/или на групповые различия.

Другой трудностью агрегации и системного анализа результатов МРС исследований депрессий является неоднородность выборки пациентов с различными видами депрессивных расстройств в каждой из работ. Действительно, депрессивные расстройства включают в себя отличающиеся по степени тяжести и клинической симптоматике состояния, которые до настоящего времени плохо систематизированы.

Исследования мультимодальной визуализации ГАМК и глутамата (в комбинации с фМРТ, ЭЭГ, DTI) еще только развиваются, но уже сейчас намечаются наиболее потенциально значимые направления работ на будущее. Большую проблему представляет собой смесь типов тканей в пределах больших вокселей, которые необходимо использовать при МРС. Другой проблемой является длительность эксперимента, которая увеличивается с применением дополнительных методик и ограничена возможностями пациента продолжительно находиться в сканере. Пока остаются нерешенными вопросы и о том, как лучше всего интерпретировать результаты функциональной и биохимической визуализации. Будущие исследования должны помочь решить эти и многие другие вопросы, закрепляя вклад мультимодальных методов визуализации, которые могут привнести новые фундаментальные и прикладные знания в неврологию и психиатрию. Это тем более актуально с учетом того, что использование мультимодальной визуализации у пациентов с психическими расстройствами может иметь потенциальное диагностическое и терапевтическое значение. Известно, что в механизмах действия антидепрессантов определенную роль играют воздействия на глутаматергическую и ГАМКергическую функции [43, 44]. Изучается эффективность перорального приема натуральной или синтетической ГАМК для улучшения сна и стрессоустойчивости, которая также может быть исследована с помощью нейробиохимических и функциональных методов визуализации [45]. Результаты мультимодальных исследований с использованием МРС в итоге могут оказаться актуальными для обоснованной разработки более эффективных не только терапевтических средств, но и инструментов нейробио-управления, направленных на лечение депрессии.

Заключение

В настоящее время существует достаточно обоснованная теоретическая база использования МРС

для изучения нейрохимических отклонений в головном мозге человека при депрессивных расстройствах, основанная на нейрофизиологических и патогистологических исследованиях людей и животных. В большинстве спектроскопических работ показано значимое снижение концентраций Glx и ГАМК при депрессиях, что согласуется с результатами посмертного гистопатологического анализа.

Несомненно, необходимы дальнейшие многофакторные исследования для определения анатомической и клинической специфики изменений уровней Glx и ГАМК, которые обнаруживаются у депрессивных пациентов. Продольные необходимы для оценки взаимосвязи между отклонениями концентрации Glx и ГАМК при МРС и динамикой симптомов депрессии. Наконец, актуальны поиски других подходов для установления специфических клеточных процессов, лежащих в основе нарушений уровней Glx и ГАМК, наблюдаемых при депрессии. В этом аспекте, прежде всего, стоит рассмотреть комбинации МРС с другими современными количественными микроструктурными методами МРТ, такими как: ФМРТ, ЭЭГ, DTI, картирование макромолекулярной протонной фракции.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Благодарности / Acknowledgments

Авторы благодарят Российский научный фонд (Проект № 21-15-00209) за финансовую поддержку этой работы, а также Министерство науки и высшего образования РФ за доступ к оборудованию. / (Project No. 21-15-00209) for financial support of this work, as well as the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation for access to equipment.

Список литературы / References

1. Taylor M, Bhagwagar Z, Cowen PJ et al. GABA and mood disorders. *Psychol Med.* 2003; 33(3):387-393. DOI: 10.1017/s0033291702006876
2. Sanacora G, Zarate CA, Krystal JH et al. Targeting the glutamatergic system to develop novel, improved therapeutics for mood disorders. *Nat Rev Drug Discov.* 2008; 7(5):426-437. DOI: 10.1038/nrd2462
3. Sanacora G. Cortical inhibition, gamma-aminobutyric acid, and major depression: there is plenty of smoke but is there fire? *Biol Psychiatry.* 2010; 67(5):397-398. DOI: 10.1016/j.biopsych.2010.01.003
4. Yüksel C, Öngür D. Magnetic resonance spectroscopy studies of glutamate-related abnormalities in

mood disorders. *Biol Psychiatry.* 2010; 68(9):785-794. DOI: 10.1016/j.biopsych.2010.06.016

5. Sanacora G, Mason GF, Rothman DL et al. Reduced cortical gamma-aminobutyric acid levels in depressed patients determined by proton magnetic resonance spectroscopy. *Arch Gen Psychiatry.* 1999; 56(11):1043-1047. DOI: 10.1001/archpsyc.56.11.1043

6. Hasler G, van der Veen JW, Tumonis T et al. Reduced prefrontal glutamate/glutamine and gamma-aminobutyric acid levels in major depression determined using proton magnetic resonance spectroscopy. *Arch Gen Psychiatry.* 2007; 64(2):193-200. DOI: 10.1001/archpsyc.64.2.193

7. Semenova NA, Menshchikov PE, Manzhurtsev AV, et al. Dynamics of intravital concentration of amino acid metabolites in human brain in post-traumatic period. *Proceedings of the Academy of Sciences.* 2019; 484(2):238–242. In Russian [Семенова Н.А., Меньщиков П.Е., Манжурцев А.В. и др. Динамика прижизненной концентрации метаболитов аминокислот в головном мозге человека в посттравматическом периоде. Доклады Академии наук. 2019; 484(2):238–242]. DOI: 10.31857/S0869-56524842238-242

8. Perfilova VN, Borodkina LE. Participation of gamma-amino-butyric-ergic system in the regulation of cerebral blood flow. *Bulletin of the russian military medical academy.* 2014; 1(45):203-211. In Russian [Перфилова В.Н., Бородкина Л.Е. Участие гамма-аминомасляно-кислотно-ергической системы в регуляции мозгового кровообращения. Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2014; 1(45):203-211].

9. Semenova NA, Manzhurtsev AV, Menshchikov PE et al. Magnetic resonance spectroscopy: non-invasive studies of human brain metabolism in normal and pathological conditions. *Progress in physiological science.* 2019; 50(1):58–74. In Russian [Семенова Н.А., Манжурцев А.В., Меньщиков П.Е. и др. Магнитно-резонансная спектроскопия: неинвазивные исследования метаболизма мозга человека в норме и патологии. Успехи физиологических наук. 2019; 50(1):58–74]. DOI: 10.1134/S0301179819010107

10. Menshchikov PE, Semenova NA, Akhadow TA et al. An increase in cerebral γ -amino butyric acid concentration in children with mild traumatic brain injury in the acute phase: 1h mrs study. *Biophysics* 2017;62(6):1221–1231. In Russian [Меньщиков П.Е., Семенова Н.А., Ахадов Т.А. и др.. Рост церебральной концентрации γ -аминомасляной кислоты у детей с легкой черепно-мозговой травмой в остром периоде по данным протонной магнитно-резонансной спектроскопии. Биофизика. 2017;62(6):1221–1231].

11. Near J, Andersson J, Maron E et al. Unedited in vivo detection and quantification of γ -aminobutyric acid in the occipital cortex using short-TE MRS at 3 T. *NMR Biomed.* 2013; 26(11):1353-1362. DOI: 10.1002/nbm.2960

12. Bell CC. DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. JAMA: The Journal of the American Medical Association. 1994; 272(10):828. DOI: 10.1001/JAMA.1994.03520100096046
13. Godlewska BR, Near J, Cowen PJ. Neurochemistry of major depression: a study using magnetic resonance spectroscopy. *Psychopharmacology (Berl)*. 2015; 232(3):501-507. DOI: 10.1007/s00213-014-3687-y
14. Harvey BH, Joubert C, du Preez JL et al. Effect of chronic N-acetyl cysteine administration on oxidative status in the presence and absence of induced oxidative stress in rat striatum. *Neurochem Res*. 2008; 33(3):508-517. DOI: 10.1007/s11064-007-9466-y
15. Altamura C, Maes M, Dai J et al. Plasma concentrations of excitatory amino acids, serine, glycine, taurine and histidine in major depression. *Eur Neuropsychopharmacol*. 1995; 5 Suppl:71-75. DOI: 10.1016/0924-977x(95)00033-1
16. Shungu DC. N-acetylcysteine for the treatment of glutathione deficiency and oxidative stress in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2012; 71(11):937-938. DOI: 10.1016/j.biopsych.2012.03.025
17. Godlewska BR, Yip SW, Near J et al. Cortical glutathione levels in young people with bipolar disorder: a pilot study using magnetic resonance spectroscopy. *Psychopharmacology (Berl)*. 2014; 231(2):327-332. DOI: 10.1007/s00213-013-3244-0
18. Lagopoulos J, Hermens DF, Tobias-Webb J et al. In vivo glutathione levels in young persons with bipolar disorder: a magnetic resonance spectroscopy study. *J Psychiatr Res*. 2013; 47(3):412-417. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2012.12.006
19. Gawryluk JR, Mazerolle EL, Brewer KD et al. Investigation of fMRI activation in the internal capsule. *BMC Neurosci*. 2011; 12:56. DOI: 10.1186/1471-2202-12-56
20. Sanacora G, Gueorguieva R, Epperson CN et al. Subtype-specific alterations of gamma-aminobutyric acid and glutamate in patients with major depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2004; 61(7):705-713. DOI: 10.1001/archpsyc.61.7.705
21. Walter H, Berger M, Schnell K. Neuropsychotherapy: conceptual, empirical and neuroethical issues. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2009; 259 Suppl 2:S173-182. DOI: 10.1007/s00406-009-0058-5
22. Murrough JW, Mao X, Collins KA et al. Increased ventricular lactate in chronic fatigue syndrome measured by 1H MRS imaging at 3.0 T. II: comparison with major depressive disorder. *NMR Biomed*. 2010; 23(6):643-650. DOI: 10.1002/nbm.1512
23. Price RB, Shungu DC, Mao X et al. Amino acid neurotransmitters assessed by proton magnetic resonance spectroscopy: relationship to treatment resistance in major depressive disorder. *Biol Psychiatry*. 2009; 65(9):792-800. DOI: 10.1016/j.biopsych.2008.10.025
24. Lecrux C, Hamel E. Neuronal networks and mediators of cortical neurovascular coupling responses in normal and altered brain states. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2016; 371(1705):20150350. DOI: 10.1098/rstb.2015.0350
25. Arrubla J, Farrher E, Striesselmann J et al. Microstructural and functional correlates of glutamate concentration in the posterior cingulate cortex. *J Neurosci Res*. 2017; 95(9):1796-1808. DOI: 10.1002/jnr.24010
26. Duncan NW, Wiebking C, Northoff G. Associations of regional GABA and glutamate with intrinsic and extrinsic neural activity in humans—a review of multimodal imaging studies. *Neurosci Biobehav Rev*. 2014; 47:36-52. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2014.07.016
27. Enzi B, Duncan NW, Kaufmann J et al. Glutamate modulates resting state activity in the perigenual anterior cingulate cortex — a combined fMRI-MRS study. *Neuroscience*. 2012 ; 227:102-109. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2012.09.039
28. Levar N, van Leeuwen JMC, Puts NAJ et al. GABA Concentrations in the Anterior Cingulate Cortex Are Associated with Fear Network Function and Fear Recovery in Humans. *Front Hum Neurosci*. 2017; 11:202. DOI: 10.3389/fnhum.2017.00202
29. Wiebking C, Duncan NW, Tiet B et al. GABA in the insula — a predictor of the neural response to interoceptive awareness. *Neuroimage*. 2014; 86:10-18. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2013.04.042
30. Wiebking C, Bauer A, de Greck M et al. Abnormal body perception and neural activity in the insula in depression: an fMRI study of the depressed “material me”. *World J Biol Psychiatry*. 2010; 11(3):538-549. DOI: 10.3109/15622970903563794
31. Koush Y, Rothman DL, Behar KL et al. Human brain functional MRS reveals interplay of metabolites implicated in neurotransmission and neuroenergetics. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2022; 42(6):911-934. DOI: 10.1177/0271678X221076570
32. Kupfer DJ, Frank E, Phillips ML. Major depressive disorder: new clinical, neurobiological, and treatment perspectives. *Lancet*. 2012; 379(9820):1045-1055. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60602-8.
33. Rajkowska G, Miguel-Hidalgo JJ, Wei J et al. Morphometric evidence for neuronal and glial prefrontal cell pathology in major depression. *Biol Psychiatry*. 1999; 45(9):1085-1098. DOI: 10.1016/s0006-3223(99)00041-4
34. Ongür D, Drevets WC, Price JL. Glial reduction in the subgenual prefrontal cortex in mood disorders. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998; 95(22):13290-13295. DOI: 10.1073/pnas.95.22.13290
35. Bowley MP, Drevets WC, Ongür D et al. Low glial numbers in the amygdala in major depressive disorder. *Biol Psychiatry*. 2002; 52(5):404-412. DOI: 10.1016/s0006-3223(02)01404-x
36. Cotter DR, Pariante CM, Everall IP. Glial cell abnormalities in major psychiatric disorders: the evidence

and implications. *Brain Res Bull.* 2001; 55(5):585-595. DOI: 10.1016/s0361-9230(01)00527-5

37. Cotter D, Mackay D, Landau S et al. Reduced glial cell density and neuronal size in the anterior cingulate cortex in major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 2001; 58(6):545-553. DOI: 10.1001/archpsyc.58.6.545

38. Cotter D, Mackay D, Chana G et al. Reduced neuronal size and glial cell density in area 9 of the dorsolateral prefrontal cortex in subjects with major depressive disorder. *Cereb Cortex.* 2002; 12(4):386-394. DOI: 10.1093/cercor/12.4.386

39. Uranova N, Orlovskaya D, Vikhreva O et al. Electron microscopy of oligodendroglia in severe mental illness. *Brain Res Bull.* 2001; 55(5):597-610. DOI: 10.1016/s0361-9230(01)00528-7

40. Uranova N, Orlovskaya D, Vikhreva O et al. Electron microscopy of oligodendroglia in severe mental illness. *Brain Res Bull.* 2001; 55(5):597-610. DOI: 10.1016/s0361-9230(01)00528-7

41. Petroff OA. GABA and glutamate in the human brain. *Neuroscientist.* 2002; 8(6):562-573. DOI: 10.1177/1073858402238515

42. Benes FM, Todtenkopf MS, Logiotatos P et al. Glutamate decarboxylase(65)-immunoreactive terminals in cingulate and prefrontal cortices of schizophrenic and bipolar brain. *J Chem Neuroanat.* 2000; 20(3-4):259-269. DOI: 10.1016/s0891-0618(00)00105-8

43. Zarate CA Jr, Du J, Quiroz J et al. Regulation of cellular plasticity cascades in the pathophysiology and treatment of mood disorders: role of the glutamatergic system. *Ann N Y Acad Sci.* 2003; 1003:273-291. DOI: 10.1196/annals.1300.017

44. Skolnick, Phil. Beyond monoamine-based therapies: clues to new approaches. *The Journal of clinical psychiatry.* 2002; 63(2):19-23.

45. Hepsomali P, Groeger JA, Nishihira J et al. Effects of Oral Gamma-Aminobutyric Acid (GABA) Administration on Stress and Sleep in Humans: A Systematic Review. *Front Neurosci.* 2020; 14:923. DOI: 10.3389/fnins.2020.00923

Информация об авторах:

Коростышевская Александра Михайловна, д.м.н., ведущий научный сотрудник, заведующий отделением медицинской диагностики, ФГБУН Институт «Международный томографический центр» СО РАН;

Савелов Андрей Александрович, к.ф.-м.н., старший научный сотрудник, ФГБУН Институт «Международный томографический центр» СО РАН;

Абрамова Виктория Дмитриевна, младший научный сотрудник, ФГБУН Институт «Международный томографический центр» СО РАН, аспирант факультета естественных наук, кафедра физиологии человека и животных, ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет»;

Штарк Марк Борисович, д.б.н., профессор, академик РАН, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины».

Author information:

Aleksandra M. Korostyshevskaya, M.D., Leading Researcher, Head of the Department of Medical Diagnostics, International tomography center, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences;

Andrey A. Savelov, Ph.D., Senior Researcher, International tomography center, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences;

Victoria D. Abramova, research laboratory assistant, International tomography center, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences; PhD student, Faculty of Natural Sciences, Novosibirsk National Research State University;

Mark B. Shtark, D.Sc., Professor, academician of the Russian Academy of Sciences, Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine.

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ЛЕЧЕНИЕ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЭНДОВАСКУЛЯРНЫМИ МЕТОДАМИ

Горбатов А. В., Латкин О. Е., Прохорихин А. А., Зубарев Д. Д., Чернявский М. А.

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

Контактная информация:

Горбатов Артем Викторович,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: a.gorbatyh@mail.ru

Статья поступила в редакцию 30.07.2022
и принята к печати 23.09.2022.

Резюме

Мультидисциплинарное развитие медицины в последние десятилетия привело к улучшению понимания молекулярных механизмов развития онкологических заболеваний. Представление о злокачественных новообразованиях как о гетерогенных объектах, имеющих в своем составе клетки с разным генетическим фоном, позволило объяснить селективную эффективность одного типа лечения к определенной части клеток опухоли у пациента. Как следствие, были разработаны многочисленные таргетные методы, которые в настоящее время являются краеугольным камнем в лечении различных злокачественных новообразований, отдельно или в сочетании с химиотерапией, лучевой терапией, хирургией и интервенционной радиологией.

Интервенционная онкология находится на стыке диагностики и лечения. Ее методы — минимально инвазивны, адаптированы к характеристикам пациента. В настоящее время активно разрабатываются персонализированные процедуры, способные выявлять раковые клетки, избирательно достигать и лечить их, а также оценивать доставку и поглощение лекарств, чтобы вносить коррективы в проводимое лечение на основе полученных данных о процедурах и в итоге прогнозировать ответ. Здесь мы рассмотрим интервенционные онкологические процедуры и инновационные методы, которые находятся в стадии разработки, такие как трансартериальная химиоэмболизация (ТАСЕ), масляная трансартериальная химиоэмболизация (сТАСЕ), катетерная внутриартериальная доставка наночастиц, и др. Таким образом, интервенционная онкология обладает уникальными возможностями для избирательного воздействия на опухолевые поражения не только в диагностических целях, но и для широкого спектра минимально инвазивных чрескожных методов лечения.

Ключевые слова: внутриартериальная доставка наночастиц, интервенционная онкология, масляная трансартериальная химиоэмболизация, селективная лучевая терапия, трансартериальная химиоэмболизация, трансартериальная химиоэмболизация с применением насыщенных сфер.

Для цитирования: Горбатов А.В., Латкин О.Е., Прохорихин А.А., Зубарев Д.Д., Чернявский М.А. Современный взгляд на лечение онкологических заболеваний эндоваскулярными методами. Трансляционная медицина. 2022;9(4):33-40. DOI: 10.18705/2311-4495-2022-9-4-33-40

MODERN VIEW ON THE TREATMENT OF ONCOLOGICAL DISEASES BY ENDOVASCULAR METHODS

Artem V. Gorbatykh, Oleg E. Latkin, Aleksei A. Prokhorikhin,
Dmitrii D. Zubarev, Mikhail A. Chernyavsky

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Artem V. Gorbatykh,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: a.gorbatykh@mail.ru

Received 30 July 2022; accepted
23 September 2022.

Abstract

In recent decades, the multidisciplinary development of medicine has led to an improved understanding of the molecular mechanisms of the development of oncological diseases. The idea of malignant neoplasms as heterogeneous objects containing cells with different genetic backgrounds made it possible to explain the selective effectiveness of one type of treatment for a certain part of the tumor cells in a patient. Numerous targeted therapies have formed the cornerstone in the treatment of various malignancies, alone or in combination with other treatments such as chemotherapy, radiation therapy, surgery and interventional radiology.

Interventional oncology covers both diagnostics and treatment. Its methods are minimally invasive and highly specific to the patient. Currently, personalized procedures are actively developed and allow to detect cancer cells, selectively contact and treat them. Another important problem is to evaluate drug delivery and uptake in order to make adjustments to the treatment based on the received data from the procedures and, ultimately, to predict the response. Here we will consider such interventional oncological procedures and innovative methods that are under development as transarterial chemoembolization (TACE), oily transarterial chemoembolization (cTACE), catheter intra-arterial delivery of nanoparticles etc. Thus, interventional oncology has unique opportunities for selective impact on tumor lesions not only for diagnostic purposes, but also for a wide range of minimally invasive percutaneous treatments.

Key words: interventional oncology, intra-arterial delivery of nanoparticles, selective internal radiation therapy, transarterial chemoembolization, transarterial chemoembolization with drug-eluting microspheres, transarterial oily chemoembolization.

For citation: Gorbatykh AV, Latkin OE, Prokhorikhin AA, Zubarev DD, Chernyavskiy MA. Modern view on the treatment of oncological diseases by endovascular methods. Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2022;9(4):33-40. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2022-9-4-33-40

Список сокращений: ГЦК — гепатоцеллюлярная карцинома, ФТА — фототермическая абляция, BCLC — Барселонская классификация рака печени, DEB-TACE — трансартериальная химиоэмболизация с применением насыщенных сфер, HIFU — высокоинтенсивный сфокусированный ультразвук, IRE — необратимая электропорация, SIRT — селективная внутренняя лучевая терапия, TACE — трансартериальная химиоэмболизация.

Введение

За последние десятилетия, благодаря мультидисциплинарному развитию медицины, улучшилось наше понимание различных заболеваний на молекулярном уровне, в частности в области онкологии [1]. Например, мы узнали, что злокачественные новообразования представляют собой гетерогенные объекты, содержащие клетки с различным генетическим и эпигенетическим ланд-

шафтом [2], и что первичные опухоли и связанные с ними отдаленные метастазы также могут резко различаться с молекулярной точки зрения. Таким образом, один тип лечения может быть эффективным только у части пациентов с одним и тем же заболеванием или может быть направлен только на определенную часть раковых клеток у одного и того же больного [3]. Как следствие, были разработаны многочисленные таргетные методы, которые в настоящее время являются краеугольным камнем в лечении различных злокачественных новообразований, отдельно или в сочетании с другими видами лечения, такими как химиотерапия, лучевая терапия, хирургия и интервенционная радиология [4, 5].

Интервенционная онкология — быстро развивающаяся область интервенционной радиологии. Эта дисциплина позволяет одновременно проводить диагностику, терапию и мониторинг эффективности лечения в режиме реального времени [5]. Благодаря использованию самых передовых технологий, обеспечивающих лучшую визуализацию, интервенционная онкология играет все более важную роль в лечении онкологических больных. В этом обзоре мы рассмотрим различные методики, применяемые в интервенционной онкологии, а также будущие направления в этой области.

Трансартериальная химиоэмболизация (TACE)

Трансартериальная химиоэмболизация (TACE) является одним из первых методов, который использовался в области интервенционной радиологии, сочетая диагностику опухолей печени с одновременным лечением опухоли и оценкой динамики заболевания в режиме реального времени [6, 7]. С момента первых разработок TACE широко используется при лечении гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) и в настоящее время является стандартом лечения пациентов с нерезектабельным заболеванием на промежуточной стадии в соответствии с Барселонской классификацией рака печени (BCLC) [10, 11]. Более того, TACE все чаще выполняется у пациентов с метастатическим поражением печени [12].

Суть TACE заключается в том, что в артерию, питающую опухоль, вводят химиопрепарат с эмболизирующим агентом, это позволяет достичь высокой концентрации лекарственного вещества, которая не может быть достигнута при системной доставке, таким образом максимизируя концентрацию в опухолевом образовании при минимизации системной токсичности [13].

Масляная трансартериальная химиоэмболизация (сTACE)

Во время этой методики вводят эмульсию, состоящую из противоракового агента (например, доксорубина, наиболее часто используемого цитотоксического агента), смешанного с липидом (Guerbet, Париж, Франция), химическим веществом на основе макового масла [14]. Помимо этой способности переносчика лекарств, липидол сочетает в себе другие уникальные свойства. Он рентгеноконтрастен и, таким образом, позволяет точно контролировать доставку эмульсии во время скопии. Более того, липидол обладает уникальной способностью избирательно поглощаться и долго задерживаться при ГЦК и других гиперартериализированных опухолях печени [7, 9]. Таким образом, помимо его роли в эмболизации, липидол можно вводить отдельно в печеночную артерию в качестве агента, для поиска опухоли.

Была проведена обширная работа по изучению важнейших параметров опухоли, таких как аномальная сосудистая сеть опухоли, размер, плотность, расстояние от раковых клеток, повышенная проницаемость сосудов и задержка макромолекул опухолью и внеклеточный матрикс [15]. Ранние работы показали, что эмульсии вода-в-масле обладают более высоким эмболическим эффектом и свойствами переносчика лекарственного средства с более длительным временем высвобождения лекарственного средства, в отличие от эмульсии масло-в-воде [16]. В недавнем доклиническом исследовании сравнивали использование классической эмульсии (соотношение масла/воды: 1/1 и эмульсии с более высоким соотношением масла/воды: 3/1). Последний показал более высокие результаты накопления в опухолях по сравнению с прилежащей здоровой печенью, более высокие внутриопухолевые и более низкие системные концентрации доксорубина [17]. Во время приготовления эмульсии непрерывные и инкрементальные инъекции доксорубина в липидол приводили к почти 100 % образованию эмульсии типа вода-в-масле и имели повышенную стабильность по сравнению с болюсными инъекциями [18].

Трансартериальная химиоэмболизация с применением насыщенных сфер (DEB-TACE)

Сферы с лекарственным покрытием также могут использоваться для DEB-TACE. При DEB-TACE сферы насыщают противоопухолевым препаратом, они суспендируются в йодсодержащей растворимой контрастной среде и вводятся в опухолевые ткани-мишени. DEB-TACE позволяет точно доставлять лекарство к опухоли с пониженной системной

токсичностью. После захвата внутриопухолевыми сосудами, а также сосуда, питающими опухоль, на периферии опухоли противораковый агент элюируется в окружающие ткани [19]. Таким образом, регионарная противораковая эффективность достигается за счет синергетического сочетания целевого отложения гранул в опухолевой ткани с достижением высокой концентрации лекарственного средства вместе с эмболическим эффектом самих гранул. Действительно, эмболизация не только предотвращает быстрое вымывание лекарств, но и является основным триггером гибели раковых клеток [20]. В более новых платформах DEB используется меньший размер микрочастиц, поскольку испытания *in vitro* и доклинические модели продемонстрировали механические преимущества по сравнению с частицами большего размера. Хотя проникновение лекарственного средства, по-видимому, относительно не зависит от размера микрочастиц, более мелкие гранулы проникают глубже в ткани-мишени, обеспечивая лучшее пространственное разрешение и плотность по сравнению с более крупными гранулами, потенциально обеспечивая лучшее покрытие опухоли лекарственным средством [21].

Катетерная внутриартериальная доставка наночастиц

В терапии онкологических заболеваний наноплатформы имеют двойное преимущество: они являются специфическими зондами для визуализации опухолевого поражения и в то же время носителями лекарств. Преимущество этой стратегии заключается в доставке высоких доз наночастиц локально, потенциально преодолевая проблемы, связанные с биораспределением и поглощением опухолью. В модели рака печени у кроликов полые наночастицы золота [(64) Cu-меченый PEG- HAuNS] смешивали с липидом и внутриартериально доставляли в печеночную артерию [22]. Другие тераностические наноплатформы, такие как наночастицы гидроксипатита (используемые в качестве вектора для генной терапии), доксорубин, загруженный в наночастицы суперпарамагнитного оксида железа (SPIO) [23, 24], или пористые магнитные нанокластеры (Dox-pMNC) [25], смешанные с липидом, успешно использовались для внутриартериального лечения рака печени. Альтернативной стратегией является использование наночастиц SPIO, нагруженных доксорубином, которые дополнительно соединяются вместе с поливиниловым спиртом для формирования композита для TACE [26]. В совокупности эти многообещающие результаты подчеркивают потенциал наноплатформ для преодо-

ления проблем системного введения и достижения значимых результатов в локорегионарной доставке после их применения в клинике.

Селективная внутренняя лучевая терапия (SIRT)

Селективная внутренняя лучевая терапия (SIRT), также называемая радиоэмболизацией, в основном используется для лечения ГЦК. Пациенты с промежуточной стадией заболевания (BCLC B), которые не подходят для TACE или прогрессируют после TACE, имеют большие опухоли и макроваскулярную инвазию в воротную вену, считаются хорошими кандидатами для данной процедуры [27]. Кроме того, использование SIRT особенно интересно для больных с ГЦК, которые являются кандидатами на хирургическое вмешательство, в частности, у пациентов с планируемой расширенной резекцией печени или для тех, кто внесен в список для трансплантации [28]. SIRT обладает способностью не только лечить опухоль-мишень, но и увеличивать объем необработанной печени. Более того, можно вводить абляционные дозы облучения, достигая лучевой сегментэктомии, гепатэктомии или лобэктомии [29]. Кроме того, у пациентов с ограниченным поражением печени, которые не являются кандидатами на операцию или термическую абляцию, SIRT может быть альтернативной терапией с использованием абляционных доз облучения. Кроме того, SIRT все чаще назначают пациентам с нерезектабельной холангиокарциномой и вторичным раком печени с многообещающими результатами [30].

Радиоэмболизация основана на введении радиоактивных соединений, таких как липиодол, меченый ^{131}I -йодом, или микросферы, содержащие иттрий-90 (^{90}Y), причем последний является более широко используемым изотопом для лечения рака печени. ^{90}Y представляет собой чистый β -излучатель с незначительным проникновением в ткани (в среднем 2,5 мм), поэтому пациента не нужно изолировать для радиозащиты, и его можно выписать в тот же день после процедуры. В течение 2 недель после лечения большая часть излучения (> 95 %) проникает в ткани-мишени [31]. В отличие от TACE, основной противораковый эффект осуществляется за счет самого облучения. В настоящее время доступны два типа микросфер для ^{90}Y -радиоэмболизации, изготовленные из стекла (TheraSphere, Biocomposables UK Ltd., Farnham, United Kingdom) и полимера (SIR-Spheres; Sirtex Medical Ltd, Австралия). Несмотря на разные физико-механические свойства и свойства активности, обе системы показали одинаковую эффективность в клинических испытаниях [32].

Необратимая электропорация (IRE)

Необратимая электропорация (IRE) использует электрические импульсы для создания наноразмерных дефектов в клеточной мембране. Эти микроотверстия создают гомеостатический дисбаланс и последующую гибель клеток. Ранние данные показали, что эта абляционная техника способна сохранять важные структуры, такие как желчные протоки, нервы и сосуды. Более того, IRE вселил надежду на достижение большей местной эффективности вблизи крупных сосудов по сравнению с другими методами абляции (РЧА, MBA) [33]. Многие виды рака, такие как рак печени, легких, поджелудочной железы, простаты и почек, лечили с помощью IRE. Кроме того, IRE кажется особенно многообещающим в условиях комбинированной терапии с химиотерапией или платформами на основе нанотехнологий. Действительно, нанодефекты клеточной мембраны, вызванные электропорацией, не только приводят к нарушению гомеостаза, но также могут использоваться в качестве каналов для максимального поглощения клетками противоопухолевых препаратов. В ортотопической мышинной модели рака поджелудочной железы у животных, получавших комбинацию IRE и системного гемцитабина, наблюдалась значительно более высокая концентрация препарата в поджелудочной железе по сравнению с животными, получавшими только системный гемцитабин [34]. В крысиной модели гепатомы N1S1 животные получали системную инъекцию наночастиц SPIO, нагруженных доксорубицином (DOX-SPIO), с последующей электропорацией опухолевых поражений печени. Повышенное поглощение опухолью тераностических наночастиц было продемонстрировано с помощью MPT (SPIO вызывает заметное снижение интенсивности T2-взвешенного сигнала тканей, в которых он накапливается) и гистологии. Точно так же электропорация увеличивала поглощение опухолью наночастиц оксида железа в доклинической модели рака поджелудочной железы [35].

Высокоинтенсивный сфокусированный ультразвук (HIFU)

Высокоинтенсивный сфокусированный ультразвук (HIFU) — еще одна доступная абляционная технология, в которой используется экстракорпоральный источник сфокусированной ультразвуковой энергии и создается коагуляционный некроз в фокальной области без повреждения нормальных окружающих тканей [36]. HIFU показал многообещающие результаты в нескольких испытаниях на различных органах, таких как печень, почки

и мозг. При заболеваниях печени HIFU используется для лечения нерезектабельной ГЦК на поздних стадиях или метастазов в печени. Было доказано, что HIFU на поражениях ГЦК безопасен и эффективно улучшает качество жизни вместе с удовлетворительным ответом опухоли [37]. Ретроспективный анализ, сравнивающий TACE с TACE + HIFU, показал лучшие показатели ответа опухоли и медиану выживаемости в группе комбинированного лечения. С помощью HIFU удалось добиться снижения показателей выбывания из списков ожидания на трансплантацию печени, что обеспечило эффективный локальный контроль над опухолью. Подобно, например, электропорации, HIFU можно использовать в комбинированном лечении, например, для увеличения внутриопухолевой доставки лекарственного средства. Интересная комбинированная стратегия была описана в доклинической модели с использованием термочувствительных липосом (TSL), нагретых неинвазивным HIFU, что привело к увеличению проницаемости TSL, локальной доставке доксорубицина и, в свою очередь, к улучшению реакции опухоли [38].

Фототермическая абляция (ФТА)

Фототермическая (ФТА) абляция — процедура, при которой источник света фокусируется на опухоли, а поглощенная энергия преобразуется в тепло. Этот процесс может быть оптимизирован за счет доставки/отложения в опухоли плазменных фототермических сенсibilизаторов, таких как наночастицы золота [39]. И сенсibilизаторы, и световод должны достигать опухоли. Проникновение светового излучения в ткани ограничено, но эффект можно усилить за счет пункции области опухоли и установки световода в непосредственной близости к опухоли. Большинство исследований, связанных с ФТА, по-прежнему основаны на экспериментах *in vitro* или на животных моделях. Например, описан метод фототермической терапии метастазов колоректального рака в печень с помощью золотых наностержней под ИК-контролем. В этом исследовании были разработаны оптические/магнитно-резонансные и рентгеноконтрастные наночастицы, состоящие из золота. После системного введения наночастицы преимущественно осаждались в опухолях из-за повышенного эффекта проникновения и удерживания, но доставляемая доза оставалась низкой [39]. После доставки наночастиц была проведена абляция ФТА под визуальным контролем, а патологоанатомический анализ печени установил термическое повреждение, которое в основном ограничивалось опухолью, при этом окружающие ткани не затрагивались. В другом исследовании ис-

пользовались наночастицы золота (HAuNS), загруженные паклитакселом, которые были доставлены непосредственно в печеночную артерию с последующим лазерным облучением (чрескожная фототермическая терапия) опухолей, что позволило добиться усиленного противоракового эффекта. Эффективность лечения была обусловлена высокой локорегионарной доставкой паклитаксела в результате наноэмболизации и фототермическим эффектом, опосредованным самими наночастицами, что приводило не только к внутриопухолевому нагреву, но и к высвобождению цитотоксического препарата. Важным вопросом остается, как добиться специфического и значительного накопления наночастиц в опухолях по сравнению с соседними тканями. Это было рассмотрено в другом исследовании, в котором изучалось влияние последовательного внутриартериального введения агента, разрушающего сосуды, под названием комбретастатин А-4 фосфат натрия (СА4Р), с последующей инъекцией полых золотых наносфер, покрытых полиэтиленгликолем (ПЭГ), содержащих доксорубин (HAuNS) в смеси с липидолом. Было установлено, что предварительная обработка СА4Р индуцировала эффект захвата PEG-HAuNS при ГЦР, который впоследствии использовался для ФТА, тем временем запуская доставку доксорубина в опухоль [40]. Потенциал систем доставки на основе нанотехнологий в ФТА является многообещающим, учитывая наличие множества доступных платформ [39]. Однако внедрение этого подхода в клинику потребует дальнейших исследований для преодоления таких ограничений, как биосовместимость, специфическое отложение в ткани-мишени, эффективность нагревания и стоимость самой процедуры.

Перспективы

Интервенционная онкология обладает уникальными возможностями для избирательного воздействия на опухолевые поражения не только в диагностических целях, но и для широкого спектра минимально инвазивных чрескожных методов лечения, таких как термическая абляция, которые все чаще используются для лечения ГЦК и других солидных злокачественных новообразований. Термическая абляция все чаще используется в различных клинических сценариях, где ее можно комбинировать с другими методами лечения, чтобы максимизировать эффективность при одновременном снижении токсичности. Действительно, абляционные технологии обладают способностью точно воздействовать на опухолевые клетки *in situ*, изменяя микроокружение опухоли, проницаемость

клеток и васкуляризацию тканей, а также оптимизировать доставку лекарств и поглощение тканями-мишенями. Таким образом, абляции можно использовать в неoadъювантном или адъювантном режимах, чтобы максимизировать противораковую эффективность системной или местной химиотерапии, иммунотерапии и/или нанотерапии [37].

Выбор методики ТАСЕ позволяет лучше идентифицировать опухолевые поражения и сверхселективно достигать их. Появление 3D-визуализации в ангиосистеме будет развиваться дальше с новыми инструментами. Тем не менее, ТАСЕ несет ответственность за каскад вредных эффектов, таких как активация проангиогенных факторов в ответ на гипоксический стресс, что приводит к плохим результатам [38].

Использование наночастиц предлагает множество возможностей в условиях ТАСЕ, где суперселективное введение высоких доз лекарств позволяет преодолеть проблемы, с которыми сталкивается системная терапия.

Аналогично ТАСЕ предпринимаются усилия для максимально эффективного таргетного лечения опухоли во время SIRT. Селективность позволяет вводить в опухоль большие дозы радиации, не затрагивая паренхиму печени. Для получения противоопухолевого эффекта необходимо достижение определенного порога дозы, который определяется при персонализированных дозиметрических измерениях.

Многие платформы для терапии рака находятся в стадии разработки и включают системы на основе оксидов железа и марганца, кремнезема и наночастиц золота. Наночастицы оксида железа и оксида марганца можно комбинировать с различными цитотоксическими агентами, моноклональными антителами или миРНК [39]. Наночастицы золота также могут служить платформой для создания многофункциональных нанозондов, повышающих чувствительность опухолевых тканей к лучевой или фототермической терапии. Углеродные нанотрубки можно использовать для доставки различных терапевтических агентов или проведения генной терапии.

В заключение, находясь на перекрестке диагностики и лечения, интервенционная онкология имеет уникальные возможности для того, чтобы играть растущую роль в персональном лечении онкологических больных. Многие тераностические системы в настоящее время находятся в стадии разработки и помогут интервенционным онкологам проводить еще более точные минимально инвазивные эндоваскулярные и чрескожные процедуры под рентгеноскопическим контролем,

адаптированные к индивидуальным особенностям пациента.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011; 144(5):646–674. DOI: 10.1016/j.cell.2011.02.013.
2. Dagogo-Jack I, Shaw AT. Tumour heterogeneity and resistance to cancer therapies. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018; 15(2):81–94. DOI: 10.1038/nrclinonc.2017.166.
3. Easwaran H, Tsai HC, Baylin SB. Cancer epigenetics: tumor heterogeneity, plasticity of stem-like states, and drug resistance. *Mol Cell*. 2014; 54(5):716–727. DOI: 10.1016/j.molcel.2014.05.015.
4. Sawyers C. Targeted cancer therapy. *Nature*. 2004;432(7015):294–297. DOI: 10.1038/nature03095.
5. Adam A, Kenny LM. Interventional oncology in multidisciplinary cancer treatment in the 21(st) century. *Nat Rev Clin Oncol*. 2015; 12(2):105–113. DOI: 10.1038/nrclinonc.2014.211.
6. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2018; 69(1):182–236. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.03.019.
7. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, et al. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018; 68(2):723–750. DOI: 10.1002/hep.29913.
8. Mahnken AH, Pereira PL, de Baère T. Interventional oncologic approaches to liver metastases. *Radiology*. 2013; 266(2):407–430. DOI: 10.1148/radiol.12112544.
9. Duran R, Chapiro J, Scherthaner RE, et al. Systematic review of catheter-based intra-arterial therapies in hepatocellular carcinoma: state of the art and future directions. *Br J Radiol*. 2015; 88(1052):20140564. DOI: 10.1259/bjr.20140564.
10. Lencioni R, de Baere T, Soulen MC, et al. Lipiodol transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: A systematic review of efficacy and safety data. *Hepatology*. 2016; 64(1):106–116. DOI: 10.1002/hep.28453.
11. Trédan O, Galmarini CM, Patel K, et al. Drug resistance and the solid tumor microenvironment. *J Natl Cancer Inst*. 2007; 99(19):1441–1454. DOI: 10.1093/jnci/djm135.
12. Idée JM, Guiu B. Use of Lipiodol as a drug-delivery system for transcatheter arterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma: a review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013; 88(3):530–549. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2013.07.003.
13. Deschamps F, Farouil G, Gonzalez W, et al. Stabilization Improves Theranostic Properties of Lipiodol®-Based Emulsion During Liver Trans-arterial Chemo-embolization in a VX2 Rabbit Model. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2017; 40(6):907–913. DOI: 10.1007/s00270-017-1616-2.
14. Deschamps F, Harris KR, Moine L, et al. Pickering-Emulsion for Liver Trans-Arterial Chemo-Embolization with Oxaliplatin. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2018; 41(5):781–788. DOI: 10.1007/s00270-018-1899-y.
15. Fuchs K, Duran R, Denys A, et al. Drug-eluting embolic microspheres for local drug delivery — State of the art. *J Control Release*. 2017; 262:127–138. DOI: 10.1016/j.jconrel.2017.07.016.
16. Brown KT, Do RK, Gonen M, et al. Randomized Trial of Hepatic Artery Embolization for Hepatocellular Carcinoma Using Doxorubicin-Eluting Microspheres Compared With Embolization With Microspheres Alone. *J Clin Oncol*. 2016; 34(17):2046–2053. DOI: 10.1200/JCO.2015.64.0821.
17. Caine M, Zhang X, Hill M, et al. Comparison of microsphere penetration with LC Bead LUMI™ versus other commercial microspheres. *J Mech Behav Biomed Mater*. 2018; 78:46–55. DOI: 10.1016/j.jmbbm.2017.10.034.
18. Tian M, Lu W, Zhang R, et al. Tumor uptake of hollow gold nanospheres after intravenous and intra-arterial injection: PET/CT study in a rabbit VX2 liver cancer model. *Mol Imaging Biol*. 2013; 15(5):614–624. DOI: 10.1007/s11307-013-0635-x.
19. Lee IJ, Ahn CH, Cha EJ, et al. Improved drug targeting to liver tumors after intra-arterial delivery using superparamagnetic iron oxide and iodized oil: preclinical study in a rabbit model. *Invest Radiol*. 2013; 48(12):826–833. DOI: 10.1097/RLI.0b013e31829c13ef.
20. Mouli SK, Tyler P, McDevitt JL, et al. Image-guided local delivery strategies enhance therapeutic nanoparticle uptake in solid tumors. *ACS Nano*. 2013; 7(9):7724–7733. DOI: 10.1021/nn4023119.
21. Jeon MJ, Gordon AC, Larson AC, et al. Transcatheter intra-arterial infusion of doxorubicin loaded porous magnetic nano-clusters with iodinated oil for the treatment of liver cancer. *Biomaterials*. 2016; 88:25–33. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2016.02.021.
22. Liang Q, Wang YX, Ding JS, et al. Intra-arterial delivery of superparamagnetic iron-oxide nanoshell and polyvinyl alcohol based chemoembolization system for the treatment of liver tumor. *Discov Med*. 2017; 23(124):27–39.
23. Duran R, Mirpour S, Pekurovsky V, et al. Preclinical Benefit of Hypoxia-Activated Intra-arterial Therapy with Evofosfamide in Liver Cancer. *Clin Cancer Res*. 2017; 23(2):536–548. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0725.

24. Salem R, Gordon AC, Mouli S, et al. Y90 Radioembolization Significantly Prolongs Time to Progression Compared With Chemoembolization in Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*. 2016; 151(6):1155–1163.e2. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.08.029.
25. Theysohn JM, Ertle J, Müller S, et al. Hepatic volume changes after lobar selective internal radiation therapy (SIRT) of hepatocellular carcinoma. *Clin Radiol*. 2014; 69(2):172–178. DOI: 10.1016/j.crad.2013.09.009.
26. Pavel M, O'Toole D, Costa F, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Distant Metastatic Disease of Intestinal, Pancreatic, Bronchial Neuroendocrine Neoplasms (NEN) and NEN of Unknown Primary Site. *Neuroendocrinology*. 2016; 103(2):172–85. DOI: 10.1159/000443167.
27. Sangro B, Iñarrairaegui M, Bilbao JJ. Radioembolization for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2012; 56(2):464–73. DOI: 10.1016/j.jhep.2011.07.012.
28. Van Der Gucht A, Jreige M, Denys A, et al. Resin Versus Glass Microspheres for 90Y Transarterial Radioembolization: Comparing Survival in Unresectable Hepatocellular Carcinoma Using Pretreatment Partition Model Dosimetry. *J Nucl Med*. 2017; 58(8):1334–1340. DOI: 10.2967/jnumed.116.184713.
29. Wagstaff PG, Buijs M, van den Bos W, et al. Irreversible electroporation: state of the art. *Onco Targets Ther*. 2016; 9:2437–2446. DOI: 10.2147/OTT.S88086.
30. Bhutiani N, Agle S, Li Y, et al. Irreversible electroporation enhances delivery of gemcitabine to pancreatic adenocarcinoma. *J Surg Oncol*. 2016; 114(2):181–186. DOI: 10.1002/jso.24288.
31. Srimathveeravalli G, Abdel-Atti D, Pérez-Medina C, et al. Reversible Electroporation-Mediated Liposomal Doxorubicin Delivery to Tumors Can Be Monitored With 89Zr-Labeled Reporter Nanoparticles. *Mol Imaging*. 2018; 17:1536012117749726. DOI: 10.1177/1536012117749726.
32. Tempany CM, McDannold NJ, Hynynen K, et al. Focused ultrasound surgery in oncology: overview and principles. *Radiology*. 2011; 259(1):39–56. DOI: 10.1148/radiol.11100155.
33. Cheung TT, Fan ST, Chan SC, et al. High-intensity focused ultrasound ablation: an effective bridging therapy for hepatocellular carcinoma patients. *World J Gastroenterol*. 2013; 19(20):3083–3089. DOI: 10.3748/wjg.v19.i20.3083.
34. de Smet M, Heijman E, Langereis S, et al. Magnetic resonance imaging of high intensity focused ultrasound mediated drug delivery from temperature-sensitive liposomes: an in vivo proof-of-concept study. *J Control Release*. 2011; 150(1):102–110. DOI: 10.1016/j.jconrel.2010.10.036.
35. Parchur AK, Sharma G, Jagtap JM, et al. Vascular Interventional Radiology-Guided Photothermal Therapy of Colorectal Cancer Liver Metastasis with Theranostic Gold Nanorods. *ACS Nano*. 2018; 12(7):6597–6611. DOI: 10.1021/acsnano.8b01424.
36. Li J, Zhou M, Liu F, et al. Hepatocellular Carcinoma: Intra-arterial Delivery of Doxorubicin-loaded Hollow Gold Nanospheres for Photothermal Ablation-Chemoembolization Therapy in Rats. *Radiology*. 2016; 281(2):427–435. DOI: 10.1148/radiol.2016152510.
37. Duran R, Namur J, Pascale F, et al. Vandetanib-eluting Radiopaque Beads: Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy in a Rabbit Model of Liver Cancer. *Radiology*. 2019; 293(3):695–703. DOI: 10.1148/radiol.2019190305.
38. Bize P, Duran R, Fuchs K, et al. Antitumoral Effect of Sunitinib-eluting Beads in the Rabbit VX2 Tumor Model. *Radiology*. 2016; 280(2):425–435. DOI: 10.1148/radiol.2016150361.
39. Ahmed N, Fessi H, Elaissari A. Theranostic applications of nanoparticles in cancer. *Drug Discov Today*. 2012; 17(17-18):928–934. DOI: 10.1016/j.drudis.2012.03.010.

Информация об авторах:

Горбатов Артем Викторович, к.м.н., заведующий НИЛ интервенционной хирургии, врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Латкин Олег Евгеньевич, клинический ординатор кафедры сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Прохорихин Алексей Андреевич, к.м.н., врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Зубарев Дмитрий Дмитриевич, к.м.н., заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

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

Author information:

Artem V. Gorbatykh, MD, PhD, head of Interventional Surgery Research Laboratory, interventional cardiologist, Almazov National Medical Research Centre;

Oleg E. Latkin, resident of Cardiovascular surgery, Almazov National Medical Research Centre;

Aleksei A. Prokhorikhin, MD, PhD, interventional cardiologist, Almazov National Medical Research Centre;

Dmitrii D. Zubarev, MD, PhD, head of interventional cardiology department, Almazov National Medical Research Centre;

Mikhail A. Chernyavsky, MD, head of Research Department for Vascular and Interventional Surgery, cardiovascular surgeon, Almazov National Medical Research Centre.

РОЛЬ МЕМБРАННЫХ РЕЦЕПТОРОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С G-БЕЛКОМ, В ПАТОГЕНЕЗЕ ОСТЕОПОРОЗА

Домнина А. П.¹, Краснова О. А.¹, Кулакова К. А.¹, Сопова Ю. В.¹,
Карелкин В. В.², Лесняк О. М.³, Неганова И. Э.¹

Контактная информация:

Домнина Алиса Павловна,
ФГБУН ИНЦ РАН,
Тихорецкий пр., д. 4, Санкт-Петербург,
Россия, 194064.
E-mail: aldomnina@mail.ru

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
«Институт цитологии Российской академии наук», Санкт-Петербург,
Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский
ордена Трудового Красного Знамени научно-исследовательский
институт травматологии и ортопедии имени Р. Р. Вредена» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный
медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Статья поступила в редакцию 24.08.2022
и принята к печати 29.09.2022.

Резюме

Остеопороз — это хроническое заболевание, характеризующееся патологическим изменением костной ткани, чрезмерной хрупкостью и снижением прочности костей в результате преобладания процессов костной резорбции над процессом костеобразования. Данное заболевание проявляется в виде низкотравматических переломов, возникающих при падении с высоты своего роста или при незначительной физической нагрузке. Одним из осложнений остеопороза является перелом шейки бедренной кости, который приводит к высокой летальности, инвалидизации и большим затратам на лечение. Социальная значимость остеопороза определяется его последствиями — переломами тел позвонков и костей периферического скелета, обуславливающими высокий уровень нетрудоспособности, включая инвалидность и смертность. Важно отметить, что у женщин на фоне прекращения менструального цикла развивается постменопаузальный остеопороз. В данном обзоре рассматривается роль мембранных рецепторов, ассоциированных с G-белком (семейство GPCR), в патогенезе данного заболевания и перспективы поиска мишеней среди этих рецепторов для диагностики и лечения остеопороза. Было показано, что изменения генов, кодирующих GPCR, приводят к нарушению ремоделирования костной ткани. Одной из актуальных задач исследования функций белков семейства GPCR является поиск маркеров предрасположенности к дисфункции костной ткани для оптимизации ранней диагностики остеопороза. Исследования на модели остеобластов, дифференцированных из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток человека (ИПСКч), полученных от пациентов с остеопорозом, ассоциированным с мутациями в генах семейства GPCR, позволят глубже понять молекулярную природу остеопороза и выявить новые таргетные молекулы для разработки эффективных методов лечения.

Ключевые слова: мембранные рецепторы, ассоциированные с G-белком, мутации, нуклеотидный полиморфизм, остеопороз.

Для цитирования: Домнина А.П., Краснова О.А., Кулакова К.А., Сопова Ю.В., Карелкин В.В., Лесняк О.М., Неганова И.Э. Роль мембранных рецепторов, ассоциированных с G-белком, в патогенезе остеопороза. Трансляционная медицина. 2022;9(4):41-61. DOI: 10.18705/2311-4495-2022-9-4-41-61

ROLE OF G PROTEIN-ASSOCIATED MEMBRANE RECEPTORS IN THE PATHOGENESIS OF OSTEOPOROSIS

Alisa P. Domnina¹, Olga A. Krasnova¹, Karina A. Kulakova¹,
Yuliya V. Sopova¹, Vitaliy V. Karelkin², Olga M. Lesnyak³,
Irina E. Neganova¹

¹ Institute of Cytology of the Russian Academy of Science, Saint Petersburg, Russia

² Vreden Russian research Institute of traumatology and orthopedics, Saint Petersburg, Russia

³ North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Alisa P. Domnina,
Institute of Cytology of the Russian Academy
of Science,
Tikhoretsky ave. 4, Saint Petersburg, Russia,
194064.
E-mail: aldomnina@mail.ru

Received 24 August 2022; accepted
29 September 2022.

Abstract

Osteoporosis is a chronic disease characterized by a pathological change in bone tissue, excessive fragility and a decrease in bone strength as a result of the predominance of bone resorption processes over the process of bone formation. This disease manifests in the form of low-traumatic fractures occurring in result of falling from a height of one's height, or with little physical exertion. Osteoporosis could result in the fractures of the vertebral bodies and bones of the peripheral skeleton, causing a high level of disability. Of note, postmenopausal osteoporosis develops in women against the background of the cessation of the menstrual cycle. Here we overview the role of G-protein-associated membrane receptors (GPCR family) in the pathogenesis of this disease and the prospects for finding targets among these receptors for the diagnosis and treatment of osteoporosis. Malformations in the genes encoding GPCR lead to impaired bone tissue remodeling. Exploring the functions of GPCR family members is critical to the search for predisposition markers of bone tissue dysfunction and could improve the early diagnosis of osteoporosis. Studies on a model of osteoblasts differentiated from hiPSCs obtained from patients with osteoporosis associated with mutations in the genes of the GPCR family will allow a deeper understanding of the molecular nature of osteoporosis and the identification of new targets for osteoporosis treatment.

Key words: membrane receptors associated with G-proteins, mutations, nucleotide polymorphism, osteoporosis.

For citation: Domnina AP, Krasnova OA, Kulakova KA, Sopova YV, Karelkin VV, Lesnyak OM, Neganova IE. Role of G protein-associated membrane receptors in the pathogenesis of osteoporosis. Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2022;9(4):41-61. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2022-9-4-41-61

Список сокращений: CaSR — кальций-чувствительный рецептор, CNR1, CNR2 — каннабиноидные рецепторы, FSHR — рецептор фолликулостимулирующего гормона, GHRH — соматотропин-рилизинг-гормон, GIP — глюкозозависимый инсулинопотропный полипептид, GIP-R — рецептор глюкозозависимого инсулинопотропного полипептида, GnRH — гонадотропин-рилизинг-гормон, LEP-R — рецептор лептина, LGR4-сopряженный с G-белком рецептор 4-го

типа, содержащий богатые лейцином повторы, MCP-1 — моноцитарный хемотаксический белок 1, MTNR1B — рецептор мелатонина, OPG — остеопротегерин, PTHrP — белок, связанный с паратиреоидным гормоном, TGF-β1 — трансформирующий фактор роста β1, TSHR — рецептор тиреотропина, ИПСКч — индуцированные плюрипотентные стволовые клетки человека, кмМСК — мезенхимные стволовые клетки костного мозга, МБ — мембранные белки, МПК — минеральная плотность кости,

ПТГ — паратгормон, семейство GPCR — семейство мембранных рецепторов, ассоциированных с G-белком, ТФР- β — трансформирующий фактор роста, ЭС — эндоканнабиноидная система.

Этиология и социальная значимость остеопороза

Остеопороз (от греческих слов *osteon* — кость и *poros* — пора) это метаболическое заболевание скелета, характеризующееся снижением костной массы, нарушением микроархитектоники костной ткани и, как следствие, переломами при минимальной травме [1, 2]. Остеопороз является полиэтиологическим заболеванием, развитие которого зависит от генетической предрасположенности, образа жизни, физической активности, эндокринологического статуса, наличия сопутствующих заболеваний, приема лекарственных препаратов и возраста человека [3-5]. Выделяют первичный остеопороз, развивающийся в старческом возрасте, в постменопаузальном периоде у женщин, и вторичный остеопороз, появляющийся вследствие эндокринных нарушений и других заболеваний, приема лекарственных препаратов.

Социальная значимость остеопороза определяется его последствиями — переломами тел позвонков и костей периферического скелета, приводящими к большим материальным затратам в области здравоохранения и обуславливающими высокий уровень нетрудоспособности, включая инвалидность и смертность. Показатели смертности в течение первого года после перелома бедренной кости составляют от 12 до 40%, причем данный показатель выше у мужчин [6, 7]. Особенно высока летальность в течение первых 6 месяцев после перелома, которая на 5-20% выше по сравнению с этим показателем у лиц того же возраста без переломов. У пациентов, перенесших патологические переломы, достоверно снижается качество жизни, которое лишь частично восстанавливается в среднем через 12-24 месяца, в зависимости от локализации перелома [6, 7]. В России среди лиц в возрасте 50 лет и старше остеопороз выявляется у 34% женщин и 27% мужчин [8]. В целом остеопорозом страдают около 14 млн человек и еще 20 млн людей имеют снижение минеральной плотности кости (МПК), соответствующее остеопении [8]. Аналогичные показатели распространенности остеопороза у женщин отмечены среди белого населения Северной Америки и ряда стран Западной Европы [4, 5].

Патогенез остеопороза

Костная ткань находится в состоянии постоянного обновления [3]. Костное ремоделирова-

ние — непрерывный и хорошо скоординированный процесс, который помогает устранять микроповреждения в костном матриксе, возникающие в течение жизни, сохранять костную архитектуру и поддерживать прочность костей [3]. Одновременно происходят два противоположных процесса: костеобразование и костная резорбция, от баланса которых зависят минеральная плотность кости, ее качество и прочность. Оба процесса тесно взаимосвязаны и являются результатом клеточного взаимодействия остеобластов и остеокластов, берущих начало от предшественников различных клеточных линий: остеобласты — от мезенхимальных стволовых клеток, остеокласты — от макрофагально-моноцитарных клеток костного мозга. У женщин в постменопаузальный период в условиях дефицита эстрогенов данный баланс смещается в сторону потери костной массы [4]. Ремоделирование костной ткани также зависит от состояния фосфорно-кальциевого обмена, уровня паратиреоидного гормона, витамина D, гормона роста, кальцитонина, тиреоидных гормонов, глюкокортикоидов, старения и ассоциированного с ним секреторного фенотипа и т.д. [4,5]. В целом все эффекты, оказывающие влияние на состояние метаболизма костной ткани, реализуются через основные регуляторные системы остеобластогенеза, основным среди которых является канонический *wnt*-сигнальный путь и *RANKL/RANK/OPG* сигнальный каскад для остеокластогенеза [9, 10]. Остеокластогенез инициируется при связывании рецепторов-активаторов ядерного транскрипционного фактора NF- κ B (*receptor activator of nuclear factor kappa-B*, *RANK*), расположенного на поверхности остеокластов с лигандом (*receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand*, *RANKL*), расположенным на остеобластах, что приводит к инициации остеокластогенеза из клеток предшественников и активации зрелых остеокластов. Природный антагонист *RANKL* — *osteoprotegerin*, *OPG*), так называемый рецептор-ловушка, первично секретируется стромальными клетками костного мозга и остеобластами, блокирует взаимодействие *RANK* и *RANKL* [11] (рис. 1).

Изменения экспрессии молекул-регуляторов остеобластогенеза и остеокластогенеза с возрастом и вследствие негативного влияния других факторов приводят к снижению прочности кости, что может проявляться нарушением внутренней микроархитектоники, снижением костной массы, минеральной плотности кости и, как следствие, переломами при минимальной травме [4]. Так, патологические переломы на фоне остеопороза мо-

гут возникнуть при падении с высоты собственного роста, неловком движении, кашле, чихании и вообще без видимого травматического вмешательства (рис. 2).

Влияние иммунной системы на ремоделирование костной ткани показано во многих работах. На остеокласты воздействуют различные провоспалительные остеокластогенные и антиостеокла-

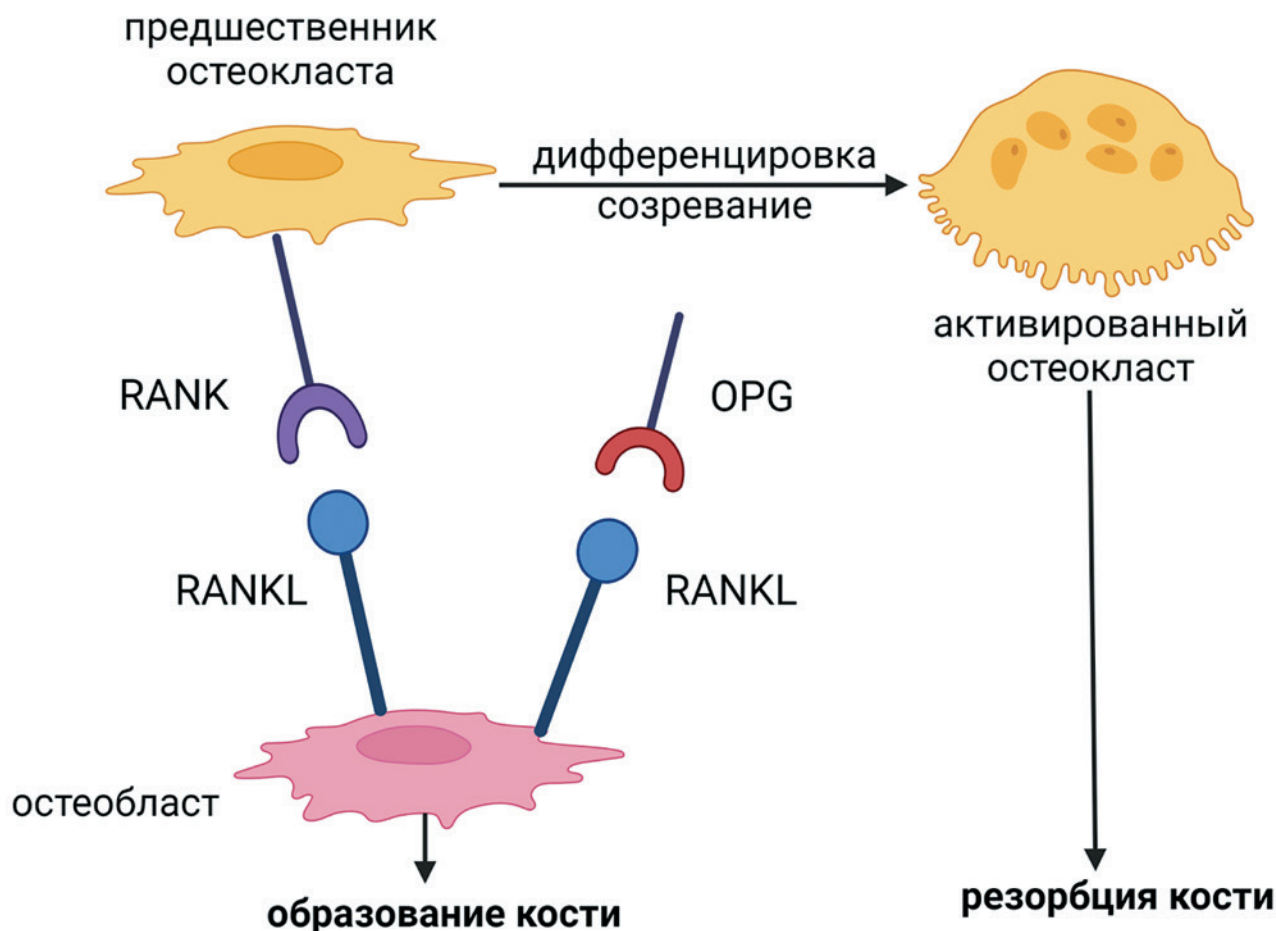


Рис. 1 Упрощенная схема функционирования лиганд-рецепторной системы RANK/RANKL/OPG. RANKL/RANK/OPG является одной из основных регуляторных систем метаболизма костной ткани. Остеокластогенез инициируется при связывании рецепторов-активаторов ядерного транскрипционного фактора NF-κB (receptor activator of nuclear factor kappa-B, RANK), расположенного на поверхности остеокластов с лигандом (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand, RANKL), расположенном на остеобластах, что приводит к инициации остеокластогенеза из клеток-предшественников и активации зрелых остеокластов. Природный антагонист RANKL — остеопротегерин (osteoprotegerin, OPG), так называемый рецептор-ловушка, первично секретируется стромальными клетками костного мозга и остеобластами, блокирует взаимодействие RANK и RANKL (стрелки указывают реализуемый эффект)

Fig. 1 Simplified diagram of the RANK/RANKL/OPG ligand-receptor system functioning.

RANKL/RANK/OPG is one of the main regulatory systems of bone tissue metabolism.

Osteoclastogenesis is initiated by binding of receptor activators of the nuclear transcription factor NF-κB (receptor activator of nuclear factor kappa-B, RANK) located on the surface of osteoclasts with a ligand (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand, RANKL) located on osteoblasts, which leads to the initiation of osteoclastogenesis from progenitor cells and the activation of mature osteoclasts.

A natural RANKL antagonist, osteoprotegerin (OPG), the so-called decoy receptor, is primarily secreted by bone marrow stromal cells and osteoblasts and blocks the interaction between RANK and RANKL (Arrows indicate the implemented effect)

стогенные цитокины, которые могут либо стимулировать, либо подавлять их активность [12]. Эта регуляция остеокластов становится особенно важной при патологической активации иммунной системы, когда провоспалительные цитокины активно продуцируются Т-клетками [13]. Поскольку иммунная система также активируется при дефиците эстрогена или воспалении, остеопороз в последнее время рассматривается как заболевание, вызванное воспалением [14, 15]. Показано, что повышенные уровни IL-1, TNF- α и IL-6 после менопаузы связаны с остеопорозом [16-20], а более высокая частота нетравматических переломов связана с более высокими уровнями сывороточного IL-6 [21]. Блокада TNF и IL-1 снижает резорбцию кости у женщин в постменопаузе [22]. Антиостеокластогенные цитокины, такие как IFN- γ и IFN- β , *in vitro* сильно подавляют остеокластогенез, ингибируя активатор рецепторов передачи сигналов ядерного фактора (RANK) [23-25]. Однако в условиях воспаления и дефицита эстрогена этот эффект

IFN- γ может снижаться из-за секреции Т-клетками RANKL и TNF- α , что приводит к потере костной массы [13, 26]. Роль трансформирующего фактора роста β 1 (TGF- β 1) в поддержании баланса резорбции и образования кости может быть deregulirovanna провоспалительными цитокинами, выделяющимися при патологических состояниях кости [14]. Исследования *in vitro* показали, что эти цитокины могут влиять на остеокласты непосредственно через их специфические рецепторы, расположенные на остеокластах, или посредством модуляции системы RANK/RANKL (RANKL/OPG) [27-31]. IL-1 α , IL-6 и TNF- α могут действовать на остеокласты непосредственно или по пути RANK/RANKL/OPG [28, 29, 32]. Независимо от пути, активация остеокластов приводит к экспрессии специфичных для остеокластов генов CALCR, ITGB3, OSCAR, CTSK и ACP5, которые кодируют рецептор кальцитонина, β 3 интегрин, ассоциированный с остеокластом иммуноглобулин-подобный рецептор (OSCAR), катепсин К и тартраторезистентную кислотную фос-



Рис. 2. Патогенез остеопороза. Остеопороз является многофакторным заболеванием, на развитие которого влияют генетические факторы, эндокринологический статус, возраст человека, образ жизни, физическая активности, наличие сопутствующих заболеваний, прием лекарственных препаратов (в прямоугольных блоках: стрелки вверх — повышение активности, стрелки вниз — снижение активности, стрелки между блоками указывают на взаимосвязь факторов)

Fig. 2. The pathogenesis of osteoporosis. Osteoporosis is a multifactorial disease, which development is influenced by genetic factors, endocrinological status, age, lifestyle, physical activity, the presence of concomitant diseases, and medications (in rectangular blocks: up arrows — increase in activity, down arrows — decrease in activity, arrows between blocks indicate the relationship of factors)

фатазу, все из которых участвуют в дифференцировке, активации и выживании остеокластов [33].

Диагностика и лечение остеопороза

Согласно рекомендации ВОЗ диагноз «остеопороз» устанавливают при снижении МПК, измеренной в ходе двухэнергетической рентгеноденситометрии (DXA), на 2,5 и более стандартных отклонений (SD) по Т-критерию в шейке бедренной кости, и/или в целом в проксимальном отделе бедренной кости, и/или в поясничных позвонках у женщин в постменопаузе и мужчин старше 50 лет [34, 35]. Т-критерий представляет собой стандартное отклонение выше или ниже среднего показателя от пика костной массы молодых женщин в возрасте 20–29 лет. Используют референсный интервал, полученный из базы данных исследования Института национального здоровья и питания (NHANES III). Также диагноз «остеопороз» ставится при наличии патологических переломов крупных костей скелета (бедренной кости, тел позвонков, множественных переломов) в анамнезе или выявленных при обследовании независимо от результатов рентгеноденситометрии у женщин в постменопаузальный период и у мужчин старше 50 лет.

Исследование данных по всему населению России в 2011 году показало, что остеопорозом страдают приблизительно 14 млн человек (10% населения страны). Еще у 20 млн граждан России имеется остеопения, которая, как известно, при наличии других факторов риска также может свидетельствовать о высоком риске переломов, что в целом предполагает, что около 34 млн жителей России имеют высокий риск переломов, связанных с остеопорозом [36]. В исследовании 2017 года, в которое вошли 16 265 жителей старше 50 лет из 20 городов пяти федеральных округов России, показано, что в назначении терапии остеопороза нуждались 31% женщин и 4% мужчин старше 50 лет [37]. Эти данные показывают, что остеопороз представляет серьезную медицинскую и социально-экономическую проблему.

Лечение остеопороза подразделяется на медикаментозное и немедикаментозное. Последнее включает в себя достаточное потребление кальция и витамина D, повышение физической активности, отказ от курения, ограничение потребления алкоголя/кофеина и профилактика падений [38].

Препараты для медикаментозного лечения остеопороза можно условно разделить на антирезорбтивную терапию (бисфосфонаты, эстрогены, кальцитонин, Деносумаб), преимущественно подавляющие костную резорбцию, действуя на остеокласты, и анаболические препараты (Те-

рипаратид), которые преимущественно усиливают костеобразование [38].

Бисфосфонаты (алендроновая кислота, ибандроновая кислота, ризендроновая кислота, золендроновая кислота и др.) обладают высоким сродством к ионам кальция и поэтому хорошо проникают в костную ткань. В костной ткани бисфосфонаты концентрируются вокруг остеокластов и вызывают ряд изменений, снижающих их способность к резорбции костной ткани (потеря щеточной каймы, разрушение цитоскелета, неспособность остеокластов к передвижению и связыванию с костной тканью). Способность ингибировать процесс модификации белков в остеокластах ведет к апоптозу зрелых клеток. Одновременно отмечается потеря клетками-предшественниками остеокластов способности к дифференцировке и созреванию, что приводит к уменьшению числа остеокластов. Кроме того, данные *in vitro* свидетельствуют, что под влиянием бисфосфонатов остеобласты снижают секрецию остеокласт-стимулирующего фактора [39, 40]. Несмотря на доказанную эффективность, применение бисфосфонатов имеет побочные эффекты и ограничения.

Для лечения остеопороза разработан препарат Деносумаб, представляющий собой моноклональное антитело человека к RANKL. Препарат нарушает механизм привлечения активного остеокласта, действуя по аналогии с остеопротегерином, который в естественных условиях, блокируя RANKL, препятствует его взаимодействию с рецептором ядерного фактора каппа-бета (RANK) и, таким образом, уменьшает привлечение зрелых остеокластов. В отличие от бисфосфонатов — Деносумаб уменьшает образование остеокластов, а не нарушает функцию зрелых клеток. Кроме того, будучи биологическим препаратом, Деносумаб не накапливается в костной ткани и не оказывает отсроченного влияния с полным обратным развитием эффекта после отмены лечения.

Терипаратид (генно-инженерный фрагмент молекулы паратгормона (1–34 ПТГ)) относится к анаболической терапии остеопороза и оказывает преимущественное действие на остеобласты, повышая их продолжительность жизни и снижая уровень апоптоза. Также терипаратид стимулирует дифференцировку мезенхимных стволовых клеток в остеобласты, таким образом усиливая костеобразование. Максимально разрешенная продолжительность лечения остеопороза терипаратидом составляет 24 месяца. После окончания терапии терипаратидом обязательно назначение антирезорбтивной терапии, так как терипаратид не накапливается в костной ткани и его эффекты обратимы.

Терапия остеопороза требует длительного непрерывного применения препаратов в различных комбинациях, что может усиливать их побочные действия, поэтому продолжается поиск эффективных и безопасных при длительном применении лекарственных средств. Однако чаще всего наличие данного заболевания у пациента диагностируется уже при появлении переломов, поэтому проводится активный поиск молекулярно-биологических маркеров для диагностики и лечения остеопороза на ранней стадии.

Множественные популяционные исследования выявили, что снижение минеральной плотности кости (МПК), ассоциированное с остеопорозом, часто связано с однонуклеотидным полиморфизмом (SNP) или мутациями в генах, кодирующих мембранные белки-рецепторы, например, рецептор витамина D (VDR) [41], рецептор эстрогена (ER), рецептор эстрогена α (ESR) [42], трансформирующий фактор роста (TGF) - β [43] и коллаген I типа [44] и др.

Мембранные белки, связанные с G-белком

Мембранные белки (МБ) участвуют в важных биологических процессах, таких как передача сигналов, транспорт веществ, создание и поддержание трансмембранных потенциалов и т.д., и составляют около 30% от общего числа белков, синтезируемых клеткой. Наиболее обширным классом МБ являются рецепторы, сопряженные с G-белками (G-protein Coupled Receptors — GPCR). Активация рецепторов, сопряженных с тримерными G-белками — один из самых распространенных механизмов передачи сигналов внутрь клетки. Рецепторы, сопряженные с G-белками (GPCR) — большая группа трансмембранных рецепторов, которые ответственны за клеточную реакцию на гормоны и нейротрансмиттеры, а также за зрение, обоняние и вкус. Такие рецепторы передают сигнал с помощью ГТФ-связывающих белков на белки-эффекторы, которые являются сопряженными ферментами или ионными каналами. Функция этих белков за-

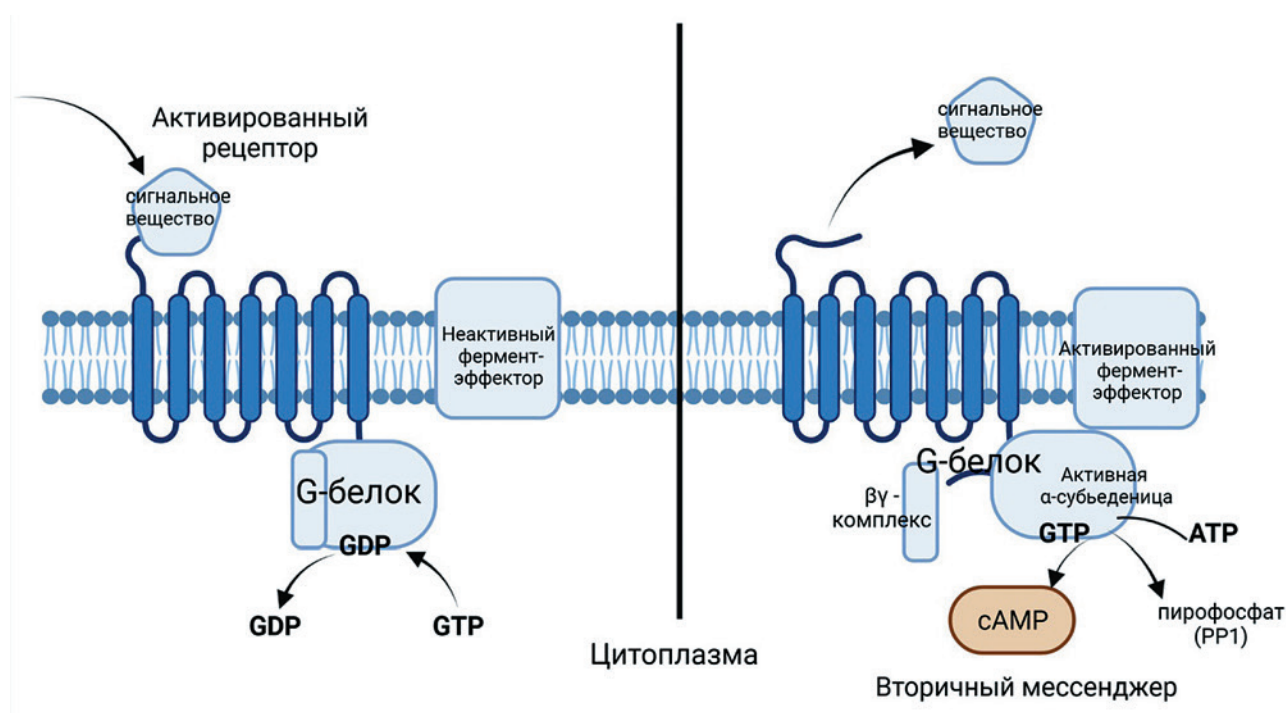


Рис. 3. Упрощенная схема передачи сигнала GPCR. Рецепторы, чье действие опосредовано G-белками (G-protein Coupled Receptors — GPCR), являются наиболее обширным классом мембранных белков. Данные рецепторы передают сигнал с помощью ГТФ-связывающих белков на белки-эффекторы, которые являются сопряженными ферментами или ионными каналами. Функция этих белков заключается в изменении концентрации ионов или вторичных мессенджеров (стрелки указывают наличие или отсутствие взаимодействия)

Fig. 3. Simplified diagram of GPCR signaling. G-protein coupled receptors (GPCRs) are the most extensive class of membrane proteins. These receptors signal via GTP-binding proteins to effector proteins, which are coupled enzymes or ion channels. The function of these proteins is to change the concentration of ions or second messengers (arrows indicate the presence or absence of interaction)

ключается в изменении концентрации ионов или вторичных мессенджеров (рис. 3).

Семейство GPCR подразделяют на 5 классов на основании гомологии их аминокислотных последовательностей и функционального сходства: родопсиноподобные рецепторы, рецепторы секретинного семейства, глутаматные рецепторы, рецепторы адгезивные и Frizzled/Smoothed. GPCR связывают и регулируют около 80% всех гормонов, участвуют в прогрессировании опухолевого и воспалительного процессов, поэтому нарушение функционирования этих рецепторов приводит к различным заболеваниям [45]. В настоящее время действие многих лекарственных препаратов направлено на рецепторы семейства GPCR.

Важность роли GPCR в патогенезе остеопороза показана в ряде исследований. На сегодняшний день известны 92 рецептора (5 глутаматных, 67 родопсиновых, 5 адгезионных, 4 Frizzled/Smoothed, 5 секретинных и др.), связанных с заболеваниями костной ткани, в том числе с остеопорозом [46]. Часто мутации в GPCR могут привести к инактивации их активности или лиганд-независимой активации ГЕФ активности. Эти два функциональных последствия являются наиболее частыми изменениями, вызванными мутациями в GPCR. Однако исследования последних лет позволили предположить, что GPCR функционируют не только по схеме “ON-OFF”. Их связывание с более чем одним классом G-белков, существование различных активных и неактивных конформационных состояний, различная направленность передачи сигналов, аллостерические сайты связывания, олигомеризация рецепторов и модуляция их активности эндогенными антагонистами/агонистами, а также взаимодействие с другими белками предполагают более сложный механизм функционирования GPCR [47]. Все эти свойства и функции GPCR могут быть индивидуально или комбинаторно изменены мутациями [48]. Еще один уровень сложности добавляется, когда мутации в генах GPCR меняют активность промотора, влияют на сплайсинг или приводят к дупликации генов или их перестановке. Кроме того, GPCR также способны к независимой от G-белка передаче сигналов (например, рекрутированием аррестинов) [49], или, взаимодействуя с другими рецепторами, сами по себе служат сигналом для активации [50]. На сигнальные компоненты, организующие правильную работу и передачу сигналов GPCR могут влиять мутации, что может привести к (частично) конвергентным фенотипам, как видно при наследственных заболеваниях, вызванных мутациями в GPCRs (табл. 1).

Роль глутаматных GPCR в патогенезе остеопороза

Кальций-чувствительный рецептор (CaSR)

Нарушение системы кальциевого гомеостаза является одной из причин развития остеопороза. Кальций-чувствительный рецептор (CaSR) играет ключевую роль в этом процессе. Он широко экспрессируется в различных тканях организма, обеспечивая постоянную концентрацию ионизированного кальция в плазме. Одной из основных функций CaSR считается модуляция синтеза и секреции паратиреоидного гормона (ПТГ) и контроль жизненного цикла клеток окологлоточных желез. Секреция ПТГ максимальна при низком уровне ионизированного кальция, повышение уровня кальция снижает секрецию ПТГ. Повышение уровня ПТГ приводит к высвобождению кальция из костного депо, усилению реабсорбции кальция в почечных канальцах, увеличивает всасывание кальция и фосфатов в кишечнике. CaSR экспрессируется остеобластами [51, 52]. Выявлено, что высокая концентрация ионизированного кальция стимулирует дифференцировку остеобластов, формирование очагов минерализации, выделение щелочной фосфатазы, остеокальцина [51, 52]. Данный эффект блокируется ингибитором CaSR NPS 89636, введением антител к CaSR или доминантного подавляющего CaSR вектора в культуру остеобластов. При совместном культивировании остеобластов, остеокластов и клеток костного мозга в условиях недостатка кальция отмечалась RANKL-зависимая активация остеокластов. Добавление агонистов CaSR, гадолиния и неомидина, уменьшало экспрессию RANKL и пролиферацию остеокластов [53]. Это свидетельствует о том, что CaSR остеобластов может в обе стороны регулировать систему остеобласт/остеокласт [38]. Недавно было показано, что стронций (в форме растворимых солей), так же, как и Ca^{2+} , является агонистом CaSR. Активация рецептора с помощью Sr^{2+} считается одним из основных механизмов, через которые стронций оказывает антиостеопорозный эффект у женщин. Активированный стронцием CaSR инициирует серию сигнальных каскадов, приводящих как к апоптозу остеокластов, так и дифференцировке остеобластов, что укрепляет костную ткань. Однако точный механизм Sr^{2+} активации CaSR пока выяснен недостаточно [55]. Исследования на генетических моделях мышей показали, что CaSR может быть необходим для нормального развития скелета плода и новорожденного *in vivo* [56]. У мышей остеобласт-специфическая делеция CaSR приводит к аномальной гистологии скелета при рождении и задержанной дифференцировке остеоб-

Таблица 1. Изменения в GPCR, ассоциированные с остеопорозом

Table 1. GPCR changes associated with osteoporosis

GPCR	Группа GPCR	Изменения
Calcium-sensing receptor (CaSR)	glutamate GPCR	полиморфизм A986S (rs1801725)
Adrenoceptor Beta 2 (ADRB2)	α -group of rhodopsin GPCR	с.46A9G полиморфизм
Leptin receptor (LEP-R)	α -group of rhodopsin GPCR	полиморфизм с.1968G9C
Cannabinoid Receptor 2 (CNR2)	α -group of rhodopsin GPCR	полиморфизмы rs2501431, rs3003336, rs2229579, и rs4237
melanocortin 4 receptor (MC4R)	α -group of rhodopsin GPCR	мутации N62S, R165Q, V253I, C271Y и T112M
(Melatonin receptor 1B) MTNR1B	α -group of rhodopsin GPCR	полиморфизм rs3781638 GG
gonadotropin-releasing hormone receptor (GNRHR)	β -group of rhodopsin GPCR	мутация R262Q
leucine rich repeat containing G protein-coupled receptor 4 (LGR4)	δ -group of rhodopsin GPCR	мутация (с.376C.T)
thyroid stimulating hormone receptor (TSHR)	δ -group of rhodopsin GPCR	полиморфизм D727E, TSHR-Asp727Glu
Follicle Stimulating Hormone Receptor (FSHR)	δ -group of rhodopsin GPCR	полиморфизм rs6166
monocyte chemotactic protein 1 (MCP-1), chemokine receptor 2 (CCR2)	γ -group of rhodopsin GPCR	полиморфизм MCP-1 A2518G и CCR2 V64I
human parathyroid hormone receptor type 1 (PTH1R)	secretin GPCR	повторы (AAAG)6, полиморфизм rs1869872, rs1531137
calcitonin receptors gene (CALCR)	secretin GPCR	полиморфизм +60644C>T
growth hormone-releasing hormone receptor gene (GHRHR)	secretin GPCR	мутация с.57+1G>A
glucose-dependent insulintropic polypeptide receptor (GIP-R)	secretin GPCR	полиморфизм Glu354Gln (rs1800437)

ластов, о чем свидетельствует заметное снижение количества остеобластов, снижение экспрессии их маркеров и снижение минеральной плотности скелета [56], что указывает на непосредственную роль CaSR в минерализации кости.

Пациенты с гомозиготными инактивирующими мутациями в CaSR имеют выраженный гиперпаратиреоз (неонатальный тяжелый гиперпаратиреоз) и обширную потерю костной массы при рождении; также у них могут возникать демине-

рализация и переломы костей [57]. Повышенные уровни циркулирующего ПТГ присутствуют у пациентов с гетерозиготными инактивирующими мутациями в CaSR, у которых имеется семейная гипокальциурическая гиперкальциемия; у этих пациентов отмечается несколько повышенный костный метаболизм [58]. В 2012-2014 годах группой исследователей сообщалось о результатах применения в ходе II фазы клинических исследований двух кальцитоников у женщин в постменопаузе с остеопорозом [59, 60]. А именно, краткосрочный антагонизм CaSR в паращитовидной железе приводит к временному высвобождению эндогенного ПТГ, и было высказано предположение, что это временное высвобождение может имитировать эффекты прерывистого введения экзогенного ПТГ — мощного остеонаболического агента. Однако результаты исследований на пациентах не были положительными. Кальцитоники неселективны в отношении тканей и, следовательно, действуют как антагонисты CaSR в скелетных клетках. Основываясь на результатах исследований на животных, предположено, что кальцитоники снижают способность кратковременно при повышенных уровнях ПТГ стимулировать образование костной ткани либо путем прямого ингибирования активности остеобластов, либо за счет снижения эффективности эндогенно высвобождаемого ПТГ [61]. Авторы последнего исследования предположили, что если активация CaSR в остеобластах усиливает резорбтивное действие ПТГ за счет повышения активности остеокластов (за счет увеличения соотношения RANKL:остеопротегерин), то остаточный ПТГ, секретируемый после введения кальцимитетиков, будет иметь непропорциональный эффект. И, следовательно, может быть полезен для противодействия CaSR в остеобластах. Таким образом, идеальными модуляторами CaSR при гиперпаратиреоидных состояниях могут быть те, которые не только стимулируют CaSR в паращитовидной железе (тем самым снижая секрецию ПТГ), но также противодействуют CaSR в остеобластах, тем самым препятствуя обмену костной ткани (в том числе индуцированному ПТГ), что приводит к потере костной массы. А идеальными модуляторами CaSR при остеопорозе могут быть те, которые кратковременно ингибируют CaSR в паращитовидной железе (чтобы способствовать кратковременному высвобождению ПТГ), но стимулируют CaSR в остеобластах, тем самым усиливая анаболический эффект, вызванный ПТГ, на остеобласты.

В 2017 году сообщалось, что в Европе около 5,5 млн мужчин больны остеопорозом. Однако все-

го несколько исследований проведено с участием пациентов мужчин. Исследование с участием 248 пациентов показало, что полиморфизм A986S (rs1801725) гена CaSR сопровождается повышением уровня ПТГ в сыворотке и частоты возникновения остеопении/остеопороза у пожилых мужчин с недостаточностью витамина D и возрастным гипогонадизмом, сопровождающимся снижением уровня тестостерона [62].

Дальнейшее изучение действия CaSR в костных клетках может привести к созданию препаратов на его основе, которые максимизируют не только эффекты рецептора на паращитовидные железы и почки, но и на поддержание кости.

Роль родопсиновых GPCR в патогенезе остеопороза

Рецептор лептина (LEP-R)

Ремоделирование кости происходит под воздействием различных факторов. Так, если мышцы оказывают механическое воздействие на костную ткань, жировая ткань влияет на кость посредством секреции эндокринных факторов [6]. Гормон лептин вырабатывается клетками жировой ткани и регулирует энергетические, нейроэндокринные и метаболические процессы организма через его взаимодействие с рецепторами лептина (leptin receptor; LEP-R) в гипоталамусе. Концентрация лептина прямо пропорциональна массе жировой ткани. Уменьшение жировой ткани сопровождается понижением концентрации лептина, что провоцирует характерные нейроэндокринные изменения: снижение уровня тироксина, повышение уровня гормонов стресса, соматотропина, адреналина и кортизола и снижение уровня половых гормонов, что приводит к изменению метаболических процессов в организме, в том числе и костной ткани. Показано, что у мышей с недостаточным питанием введение лептина стимулировало восстановление массы костной ткани и повышало уровень остеокальцина в сыворотке крови, что свидетельствовало о росте кости [63]. Также использование рекомбинантного лептина улучшало состояние костной ткани у женщин с гипоталамической аменореей [64]. В популяционном исследовании среди женщин постменопаузального возраста в Корее было показано, что полиморфизм LEP-R с.1968G9C может быть одним из генетических факторов, снижающих МПК шейки бедра, приводящих к остеопорозу [65]. Основными производителями минерального матрикса, обуславливающего плотность и прочность костной ткани, являются остеобласты. Во взрослом организме остеобласты формируются из мезенхимных ство-

ловых клеток, так же, как и клетки жировой ткани, адипоциты, что предполагает высокую вероятность связи между уровнем лептина и МПК [66].

β2-адренергический рецептор (ADRB2)

На формирование кости влияют также гормоны стресса. Непосредственное воздействие норадреналина на β2-адренергический рецептор (adrenoseptor beta 2; ADRB2) остеобластов приводит к снижению скорости формирования кости. Обнаружено, что с.46A9G полиморфизм в гене, кодирующем ADRB2, может быть ассоциирован с повышенным риском возникновения остеопороза [65].

Меланокортиновые рецепторы 3 и 4 (MC3R и MC4R)

В литературе имеются данные о связи энергетического обмена в организме и ремоделирования костной ткани. Как известно, главным регулятором гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси является гонадотропин-рилизинг-гормон (gonadotropin-releasing hormone; GnRH), однако GnRH-экспрессирующие нейроны не имеют на своей поверхности функционально активных лептиновых рецепторов [67]. Лептин вызывает активацию гипоталамических нейронов, экспрессирующих проопиомеланокортин (ПОМК), который является прекурсором для меланокортиновых пептидов, в первую очередь, α-меланоцитстимулирующего гормона (α-МСГ). α-МСГ связывается с меланокортиновыми рецепторами 3-го и 4-го типов (melanocortin 3 receptor, melanocortin 4 receptor; MC3R, MC4R), расположенными на поверхности GnRH-экспрессирующих нейронов, и стимулирует секрецию ими GnRH [68]. Обнаружены мутации N62S, R165Q, V253I, C271Y и T112M в гене, кодирующем MC4R у людей с синдромом гиперфагического ожирения, которые могут иметь доминантные или рецессивные паттерны наследования. Для данного состояния характерно наличие гиперфагии, сохранение репродуктивной функции, гиперинсулинемия при отсутствии диабета, увеличение линейного роста, а также увеличение МПК. Данные особенности были отмечены как у людей, так и у MC4R нокаутных мышей [69].

Гонадотропин-рилизинг-гормон рецептор (GnRH)

Гонадотропин-рилизинг-гормон — рилизинг-гормон гипоталамуса, вызывает усиление секреции передней долей гипофиза гонадотропных гормонов — лютеинизирующего гормона и фолликулостимулирующего гормона. Рецептор GnRH экспрессируется на поверхности гонадотропных

клеток гипофиза, а также лимфоцитов, яичников и простаты. Было показано, что гомозиготная мутация R262Q в гене рецептора GnRH приводит к задержке полового созревания и снижению роста [70].

Рецептор мелатонина (MTNR1B)

Исследования показали, что нарушение эндогенных циркадных ритмов может увеличить риск развития диабета II типа и ожирения, которые, как показано, связаны с остеопорозом. Несмотря на связь с внешними стимулами, циркадные ритмы имеют эндогенное происхождение. Предполагается, что активация рецептора мелатонина 1B (Melatonin receptor 1B; MTNR1B) или рецептора мелатонина 2 (melatonin receptor 2; MTNR2) в остеобластах может приводить к ингибированию активности аденилатциклазы, которая в свою очередь ингибирует форсколин-индуцированное образование циклического АМФ, с последующим снижением активированной протеинкиназы А [71]. Было обнаружено, что MTNR2 также имеет важное значение для пролиферации остеобластов [71]. Популяционное исследование среди женщин в постменопаузальном возрасте в Китае показало, что полиморфизм в генах, относящихся к семейству генов циркадного ритма, ассоциирован с остеопорозом. Обнаружено, что генотип с полиморфизмом rs3781638 GG в гене рецептора мелатонина 1B был положительно связан с распространенностью остеопороза, тогда как полиморфизм rs2292910 AC в гене (cryptochrome 2) CRY2 отрицательно [72].

Каннабиноидные рецепторы

Каннабиноидные рецепторы также относятся к родопсиновой группе GPCR. Сформировавшаяся на ранних этапах эволюции эндоканнабиноидная система (ЭС) представляет собой универсальную сигнальную структуру, обеспечивающую контроль множества физиологических функций организма, включая регуляцию нервной и иммунной систем, энергетического обмена и репродукции, роста и дифференциации клеток. Основными составляющими эндоканнабиноидной системы являются каннабиноидные рецепторы (cannabinoid receptor 1; CNR1 и cannabinoid receptor 2; CNR2), эндогенные каннабиноиды и ферменты, участвующие в процессе их биосинтеза и деградации [73, 74]. Некоторые исследования свидетельствуют о значительной роли ЭС в ремоделировании костной ткани [75, 76]. Так было обнаружено, что эндоканнабиноиды эндогенно продуцируются в костном мозге и в метаболически активном трабекулярном костном компартменте

[77]. Показано, что ЭС регулирует резорбцию кости остеокластами, функции остеобластов, образование кости и МПК. Кроме того, делеция в генах, кодирующих CNR1 или CNR2 у мышей, приводила к увеличению или уменьшению массы кости [78, 79]. Также было высказано предположение, что ЭС может влиять на ремоделирование костной ткани через систему OPG-RANKL [80-82]. На мезенхимных стволовых клетках костного мозга (кММСК), полученных от доноров с остеопорозом, было показано, что оверэкспрессия CNR2 способствовала остеогенной дифференцировке кММСК в культуре [83]. Исследование, проведенное среди 480 женщин постменопаузального возраста в Корее, показало, что полиморфизмы rs2501431, rs3003336, rs2229579, and rs4237 в гене CNR2 могут являться генетическим фактором, влияющим на МПК. При этом при генотипе AA при полиморфизме rs3003336 и rs4237, а также при генотипе TT полиморфизма rs2501431 и rs2229579 в гене CNR2 наблюдалось значительное снижение МПК в поясничном отделе позвоночника по сравнению с донорами при генотипе не AA или не TT. Более того, при генотипе TT при полиморфизме rs2229579 и генотипе AA при полиморфизме rs4237 в гене CNR2 вероятность развития остеопороза в поясничном отделе или в шейке бедра повышалась [84]. Также было показано, что ингибирование CNR1 и CNR2 рецепторов может снижать возрастную потерю кости, тогда как блокада отдельных рецепторов является нежелательной [85].

Сопряженный с G-белком рецептор 4-го типа, содержащий богатые лейцином повторы (LGR4)

Предлагается, что сопряженный с G-белком рецептор 4-го типа, содержащий богатые лейцином повторы (leucine rich repeat containing G protein-coupled receptor 4; LGR4), и RANK соревнуются за сайты связывания RANKL на остеокластах; таким образом, LGR4 ингибирует дифференцировку остеокластов и ремоделирование костной ткани. Вероятно, LGR4 по-разному функционирует в остеобластах, где он действует через путь cAMP-РКА-CREB для регуляции уровней экспрессии ATF4 и способствует, как процессу дифференциации остеобластов, так и образованию новой костной ткани [86]. Известна мутация в гене, кодирующем рецептор LGR4, способствующая низкой МПК и остеопорозу. Было проведено исследование геномов жителей Исландии и выявления редкая нонсенс-мутация (с.376С.Т), приводящая к прекращению транскрипции гена в позиции 126, что полностью нарушает его работу [87].

Также полиморфизм rs7936621 ассоциирован

со снижением МПК в популяции, исследованной в Китае [88].

Рецептор тиреотропина (TSHR)

На метаболизм костной ткани так же влияет тиреотропный гормон (тиреотропин) (thyroid stimulating hormone; TSH), синтезируемый передней долей гипофиза. Тиреотропин, воздействуя на специфические рецепторы, находящиеся на поверхности эпителиальных клеток щитовидной железы, стимулирует выработку и активацию тироксина. Вырабатываемый щитовидной железой тироксин влияет на все ткани организма, не имея специфичных клеток-мишеней. Основной функцией тироксина является активация процессов метаболизма, которая осуществляется через стимуляцию синтеза РНК и соответствующих белков. Тироксин влияет на обмен веществ, контролирует рост и развитие организма, в том числе и костной ткани. Исследования показали, что полиморфизм D727E в гене рецептора тироксина (TSHR) может являться фактором риска для развития остеопороза [89]. Кроме этого, отмечено, что полиморфизм TSHR-Asp727Glu, при котором снижается уровень TSH, имеет связь с МПК шейки бедра [90].

Рецептор фолликулостимулирующего гормона

Было показано, что однонуклеотидный полиморфизм rs6166 в гене, кодирующем рецептор фолликулостимулирующего гормона (Follicle Stimulating Hormone Receptor; FSHR), имеет значительное влияние на МПК у женщин в постменопаузе. Особенно в зоне риска развития остеопороза в постменопаузе оказываются женщины с генотипом AA rs6166 в сравнении с GG rs6166, независимо от уровней циркулирующего фолликулостимулирующего гормона или эстрогенов [91].

Рецептор С-С-хемокинов 2

Хемокины, особенно из двух основных семейств (СХС, СС), являются важными сигналами для миграции циркулирующих гемопоэтических клеток. Моноцитарный хемотаксический белок 1 (monocyte chemotactic protein 1; MCP-1) относится к группе ССЛ хемокинов и является наиболее мощным фактором хемотаксиса моноцитов в организме млекопитающих; осуществляет контроль за выходом клеток из кроветворных органов, их трафиком к фокусам воспаления [92]. Экспрессируется различными типами клеток, которые включают фибробласты, эндотелиальные клетки [93] и остеобласты [94], и проявляет хемотрак-

тантную активность в отношении остеокластов. Сообщалось, что A2518G полиморфизм в регуляторной области MCP-1 гена влияет на экспрессию MCP-1 в ответ на воспалительные стимулы [95]. Рецептор С-С-хемокинов 2 (chemokine receptor 2; CCR2), сопряженный с G-белком, отвечает за специфический хемотаксис моноцитов под влиянием MCP-1 [96]. В исследованиях, проведенных у более чем 300 женщин в постменопаузе (80 из которых страдали остеопорозом, а у 123 была выявлена остеопения, и 100 женщин, у которых заболеваний костной ткани не было обнаружено) при генотипировании полиморфизмов генов MCP-1 A2518G и CCR2 V64I, была показана положительная ассоциация MCP-1 GG, CCR2 Val/Ile и CCR2 Val + генотипов с риском остеопороза [97].

Роль секретинных GPCR в патогенезе остеопороза

Рецептор паратиреоидного гормона типа 1

Белок, связанный с паратиреоидным гормоном (Parathyroid hormone-related protein; PTHrP), входит в семейство ПТГ и связывается с одним и тем же рецептором. PTHrP отличается от ПТГ, он синтезируется не в паращитовидных железах, а в различных тканях. PTHrP действует как паракринный, интракринный или аутокринный фактор, а не как классический гормон дистантного действия [98–101]. PTHrP может влиять на костный метаболизм, модулируя действия трансформирующего фактора роста (ТФР-β) посредством уменьшения скорости синтеза остеокальцина, а также участвует в стимуляции дифференцировки клеток костной ткани [102]. Его влияние на костную ткань опосредуется через систему цитокинов и, в том числе, IL-6 и фактора некроза опухоли (ФНО-α), а также систему OPG/RANKL. В естественных условиях PTHrP стимулирует экспрессию остеобластами IL-6 и фактора ингибирования лейкоза. PTHrP играет центральную роль в физиологической регуляции образования кости, способствуя формированию и выживанию остеобластов, и в регуляции физиологической резорбции кости за счет повышения образования остеокластов, а также является важным элементом сложной системы минерализации костей [103, 104]. Кроме того, PTHrP является важным физиологическим регулятором массы костной ткани взрослых организмов [105]. Подкожные инъекции PTHrP женщинам в постменопаузе привели к очевидному анаболическому эффекту и увеличению кишечной абсорбции кальция при введении в высоких дозах [106]. Глюкокортикоид-индуцированное угнетение экспрессии PTHrP и PTH/PTHrP-рецептора в мезенхимальных стволовых

клетках человека может быть одним из механизмов стероид-индуцированной потери костной массы [107]. Показано, что молодые женщины, имеющие тетрануклеотидные повторы (AAAG) в рецепторе паратиреоидного гормона типа 1 (PTHrP1) в промоторе P3, имели более высокий рост и более высокую МПК в области шейки бедра [108]. Также была обнаружена связь полиморфизмов в гене PTHrP1 rs1869872, rs1531137 с ростом.

Рецептор кальцитонина

Антагонистом паратиреоидного гормона является кальцитонин (тиреокальцитонин), секретируемый парафолликулярными клетками (С-клетками) щитовидной железы. Данный гормон понижает содержание кальция и фосфата в плазме крови за счет усиления захвата кальция и фосфата остеобластами. Он стимулирует размножение и функциональную активность остеобластов и тормозит пролиферацию и функциональную активность остеокластов, а также снижает процессы резорбции кости. Свое действие гормон оказывает через рецептор кальцитонина (Calcitonin Receptor; CALCR), относящийся к группе секретинных GPCR. Нарушение функции кальцитонинных рецепторов может приводить к увеличению костной резорбции и развитию остеопороза. Исследование, проведенное в Корее в популяции женщин в постменопаузе, показало, что полиморфизм +60644 C>T в гене CALCR связан с высоким риском переломов и может являться маркером остеопороза [109].

Рецептор соматотропин-рилизинг-гормона

Предполагается участие в развитии остеопороза соматотропин-рилизинг-гормона (growth hormone (GH)-releasing hormone; GHRH). GHRH секретируется в гипоталамусе и стимулирует синтез и выделение гормона роста в передней части гипофиза. Кроме того, GHRH является важным регулятором клеточных функций во многих клетках и органах. Экспрессия рецептора GHRH, была продемонстрирована в различных периферических тканях и типах клеток. Было обнаружено, что наличие гетерозиготной мутации с.57+1G>A в гене GHRHR коррелируется со снижением роста [110].

Рецептор глюкозозависимого инсулиноотропного полипептида (GIP-R)

Глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид (Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide or Gastric Inhibitory Polypeptide; GIP) является инкретином и вырабатывается К-клетками, располагающимися в криптах двенадцатиперстной и в проксимальной части тощей кишок,

в ответ на пероральный прием пищи. Основная функция GIP — стимуляция секреции инсулина бета-клетками поджелудочной железы в ответ на прием пищи. Функциональный рецептор GIP (The gastric inhibitory polypeptide receptor GIP-R, or the glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor; GIP-R) был обнаружен как на остеобластах, так и на остеокластах [111]. Исследования показали, что мыши, гиперэкспрессирующие GIP, имеют повышенную активность остеобластов и не испытывают возрастной потери костной массы [111], тогда как нокаут GIP-R у мышей приводит к снижению МПК. В масштабном долгосрочном исследовании, в котором участвовали более чем 1500 женщин в менопаузе, было показано, что полиморфизм Glu354Gln (rs1800437) в гене GIP-R увеличивает риск переломов, особенно у пациентов, гомозиготных по С аллели [112].

Кроме того, обнаружено, что комбинация полиморфизмов в некоторых генах (bone morphogenetic protein 4 (BMP4), интерлейкин-6 (IL6), лептин, матриксная металлопротеиназа-3 (MMP3), рецептор мелатонина 1В (MTNR1B)) может быть маркером предрасположенности к подростковому идиопатическому сколиозу (adolescent idiopathic scoliosis; AIS), распространенному типу склероза, развивающегося в пубертатном периоде в возрасте от 10 до 16 лет [113].

Дальнейшие перспективные направления

Современные методы лечения остеопороза предполагают длительный прием лекарственных препаратов, влияющих на весь организм и обладающих существенным побочным действием, а также обратимым эффектом. Кроме того, остеопороз — это заболевание, проявляющееся в зрелом возрасте у людей с возможными дополнительными заболеваниями, которые ограничивают применение некоторых лекарственных средств. Процессы костеобразования и костной резорбции тесно связаны, влияние на один процесс неизбежно приводит к изменению другого, поэтому очевидным становится необходимость поиска более узконаправленных препаратов, способных избирательно стимулировать остеобластогенез при одновременном снижении остеокластогенеза. В качестве мишеней такого воздействия могут быть рассмотрены GPCR.

В настоящее время разрабатываются методы применения аллостерических модуляторов GPCR. Аллостерическая модуляция рецептора является результатом связывания аллостерических модуляторов в другом сайте (регуляторный сайт), отличном от сайта эндогенного лиганда (активный сайт),

и усиливает или ингибирует эффекты эндогенного лиганда. Одобренные аллостерические препараты, нацеленные на GPCR, показали эффективность в лечении СПИДа (Maraviroc, отрицательный модулятор хемокинового рецептора CCR5), гиперкальциемии (Cinacalcet; положительный модулятор рецептора, чувствительного к кальцию, CaSR), а также индукции быстрой мобилизации стволовых клеток (Plerixafor, отрицательный аллостерический модулятор хемокинового рецептора CXCR4) [114]. В качестве GPCR, экспрессируемых клетками кости, рассматриваются рецепторы ПТГ, эстрогена, тиреостимулирующего гормона (TSH), аденозина, сфингозин 1-фосфата (S1P) и Ca^{2+} , а также хемокиновые и каннабиноидные рецепторы [114].

Как уже отмечалось, большинство существующих методов лечения остеопороза направлены на снижение боли и облегчение симптомов [115, 116], но терапевтические результаты все еще нуждаются в серьезном улучшении. Для того чтобы разработать эффективные методы лечения, крайне важно выяснить клеточные и молекулярные основы, лежащие в основе заболевания. Моделирование заболеваний с использованием животных внесло огромный вклад в лучшее понимание механизмов многих болезней. Тем не менее, становится все более очевидным, что модели животных имеют ограничения в предсказании патофизиологии многих болезней человека [117]. Кроме того, некоторые соединения доказали свою видоспецифическую токсичность у животных [118] или оказались неэффективными у пациентов после проявления терапевтического эффекта на моделях болезней грызунов [119, 120]. Все эти факты продемонстрировали необходимость создания моделей заболеваний с использованием образцов пациентов. В связи с этим все большее внимание привлекают исследования в области новых стратегий, связанные с использованием индуцированных плюрипотентных стволовых клеток человека (ИПСКч). Эти клетки можно использовать не только, как инструменты для анализа механизмов развития, но также для создания новых моделей заболеваний человека, усовершенствования платформ для создания новых лекарственных средств.

Кроме того, способность ИПСКч предоставлять неограниченное количество клинически значимых клеточных типов делает их незаменимыми для целей регенеративной медицины. Показано, что ИПСКч обладают большим потенциалом для регенерации поврежденных тканей/органов и восстановления нарушенных при заболеваниях функций [121]. В связи с этим использование ИПСКч

для целей регенеративной медицины получило широкое распространение. Поскольку клеточное репрограммирование влияет главным образом на эпигенетический профиль клетки за счет метилирования ДНК и модификации гистонов без изменения геномной информации, мутации ДНК могут сохраняться в ИПСК пациента; поэтому, когда ИПСК пациента индуцируют к дифференциации в релевантные для заболевания типы клеток, в них могут выявить клеточные и молекулярные изменения, связанные с пациент-специфичным заболеванием. Благодаря этой уникальной особенности ИПСКч могут быть использованы для моделирования заболеваний, особенно для моногенных заболеваний, например, таких как болезнь Хантингтона и синдром Тимоти [122]. Многие генетические заболевания костей имеют ограниченные возможности лечения. В связи с этим модели заболеваний, полученные с помощью ИПСКч, от конкретных пациентов могут позволить понять происхождение и патологию этих заболеваний [123]. Протоколы дифференцировки ИПСКч в остеобласты и остеокласты представлены в ряде работ и продолжают совершенствоваться [124, 125]. ИПСК человека уже использовались в качестве моделей заболевания кости или костных патологий, таких как синдром Марфана (MFS), синдром Андерсена (AS), фибродисплазия ossificans progressiva (FOP), несовершенный остеогенез (OI) или другие [126]. Генерация ИПСК от пациентов с остеопетрозом [74, 75], аутомным заболеванием, вызванным дефектами в формировании и функционировании остеокластов, также открыло новые способы идентификации этих дефектов [127].

Насколько нам известно, в данный момент нет исследований, моделирующих остеопороз как таковой, но имеется ряд работ, посвященных моделированию редких заболеваний, где остеопороз является частью их клинических проявлений. Например, получены ИПСК от пациентов с синдромом Тернера (ТС) [128], редким заболеванием, вызванным X моносомией. Недавно было опубликовано, что можно моделировать различные фенотипы клеток (характеризующиеся измененной экспрессией COL1A1 и ALPL и сниженным уровнем депозиции кальция), наблюдаемые при таких заболеваниях костей, как несовершенный остеогенез (Osteogenesis imperfecta; OI), синдромальное заболевание, характеризующееся хрупкостью костей, при котором клинические фенотипы варьируют от перинатальной летальности до остеопороза [128].

Таким образом, ожидается, что полученные и новые клеточные линии, разработанные с помощью технологии ИПСКч, будут полезны не только

для изучения механизмов заболеваний, но и для разработки новых терапевтических подходов.

Заключение и выводы

Различные представители семейства GPCR играют значительную роль в патогенезе остеопороза. Изменения генов, кодирующих GPCR, приводят к нарушению ремоделирования костной ткани. Поскольку генетический фактор является важным в развитии заболевания, дальнейшие глубокие исследования роли конкретных членов семейства GPCR позволят выявить набор характерных маркеров, дающий возможность судить о предрасположенности к дисфункции костной ткани и проводить раннюю диагностику, а также разрабатывать эффективные и безопасные лекарственные препараты для лечения остеопороза. Безусловно, новым перспективным направлением является получение ИПСКч от пациентов с мутациями в GPCR, связанными с остеопорозом. Дальнейшие разработки протоколов дифференцировки таких ИПСКч и получение пациент-специфических остеобластов и остеокластов, несущих конкретные GPCR мутации, позволят глубже понять молекулярную природу остеопороза и выявить новые таргетные молекулы для разработки эффективных методов лечения.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Благодарности / Acknowledgments

Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Соглашение №075-15-2021-1075 от 28.09.2021). / The research was carried out with the financial support of a grant from the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Agreement No. 075-15-2021-1075 dated 09/28/2021).

Список литературы / References

1. Siris ES, Adler R, Bilezikian J et al. The clinical diagnosis of osteoporosis: a position statement from the National Bone Health Alliance Working Group. *Osteoporos Int.* 2014; 25(5):1439-1443. DOI: 10.1007/s00198-014-2655-z.
2. Siris ES, Boonen S, Mitchell PJ et al. What's in a name? What constitutes the clinical diagnosis of osteoporosis? *Osteoporos Int.* 2012; 23(8):2093-2097. DOI: 10.1007/s00198-012-1991-0.
3. Belaya ZE, Belova KYu, Biryukova EV, et al. Federal clinical guidelines for diagnosis, treatment and

prevention of osteoporosis. Osteoporosis and Bone Diseases. 2021; 24(2):4-47. In Russian [Белая Ж.Е., Белова К.Ю., Бирюкова Е.В., и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. Остеопороз и остеопатии. 2021;24(2):4-47]. DOI: 10.14341/osteo12930

4. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, et al. American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis — 2016. *Endocr Pract.* 2016; 22(Suppl 4):1-42. DOI: 10.4158/EP161435.GL.

5. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2019; 30(1):3-44. DOI: 10.1007/s00198-018-4704-5.

6. Willers C, Norton N, Harvey NC et al. Osteoporosis in Europe: a compendium of country-specific reports. *Arch Osteoporos.* 2022;17(1):23. DOI: 10.1007/s11657-021-00969-8.

7. Kanis JA, Norton N, Harvey NC et al. SCOPE 2021: a new scorecard for osteoporosis in Europe. *Arch Osteoporos.* 2021; 16(1):82. DOI: 10.1007/s11657-020-00871-9.

8. Lesnyak O.M. International research projects in the osteoporosis: common efforts, one goal. *Russian Family Doctor.* 2016; 20(2):43-46. In Russian [Лесняк О.М. Международные научные проекты в области остеопороза: общие усилия, одна цель. *Российский семейный врач.* 2016; 20(2):43-46]. DOI: 10.17816/RFD2016243-46

9. Maeda K, Takahashi N, Kobayashi Y. Roles of Wnt signals in bone resorption during physiological and pathological states. *J Mol Med (Berl).* 2013; 91(1):15-23. DOI: 10.1007/s00109-012-0974-0.

10. Boyce BF, Xing L. The RANKL/RANK/OPG pathway. *Curr Osteoporos Rep.* 2007;5(3):98-104. DOI: 10.1007/s11914-007-0024-y.

11. Chen X, Wang Z, Duan N et al. Osteoblast-osteoclast interactions. *Connect Tissue Res.* 2018; 59(2):99-107. DOI: 10.1080/03008207.2017.1290085.

12. Zhang YY, Liu PY, Lu Y et al. Tests of linkage and association of PTH/PTHrP receptor type 1 gene with bone mineral density and height in Caucasians. *J Bone Miner Metab.* 2006; 24(1):36-41. DOI: 10.1007/s00774-005-0643-2.

13. Lee SH, Kim TS, Choi Y et al. Osteoimmunology: cytokines and the skeletal system. *BMB Rep.* 2008; 41(7):495-510. DOI: 10.5483/bmbrep.2008.41.7.495

14. Gao Y, Grassi F, Ryan MR et al. IFN-gamma stimulates osteoclast formation and bone loss in vivo via antigen-driven T cell activation. *J Clin Invest.* 2007; 117(1):122-132. DOI: 10.1172/JCI30074

15. Lencel P, Magne D. Inflammaging: the driving force in osteoporosis? *Med Hypotheses.* 2011; 76(3):317-321. DOI: 10.1016/j.mehy.2010.09.023

16. Bondeson J, Blom AB, Wainwright S et al. The role of synovial macrophages and macrophage-produced mediators in driving inflammatory and destructive responses in osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 2010; 62(3):647-657. DOI: 10.1002/art.27290.

17. Pino AM, Ríos S, Astudillo P et al. Concentration of adipogenic and proinflammatory cytokines in the bone marrow supernatant fluid of osteoporotic women. *J Bone Miner Res.* 2010; 25(3):492-498. DOI: 10.1359/jbmr.090802

18. Pacifici R, Brown C, Puscheck E et al. Effect of surgical menopause and estrogen replacement on cytokine release from human blood mononuclear cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1991; 88(12):5134-5138. DOI: 10.1073/pnas.88.12.5134

19. Pfeilschifter J, Köditz R, Pfohl M et al. Changes in proinflammatory cytokine activity after menopause. *Endocr Rev.* 2002; 23(1):90-119. DOI: 10.1210/edrv.23.1.0456

20. Weitzmann MN, Pacifici R. Estrogen deficiency and bone loss: an inflammatory tale. *J Clin Invest.* 2006; 116(5):1186-1194. DOI: 10.1172/JCI28550.

21. Cauley JA, Danielson ME, Boudreau RM et al. Inflammatory markers and incident fracture risk in older men and women: the Health Aging and Body Composition Study. *J Bone Miner Res.* 2007; 22(7):1088-1095. DOI: 10.1359/jbmr.070409

22. Charatcharoenwitthaya N, Khosla S, Atkinson EJ et al. Effect of blockade of TNF-alpha and interleukin-1 action on bone resorption in early postmenopausal women. *J Bone Miner Res.* 2007; 22(5):724-729. DOI: 10.1359/jbmr.070207.

23. Takayanagi H, Kim S, Matsuo K et al. RANKL maintains bone homeostasis through c-Fos-dependent induction of interferon-beta. *Nature.* 2002; 416(6882):744-749. DOI: 10.1038/416744a.

24. Takayanagi H, Ogasawara K, Hida S et al. T-cell-mediated regulation of osteoclastogenesis by signalling cross-talk between RANKL and IFN-gamma. *Nature.* 2000; 408(6812):600-605. DOI: 10.1038/35046102

25. Cenci S, Toraldo G, Weitzmann MN et al. Estrogen deficiency induces bone loss by increasing T cell proliferation and lifespan through IFN-gamma-induced class II transactivator. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003; 100(18):10405-10410. DOI: 10.1073/pnas.1533207100.

26. Janssens K, ten Dijke P, Janssens S et al. Transforming growth factor-beta1 to the bone. *Endocr Rev.* 2005; 26(6):743-774. DOI: 10.1210/er.2004-0001

27. Kudo O, Fujikawa Y, Itonaga I et al. Proinflammatory cytokine (TNFalpha/IL-1alpha) induction of human osteoclast formation. *J Pathol.* 2002; 198(2):220-227. DOI: 10.1002/path.1190

28. Kudo O, Sabokbar A, Pocock A et al. Interleukin-6 and interleukin-11 support human osteoclast formation by a RANKL-independent mechanism. *Bone.* 2003; 32(1):1-7. DOI: 10.1016/s8756-3282(02)00915-8

29. Yoshitake F, Itoh S, Narita H, et al. Interleukin-6 directly inhibits osteoclast differentiation by suppressing receptor activator of NF-kappaB signaling pathways. *J Biol Chem.* 2008; 283(17):11535-11540. DOI: 10.1074/jbc.M607999200
30. Theoleyre S, Wittrant Y, Tat SK, et al. The molecular triad OPG/RANK/RANKL: involvement in the orchestration of pathophysiological bone remodeling. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2004; 15(6):457-475. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2004.06.004
31. Fuller K, Murphy C, Kirstein B, et al. TNFalpha potently activates osteoclasts, through a direct action independent of and strongly synergistic with RANKL. *Endocrinology.* 2002; 143(3):1108-1118. DOI: 10.1210/endo.143.3.8701
32. Itonaga I, Sabokbar A, Sun SG, et al. Transforming growth factor-beta induces osteoclast formation in the absence of RANKL. *Bone.* 2004; 34(1):57-64. DOI: 10.1016/j.bone.2003.08.008.
33. Kobayashi K, Takahashi N, Jimi E, et al. Tumor necrosis factor alpha stimulates osteoclast differentiation by a mechanism independent of the ODF/RANKL-RANK interaction. *J Exp Med.* 2000; 191(2):275-286. DOI: 10.1084/jem.191.2.275
34. Baim S, Binkley N, Bilezikian JP, et al. Official positions of the international society for clinical densitometry and executive summary of the 2007 ISCD position development conference. *J Clin Densitom.* 2008; 11(1):75-91. DOI: 10.1016/j.jocd.2007.12.007.
35. Watts NB, Leslie WD, Foldes AJ, et al. International society for clinical densitometry position development conference: task force on normative databases. *J Clin Densitom.* 2013; 16(4):472-481. DOI: 10.1016/j.jocd.2013.08.001
36. Lesniak OM. Osteoporosis audit in the Russian Federation. *Profilakticheskaya Meditsina.* 2011; 14(2):7-10. In Russian [Лесняк О.М. Аудит состояния проблемы остеопороза в Российской Федерации. Профилактическая медицина. 2011;14(2):7-10].
37. Nikitinskaya OA, Toroptsova NV. Assessment of 10-year probability of osteoporotic fractures with the russian model of FRAX® in a population-based sample 5 regions of Russia. *Meditsinskiy sovet=Medical Council.* 2017; (1S):103-107. In Russian [Никитинская О.А., Торопцова Н.В. Оценка 10-летней вероятности остеопоротических переломов с помощью российской модели FRAX® в популяционных выборках 5 регионов России. Медицинский совет. 2017; (1S):103-107]. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-0-103-107
38. Tu KN, Lie JD, Wan CKV, et al. Osteoporosis: A Review of Treatment Options. *P T.* 2018; 43(2):92-104.
39. Nancollas GH, Tang R., Gulde S. et al. Novel insights into actions of bisphosphonates on bone: differences in interactions with hydroxyapatite. *Bone.* 2006; 38(5):617-627. DOI: 10.1016/j.bone.2005.05.003
40. Rogers MJ. New insights into the molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Curr Pharm Des.* 2003; 9(32):2643-2658. DOI: 10.2174/1381612033453640.
41. Wu FY, Liu CS, Liao LN et al. Vitamin D receptor variability and physical activity are jointly associated with low handgrip strength and osteoporosis in community-dwelling elderly people in Taiwan: the Taichung Community Health Study for Elders (TCHS-E). *Osteoporos Int.* 2014; 25(7):1917-1929. DOI: 10.1007/s00198-014-2691-8.
42. Luo L, Xia W, Nie M et al. Association of ESR1 and C6orf97 gene polymorphism with osteoporosis in postmenopausal women. *Mol Biol Rep.* 2014; 41(5):3235-3243. DOI: 10.1007/s11033-014-3186-6.
43. Tural S, Alayli G, Kara N et al. Association between osteoporosis and polymorphisms of the IL-10 and TGF-beta genes in Turkish postmenopausal women. *Hum Immunol.* 2013; 74(9):1179-1183. DOI: 10.1016/j.humimm.2013.03.005.
44. Tural S, Kara N, Alayli G et al. Association between osteoporosis and polymorphisms of the bone Gla protein, estrogen receptor 1, collagen 1-A1 and calcitonin receptor genes in Turkish postmenopausal women. *Gene.* 2013; 515(1):167-172. DOI: 10.1016/j.gene.2012.10.041
45. Schöneberg T, Schulz A, Biebermann H et al. Mutant G-protein-coupled receptors as a cause of human diseases. *Pharmacol Ther.* 2004; 104(3):173-206. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2004.08.008.
46. Luo J, Sun P, Siwko S et al. The role of GPCRs in bone diseases and dysfunctions. *Bone Res.* 2019; 7:19. DOI: 10.1038/s41413-019-0059-6.
47. Schöneberg T, Liebscher I. Mutations in G Protein-Coupled Receptors: Mechanisms, Pathophysiology and Potential Therapeutic Approaches. *Pharmacol Rev.* 2021; 73(1):89-119. DOI: 10.1124/pharmrev.120.000011
48. Stoy H, Gurevich VV. How genetic errors in GPCRs affect their function: Possible therapeutic strategies. *Genes Dis.* 2015; 2(2):108-132. DOI: 10.1016/j.gendis.2015.02.005
49. Chen Q, Iverson TM, Gurevich VV. Structural Basis of Arrestin-Dependent Signal Transduction. *Trends Biochem Sci.* 2018; 43(6):412-423. DOI: 10.1016/j.tibs.2018.03.005.
50. Schöneberg J, Lee IH, Iwasa JH et al. Reverse-topology membrane scission by the ESCRT proteins. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2017; 18(1):5-17. DOI: 10.1038/nrm.2016.121.
51. Dvorak MM, Siddiqua A, Ward DT, et al. Physiological changes in extracellular calcium concentration directly control osteoblast function in the absence of calciotropic hormones. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004; 101(14):5140-5145. DOI: 10.1073/pnas.0306141101
52. Yano S, Sugimoto T, Tsukamoto T, et al. Association of decreased calcium-sensing receptor expression with proliferation of parathyroid cells in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int.* 2000;58(5):1980-1986. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2000.00370.x.

53. Takeyama S, Yoshimura Y, Shirai Y, et al. Low calcium environment effects osteoprotegerin ligand/osteoclast differentiation factor. *Biochem Biophys Res Commun.* 2000; 276(2):524–529. DOI: 10.1006/bbrc.2000.3498
54. Välimäki S, Farnebo F, Forsberg L et al. Heterogeneous expression of receptor mRNAs in parathyroid glands of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int.* 2001; 60(5):1666–1675. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2001.00986.x.
55. Cheshmedzhieva D, Ilieva S, Permyakov EA et al. Ca²⁺/Sr²⁺ selectivity in calcium-sensing receptor (CaSR): implications for strontium's anti-osteoporosis effect. *Biomolecules.* 2021; 11(11):1576. DOI: 10.3390/biom11111576
56. Chang W, Tu C, Chen TH et al. The extracellular calcium-sensing receptor (CaSR) is a critical modulator of skeletal development. *Sci Signal.* 2008; 1(35):ra1. DOI: 10.1126/scisignal.1159945.
57. Hendy GN, Guarnieri V, Canaff L. Calcium-sensing receptor and associated diseases. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2009; 89:31–95. DOI: 10.1016/S1877-1173(09)89003-0.
58. Menko FH, Bijvoet OL, Fronen JL, et al. Familial benign hypercalcaemia. Study of a large family. *Q J Med.* 1983; 52(206):120–140.
59. Fitzpatrick LA, Dabrowski CE, Cicconetti G, et al. Ronacaleret, a calcium-sensing receptor antagonist, increases trabecular but not cortical bone in postmenopausal women. *J Bone Miner Res.* 2012; 27(2):255–262. DOI: 10.1002/jbmr.554
60. Halse J, Greenspan S, Cosman F, et al. A phase 2, randomized, placebo-controlled, dose-ranging study of the calcium-sensing receptor antagonist MK-5442 in the treatment of postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99(11):E2207–2215. DOI: 10.1210/jc.2013-4009
61. Goltzman D, Hendy GN. The calcium-sensing receptor in bone—mechanistic and therapeutic insights. *Nat Rev Endocrinol.* 2015; 11(5):298–307. DOI: 10.1038/nrendo.2015.30
62. Di Nisio A, Rocca MS, Ghezzi M et al. Calcium-sensing receptor polymorphisms increase the risk of osteoporosis in ageing males. *Endocrine.* 2018; 61(2):349–352. DOI: 10.1007/s12020-017-1429-8.
63. Gat-Yablonski G, Ben-Ari T, Shtaiif B et al. Leptin reverses the inhibitory effect of caloric restriction on longitudinal growth. *Endocrinology.* 2004; 145(1):343–350. DOI: 10.1210/en.2003-0910.
64. Welt CK, Chan JL, Bullen J et al. Recombinant human leptin in women with hypothalamic amenorrhea. *N Engl J Med.* 2004; 351(10):987–997. DOI: 10.1056/NEJMoa040388
65. Lee HJ, Kim H, Ku SY et al. Association between polymorphisms in leptin, leptin receptor, and β -adrenergic receptor genes and bone mineral density in postmenopausal Korean women. *Menopause.* 2014; 21(1):67–73. DOI: 10.1097/GME.0b013e31829366ed
66. Akune T, Ohba S, Kamekura S et al. PPAR γ insufficiency enhances osteogenesis through osteoblast formation from bone marrow progenitors. *J Clin Invest.* 2004; 113(6):846–855. DOI: 10.1172/JCI19900
67. Quennell JH, Mulligan AC, Tups A et al. Leptin indirectly regulates gonadotropin-releasing hormone neuronal function. *Endocrinology.* 2009; 150(6):2805–2812. DOI: 10.1210/en.2008-1693
68. Loram LC, Culp ME, Connolly-Strong EC et al. Melanocortin peptides: potential targets in systemic lupus erythematosus. *Inflammation.* 2015; 38(1):260–271. DOI: 10.1007/s10753-014-0029-5
69. Farooqi IS, Yeo GS, Keogh JM et al. Dominant and recessive inheritance of morbid obesity associated with melanocortin 4 receptor deficiency. *J Clin Invest.* 2000; 106(2):271–279. DOI: 10.1172/JCI9397
70. Lin L, Conway GS, Hill NR et al. A homozygous R262Q mutation in the gonadotropin-releasing hormone receptor presenting as constitutional delay of growth and puberty with subsequent borderline oligospermia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91(12):5117–5121. DOI: 10.1210/jc.2006-0807
71. Man GC, Wong JH, Wang WW et al. Abnormal melatonin receptor 1B expression in osteoblasts from girls with adolescent idiopathic scoliosis. *J Pineal Res.* 2011; 50(4):395–402. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2011.00857.x
72. Li Y, Zhou J, Wu Y et al. Association of osteoporosis with genetic variants of circadian genes in Chinese geriatrics. *Osteoporos Int.* 2016; 27(4):1485–1492. DOI: 10.1007/s00198-015-3391-8
73. De Petrocellis L, Cascio MG, Di Marzo V. The endocannabinoid system: a general view and latest additions. *Br J Pharmacol.* 2004; 141(5):765–774. DOI: 10.1038/sj.bjp.0705666.
74. Piomelli D. The molecular logic of endocannabinoid signalling. *Nat Rev Neurosci.* 2003; 4(11):873–884. DOI: 10.1038/nrn1247
75. Idris AI, Ralston SH. Role of cannabinoids in the regulation of bone remodeling. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2012; 3:136. DOI: 10.3389/fendo.2012.00136
76. Bab I, Zimmer A. Cannabinoid receptors and the regulation of bone mass. *Br J Pharmacol.* 2008; 153(2):182–188. DOI: 10.1038/sj.bjp.0707593
77. Bab I, Ofek O, Tam J et al. Endocannabinoids and the regulation of bone metabolism. *J Neuroendocrinol.* 2008; 20 Suppl 1:69–74. DOI: 10.1111/j.1365-2826.2008.01675.x
78. Idris AI, van 't Hof RJ, Greig IR et al. Regulation of bone mass, bone loss and osteoclast activity by cannabinoid receptors. *Nat Med.* 2005; 11(7):774–779. DOI: 10.1038/nm1255
79. Sophocleous A, Landao-Bassonga E, Van't Hof RJ et al. The type 2 cannabinoid receptor regulates bone mass

- and ovariectomy-induced bone loss by affecting osteoblast differentiation and bone formation. *Endocrinology*. 2011; 152(6):2141-2149. DOI: 10.1210/en.2010-0930
80. Qian H, Zhao Y, Peng Y et al. Activation of cannabinoid receptor CB2 regulates osteogenic and osteoclastogenic gene expression in human periodontal ligament cells. *J Periodontol Res*. 2010; 45(4):504-511. DOI: 10.1111/j.1600-0765.2009.01265.x
 81. Napimoga MH, Benatti BB, Lima FO et al. Cannabidiol decreases bone resorption by inhibiting RANK/RANKL expression and pro-inflammatory cytokines during experimental periodontitis in rats. *Int Immunopharmacol*. 2009; 9(2):216-222. DOI: 10.1016/j.intimp.2008.11.010
 82. Geng DC, Xu YZ, Yang HL et al. Cannabinoid receptor-2 selective antagonist negatively regulates receptor activator of nuclear factor κ B ligand mediated osteoclastogenesis. *Chin Med J (Engl)*. 2011; 124(4):586-590.
 83. Wang B, Lian K, Li J et al. Restoration of osteogenic differentiation by overexpression of cannabinoid receptor 2 in bone marrow mesenchymal stem cells isolated from osteoporotic patients. *Exp Ther Med*. 2018; 15(1):357-364. DOI: 10.3892/etm.2017.5369
 84. Woo JH, Kim H, Kim JH et al. Cannabinoid receptor gene polymorphisms and bone mineral density in Korean postmenopausal women. *Menopause*. 2015; 22(5):512-519. DOI: 10.1097/GME.0000000000000339
 85. Sophocleous A, Marino S, Kabir D et al. Combined deficiency of the *Cnr1* and *Cnr2* receptors protects against age-related bone loss by osteoclast inhibition. *Aging Cell*. 2017; 16(5):1051-1061. DOI: 10.1111/acer.12638
 86. Freemantle N, Holmes J, Hockey A et al. How strong is the association between abdominal obesity and the incidence of type 2 diabetes? *Int J Clin Pract*. 2008; 62(9):1391-1396. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2008.01805.x
 87. Styrkarsdottir U, Thorleifsson G, Sulem P et al. Nonsense mutation in the *LGR4* gene is associated with several human diseases and other traits. *Nature*. 2013; 497(7450):517-520. DOI: 10.1038/nature12124.
 88. Shi SQ, Li SS, Zhang XY et al. *LGR4* gene polymorphisms are associated with bone and obesity phenotypes in chinese female nuclear families. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021; 12:656077. DOI: 10.3389/fendo.2021.656077
 89. Liu RD, Chen RX, Li WR et al. The Glu727 allele of thyroid stimulating hormone receptor gene is associated with osteoporosis. *N Am J Med Sci*. 2012; 4(7):300-304. DOI: 10.4103/1947-2714.98588
 90. van der Deure WM, Uitterlinden AG, Hofman A et al. Effects of serum TSH and FT4 levels and the TSHR-Asp727Glu polymorphism on bone: the Rotterdam Study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008; 68(2):175-181. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2007.03016.x.
 91. Rendina D, Gianfrancesco F, De Filippo G et al. FSHR gene polymorphisms influence bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women. *Eur J Endocrinol*. 2010; 163(1):165-172. DOI: 10.1530/EJE-10-0043
 92. Van Coillie E, Van Damme J, Opdenakker G. The MCP/eotaxin subfamily of CC chemokines. *Cytokine Growth Factor Rev*. 1999; 10(1):61-86. DOI: 10.1016/s1359-6101(99)00005-2
 93. Yu X, Graves DT. Fibroblasts, mononuclear phagocytes, and endothelial cells express monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) in inflamed human gingiva. *J Periodontol*. 1995; 66(1):80-88. DOI: 10.1902/jop.1995.66.1.80
 94. Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell*. 1997; 89(2):309-319. DOI: 10.1016/s0092-8674(00)80209-3
 95. Rovin BH, Lu L, Saxena R. A novel polymorphism in the MCP-1 gene regulatory region that influences MCP-1 expression. *Biochem Biophys Res Commun*. 1999; 259(2):344-348. DOI: 10.1006/bbrc.1999.0796
 96. Rollins BJ. Chemokines. *Blood*. 1997; 90:909-928.
 97. Eraltan H, Cacina C, Kahraman OT et al. MCP-1 and CCR2 gene variants and the risk for osteoporosis and osteopenia. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*. 2012; 16(4):229-233. DOI: 10.1089/gtmb.2011.0216
 98. Schlüter KD. PTH and PTHrP: Similar Structures but Different Functions. *News Physiol Sci*. 1999; 14:243-249. DOI: 10.1152/physiologyonline.1999
 99. Jans DA, Thomas RJ, Gillespie MT. Parathyroid hormone-related protein (PTHrP): a nucleocytoplasmic shuttling protein with distinct paracrine and intracrine roles. *Vitam Horm*. 2003; 66:345-384. DOI: 10.1016/s0083-6729(03)01010-0
 100. Strewler GJ. The physiology of parathyroid hormone-related protein. *N Engl J Med*. 2000; 342(3):177-185. DOI: 10.1056/NEJM200001203420306
 101. Fiaschi-Taesch NM, Stewart AF. Minireview: parathyroid hormone-related protein as an intracrine factor- trafficking mechanisms and functional consequences. *Endocrinology*. 2003; 144(2):407-411. DOI: 10.1210/en.2002-220818
 102. Weiss S, Hennig T, Bock R et al. Impact of growth factors and PTHrP on early and late chondrogenic differentiation of human mesenchymal stem cells. *J Cell Physiol*. 2010; 223(1):84-93. DOI: 10.1002/jcp.22013
 103. Miao D, He B, Karaplis AC et al. Parathyroid hormone is essential for normal fetal bone formation. *J Clin Invest*. 2002; 109(9):1173-1182. DOI: 10.1172/JCI14817
 104. Boileau G, Tenenhouse HS, Desgroseillers L et al. Characterization of PHEX endopeptidase catalytic activity: identification of parathyroid-hormone-related peptide107-139 as a substrate and osteocalcin, PPI and phosphate as inhibitors. *Biochem J*. 2001; 355(Pt 3):707-713. DOI: 10.1042/bj3550707

105. Bisello A, Horwitz MJ, Stewart AF. Parathyroid hormone-related protein: an essential physiological regulator of adult bone mass. *Endocrinology*. 2004; 145(8):3551-3553. DOI: 10.1210/en.2004-0509
106. Horwitz MJ, Tedesco MB, Garcia-Ocaña A et al. Parathyroid hormone-related protein for the treatment of postmenopausal osteoporosis: defining the maximal tolerable dose. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95(3):1279-1287. DOI: 10.1210/jc.2009-0233
107. Ahlström M, Pekkinen M, Lamberg-Allardt C. Dexamethasone downregulates the expression of parathyroid hormone-related protein (PTHrP) in mesenchymal stem cells. *Steroids*. 2009; 74(2):277-282. DOI: 10.1016/j.steroids.2008.12.002
108. Scillitani A, Jang C, Wong BY et al. A functional polymorphism in the PTHR1 promoter region is associated with adult height and BMD measured at the femoral neck in a large cohort of young caucasian women. *Hum Genet*. 2006; 119(4):416-421. DOI: 10.1007/s00439-006-0155-8
109. Lee HJ, Kim SY, Kim GS et al. Fracture, bone mineral density, and the effects of calcitonin receptor gene in postmenopausal Koreans. *Osteoporos Int*. 2010;21(8):1351-1360. DOI: 10.1007/s00198-009-1106-8
110. Aguiar-Oliveira MH, Cardoso-Filho MA, Pereira RM et al. Older individuals heterozygous for a growth hormone-releasing hormone receptor gene mutation are shorter than normal subjects. *J Hum Genet*. 2015; 60(6):335-338. DOI: 10.1038/jhg.2015.25
111. Faivre E, Gault VA, Thorens B et al. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor knockout mice are impaired in learning, synaptic plasticity, and neurogenesis. *J Neurophysiol*. 2011; 105(4):1574-1580. DOI: 10.1152/jn.00866.2010
112. Torekov SS, Harsløf T, Rejnmark L et al. A functional amino acid substitution in the glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor (GIPR) gene is associated with lower bone mineral density and increased fracture risk. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99(4):E729-733. DOI: 10.1210/jc.2013-3766
113. Mórocz M, Czibula A, Grózer ZB et al. Association study of BMP4, IL6, Leptin, MMP3, and MTNR1B gene promoter polymorphisms and adolescent idiopathic scoliosis. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2011; 36(2):E123-130. DOI: 10.1097/BRS.0b013e318a511b0e
114. Kalinkovich A, Livshits G. Biased and allosteric modulation of bone cell-expressing G protein-coupled receptors as a novel approach to osteoporosis therapy. *Pharmacol Res*. 2021; 171:105794. DOI: 10.1016/j.phrs.2021.105794
115. Ricci F, Vacchetti M, Brusa C et al. New pharmacotherapies for genetic neuromuscular disorders: opportunities and challenges. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2019;12(8):757-770. DOI: 10.1080/17512433.2019.1634543
116. Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019; 27(11):1578-1589. DOI: 10.1016/j.joca.2019.06.011
117. Thysen S, Luyten FP, Lories RJ. Targets, models and challenges in osteoarthritis research. *Dis Model Mech*. 2015; 8(1):17-30. DOI: 10.1242/dmm.016881
118. Singh VK, Kalsan M, Kumar N et al. Induced pluripotent stem cells: applications in regenerative medicine, disease modeling, and drug discovery. *Front Cell Dev Biol*. 2015; 3:2. DOI: 10.3389/fcell.2015.00002
119. Desnuelle C, Dib M, Garrel C et al. A double-blind, placebo-controlled randomized clinical trial of alphatocopherol (vitamin E) in the treatment of amyotrophic lateral sclerosis. *ALS riluzole-tocopherol Study Group. Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*. 2001; 2(1):9-18. DOI: 10.1080/146608201300079364
120. Shefner JM, Cudkowicz ME, Schoenfeld D et al. A clinical trial of creatine in ALS. *Neurology*. 2004; 63(9):1656-1661. DOI: 10.1212/01.wnl.0000142992.81995.f0
121. Li WJ, Jiao H, Walczak BE. Emerging opportunities for induced pluripotent stem cells in orthopaedics. *J Orthop Translat*. 2019; 17:73-81. DOI: 10.1016/j.jot.2019.03.001
122. Park IH, Arora N, Huo H et al. Disease-specific induced pluripotent stem cells. *Cell*. 2008; 134(5):877-886. DOI: 10.1016/j.cell.2008.07.041
123. Csobonyeiova M, Polak S, Zamborsky R et al. iPSC cell technologies and their prospect for bone regeneration and disease modeling: A mini review. *J Adv Res*. 2017; 8(4):321-327. DOI: 10.1016/j.jare.2017.02.004
124. Kao CL, Tai LK, Chiou SH et al. Resveratrol promotes osteogenic differentiation and protects against dexamethasone damage in murine induced pluripotent stem cells. *Stem Cells Dev*. 2010; 19(2):247-258. DOI: 10.1089/scd.2009.0186
125. Ardeshirylajimi A, Soleimani M. Enhanced growth and osteogenic differentiation of induced pluripotent stem cells by extremely low-frequency electromagnetic field. *Cell Mol Biol*. 2015; 61: 36-41.
126. Sanjurjo-Rodríguez C, Castro-Viñuelas R, Piñeiro-Ramil M et al. Versatility of Induced Pluripotent Stem Cells (iPSCs) for Improving the Knowledge on Musculoskeletal Diseases. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(17):6124. DOI: 10.3390/ijms21176124
127. Ou M, Li C, Tang D et al. Genotyping, generation and proteomic profiling of the first human autosomal dominant osteopetrosis type II-specific induced pluripotent stem cells. *Stem Cell Res Ther*. 2019; 10(1):251. DOI: 10.1186/s13287-019-1369-8
128. Kawai S, Yoshitomi H, Sunaga J et al. In vitro bone-like nodules generated from patient-derived iPSCs recapitulate pathological bone phenotypes. *Nat Biomed Eng*. 2019; 3(7):558-570. DOI: 10.1038/s41551-019-0410-7

Информация об авторах:

Домнина Алиса Павловна, к.б.н., старший научный сотрудник, ФГБУН «Институт Цитологии РАН»;

Краснова Ольга Александровна, старший лаборант-исследователь, ФГБУН «Институт Цитологии РАН»;

Кулакова Карина Александровна, лаборант-исследователь, ФГБУН «Институт Цитологии РАН»;

Сопова Юлия Викторовна, к.б.н., научный сотрудник, ФГБУН «Институт Цитологии РАН»;

Карелкин Виталий Владимирович, к.м.н., заведующий травматолого-ортопедическим отделением, ФГБУ «НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена» Минздрава России;

Лесняк Ольга Михайловна, д.м.н., профессор, кафедры семейной медицины, ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России;

Неганова Ирина Эриковна, к.б.н., ведущий научный сотрудник, ФГБУН «Институт Цитологии РАН».

Author information:

Alisa P. Domnina, Ph.D., senior researcher, Institute of Cytology of the Russian Academy of Science;

Olga A. Krasnova, senior laboratory researcher, Institute of Cytology of the Russian Academy of Science;

Karina A. Kulakova, research laboratory assistant, Institute of Cytology of the Russian Academy of Science;

Yuliya V. Sopova, Ph.D., research assistant, Institute of Cytology of the Russian Academy of Science;

Vitaliy V. Karelkin, M.D., head of the traumatology and orthopedic department, Vreden Russian research Institute of traumatology and orthopedics;

Olga M. Lesnyak, M.D., Professor, Department of Family Medicine, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov;

Irina E. Neganova, Ph.D., Leading Researcher, Institute of Cytology of the Russian Academy of Science.

АССОЦИАЦИЯ МЕЖДУ ОДНОНУКЛЕОТИДНЫМИ ПОЛИМОРФИЗМАМИ RS2200733 И RS10033464 НА ХРОМОСОМЕ 4Q25 И ТИРЕОТОКСИЧЕСКОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Пономарцева Д. А.¹, Хушкина А. Ю.², Костарева А. А.¹,
Бабенко А. Ю.¹

Контактная информация:

Пономарцева Дарья Александровна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: savitskayadaria@gmail.com

Статья поступила в редакцию 22.09.2022
и принята к печати 01.11.2022

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

² Областное бюджетное учреждение здравоохранения «Курская
областная многопрофильная клиническая больница» Комитета
здравоохранения Курской области, Курск, Россия

Резюме

Введение. В генезе тиреотоксической фибрилляции предсердий (ТФП) не исключается наличие генетического компонента в связи с различием эффектов тиреоидных гормонов на сердечно-сосудистую систему у схожих пациентов. Первым ассоциированным с нетиреотоксической фибрилляцией предсердий (ФП) локусом, по данным исследований полногеномного поиска ассоциаций (GWAS), был локус 4q25, а первыми его полиморфными вариантами, идентифицированными, как факторы риска ФП, были полиморфизмы rs2200733 и rs10033464. Связь их с ТФП ранее не была изучена.

Цель исследования. Исследовать наличие ассоциации ТФП с однонуклеотидными полиморфизмами rs2200733 и rs10033464 хромосомы 4q25.

Материалы и методы. Ассоциация ТФП и некоторых других проявлений тиреотоксической кардиомиопатии с вышеописанными полиморфизмами изучена на выборке из 150 пациентов с болезнью Грейвса и манифестным тиреотоксикозом, 18.7 % из которых имели ТФП. Генотипирование проводилось методом полимеразно-цепной реакции в режиме реального времени.

Результаты. По обоим полиморфизмам выявлено достоверное преобладание генотипа ТТ при сравнении всех трех генотипов между собой: $p=0.038$ для rs10033464, $p<0.001$ для rs2200733. Частота генотипа ТТ в группе пациентов с ТФП по сравнению с группой без нее: 7.4 % vs 1.6 % для rs10033464, 17.9 % vs 0.8 % для rs2200733. При оценке частоты генотипов в зависимости от наличия других проявлений тиреотоксической кардиомиопатии, генотип ТТ полиморфизма rs2200733 встречался достоверно чаще у пациентов с желудочковой экстрасистолью, $p=0.001$.

Выводы. Генотип ТТ по полиморфизмам в локусе 4q25 rs2200733 и rs10033464 ассоциирован с большей частотой развития ТФП и желудочковой экстрасистолы при тиреотоксикозе.

Ключевые слова: rs10033464, rs2200733, однонуклеотидный полиморфизм, тиреотоксическая фибрилляция предсердий, хромосома 4q25.

Для цитирования: Пономарцева Д.А., Хушкина А.Ю., Костарева А.А., Бабенко А.Ю. Ассоциация между однонуклеотидными полиморфизмами rs2200733 и rs10033464 на хромосоме 4q25 и тиреотоксической фибрилляцией предсердий. Трансляционная медицина. 2022;9(4):62-73. DOI: 10.18705/2311-4495-2022-9-4-62-73

ASSOCIATION BETWEEN SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISMS RS2200733 AND RS10033464 AT CHROMOSOME 4Q25 AND THYROTOXIC ATRIAL FIBRILLATION

Daria A. Ponomartseva¹, Anastasiya Yu. Hushkina²,
Anna A. Kostareva¹, Alina Yu. Babenko¹

¹ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

² Budgetary Healthcare Institution, Kursk Regional Multidisciplinary Clinical Hospital of the Healthcare Committee of the Kursk Region, Kursk, Russia

Corresponding author:

Daria A. Ponomartseva,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str. 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: savitskayadaria@gmail.com

Received day 22 September 2022; accepted
day 01 November 2022.

Abstract

Background. Thyrotoxic atrial fibrillation (TAF) genesis does not exclude a genetic component due to the difference in thyroid hormones effects on the cardiovascular system in similar patients. According to genome-wide association studies (GWAS), the first locus associated with non-thyrotoxic atrial fibrillation (AF) was locus 4q25, and the first single-nucleotide polymorphisms in it identified as risk factors for AF were polymorphisms rs2200733 and rs10033464. Their connection with TAF remains unclear.

Objective. To investigate the possible association of the two single nucleotide polymorphisms rs2200733 and rs10033464 with TAF.

Design and methods. The association of TAF and other thyrotoxic cardiomyopathy manifestations with the studied polymorphisms was examined in a sample of 150 patients with Graves' disease and overt thyrotoxicosis, 18.7 % of whom had TAF. Genotyping was preformed using real time PCR.

Results. A significant predominance of TT genotype for both polymorphisms was revealed: $p=0.038$ for rs10033464, $p<0.001$ for rs2200733. TT genotype frequency in TAF patients compared with non-TAF participants: 7.4 % vs 1.6 % for rs10033464, 17.9 % vs 0.8 % for rs2200733. When assessing the frequency of genotypes depending on the presence of other thyrotoxic cardiomyopathy manifestations, TT genotype was more common in patients with ventricular premature beats, $p=0.001$.

Conclusion. TT genotype of rs2200733 and rs10033464 polymorphisms at 4q25 locus is associated with a higher incidence of TAF and ventricular extrasystole in thyrotoxic patients.

Key words: a single nucleotide polymorphism, chromosome 4q25, rs10033464, rs2200733, thyrotoxic atrial fibrillation.

For citation: Ponomartseva DA, Hushkina AY, Kostareva AA, Babenko AY. Association between single nucleotide polymorphisms rs2200733 and rs10033464 at chromosome 4q25 and thyrotoxic atrial fibrillation. Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2022;9(4):62-73. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2022-9-4-62-73

Список сокращений: GWAS — genome-wide association studies (исследования полногеномного поиска ассоциаций), PITX2 — paired-like homeodomain transcription factor 2 (ген парного гомеодоменного фактора транскрипции 2), ЖЭ — желудочковая экстрасистолия, НЖЭ — наджелудочковая экстрасистолия, ТФП — тиреотоксическая фибрилляция предсердий, ФП — фибрилляция предсердий, ХМ ЭКГ — электрокардиограммы холтеровского мониторинга.

Введение

Самым частым из тяжелых осложнений тиреотоксикоза, зачастую определяющим прогноз пациентов, является фибрилляция предсердий (ФП). Это осложнение развивается у 10-15 % пациентов с тиреотоксикозом [1]. Предрасполагающими факторами являются пожилой возраст, мужской пол и наличие сопутствующей сердечно-сосудистой патологии [2, 3]. Однако тиреотоксическая ФП (ТФП) может развиваться и у молодых людей без предшествующих заболеваний сердца. Другие проявления тиреотоксической кардиомиопатии также не всегда коррелируют с возрастом, наличием сопутствующей кардиальной патологии и тяжестью тиреотоксикоза. Именно поэтому возник интерес к поиску генетических факторов, предрасполагающих к более тяжелому течению тиреотоксической кардиомиопатии, и в том числе — к развитию ТФП.

Кроме того, идея поиска генетических предикторов ТФП во многом возникла в связи с наличием в настоящее время уже разработанных генетических шкал расчета риска нетиреотоксической ФП [4, 5].

В аритмологии генетические исследования получили очень широкое распространение [6]. В том числе за последние три десятилетия описано множество генетических маркеров, предрасполагающих к развитию ФП. Даже в генезе вторичной ФП, к которой относится тиреотоксическая, не исключается наличие генетического компонента, поскольку у различных пациентов с одинаковой тяжестью первичного заболевания ФП развивается далеко не всегда. Поэтому важным направлением в генетическом исследовании ФП должен быть скрининг генов кандидатов (генов предрасположенности) [7].

В настоящем исследовании проводилась оценка наличия ассоциации полиморфизмов rs2200733 и rs10033464 в локусе 4q25 с ТФП. Данные полиморфные маркеры были выбраны, так как они были первыми одонуклеотидными полиморфизмами хромосомы 4q25, идентифицированными как факторы, предрасполагающие к ФП по данным исследований полногеномного поиска ассоциаций

(genome-wide association studies — GWAS) [8]. Наиболее сильная ассоциация с фибрилляцией предсердий доказана для полиморфизма rs2200733. Помимо GWAS, исследования на различных когортах пациентов доказывают, что носительство минорного аллеля Т значительно увеличивает риск развития ФП [9-13], в том числе в российской популяции [7, 14, 15]. Ассоциация полиморфного маркера rs10033464 (аллель Т — аллель риска) с ФП также была подтверждена, но в меньшем количестве исследований [11]. Отношение шансов по данным проводившегося в 2009 году метаанализа составляет 1.90 для rs2200733 и 1.36 для rs10033464 [8, 11].

Причина такой предрасположенности остается не до конца ясной. Участок, где располагаются изучаемые полиморфизмы, является некодирующей частью генома. Предполагается, что влияние на аритмогенез связано с регуляцией расположенного неподалеку гена парного гомеодоменного фактора транскрипции 2 (paired-like homeodomain transcription factor 2, PITX2). Ген PITX2 кодирует один из транскрипционных факторов, играющих важную роль в развитии органов грудной полости, в том числе левого предсердия и легочных вен [16], участвует в регуляции активности генов, экспрессируемых в синоатриальном узле [15]. В экспериментах на животных показано, что участок 4q25 взаимодействует с промотором специфической для сердца изоформы PITX2, а также с промотором соседнего гена ENPER, который экспрессируется в областях развивающегося сердца, необходимых для электрической активности сердца [17]. Тем не менее, подобные механизмы у людей не доказаны, и данные в литературе о влиянии полиморфизма rs2200733 на экспрессию PITX2 противоречивы [15].

Цель исследования

Исследовать наличие ассоциации ТФП с полиморфными вариантами хромосомы 4q25: rs2200733 и rs10033464.

Материалы и методы

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России (выписка №1804–17 из протокола заседания локального этического комитета от 10.04.2017). Перед включением в исследование все пациенты подписывали форму информированного добровольного согласия.

Все участники исследования находились на стационарном лечении в отделениях эндокринологии и/или кардиологии и/или наблюдались амбулаторно у эндокринолога и/или кардиолога ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России

или ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова в период с 2000 по 2019 гг.

В исследование включено 150 пациентов с манифестным тиреотоксикозом в анамнезе или на момент включения в исследование. У 28 пациентов (18,7 %) имела место ТФП. Для отбора подходящих испытуемых проводилось изучение медицинских карт пациентов с тиреотоксикозом. С целью получения проб венозной крови и получения письменного согласия на исследование были организованы однократные визиты всех участников. В дальнейшем отслеживание динамики заболевания проводилось по телефону.

Участники были набраны в соответствии с перечисленными ниже критериями.

Критерии включения пациентов в исследование:

1. Мужчины и женщины с манифестным тиреотоксикозом, обусловленным болезнью Грейвса.
2. Возраст от 18 до 80 лет.

Критерии не включения пациентов в исследование:

1. Субклинический тиреотоксикоз без периода манифестного тиреотоксикоза.
2. Наличие в анамнезе фибрилляции предсердий до дебюта тиреотоксикоза.
3. Гемодинамически значимые клапанные поражения и пороки сердца, кардиомиопатии не тиреотоксического генеза.
4. Тяжелые обструктивные заболевания легких, тяжелые заболевания крови, органические недостаточности тяжелой степени.
5. Хронические интоксикации (алкоголизм, наркомания, токсикомания).
6. Беременность во время тиреотоксикоза.

Изучаемые параметры:

- 1) Демографические данные: пол, возраст.
- 2) Характеристики тиреотоксикоза: уровни тиреотропного гормона и тиреоидных гормонов (свободные тетрайодтиронин и трийодтиронин), длительность тиреотоксикоза (для пациентов с ФП — до развития ФП, месяцы).
- 3) Кардиальный статус на фоне тиреотоксикоза: частота сердечных сокращений (ЧСС), наличие или отсутствие артериальной гипертензии, наджелудочковой экстрасистолии (НЖЭ), желудочковой экстрасистолии (ЖЭ) и сердечной недостаточности.
- 4) Параметры эхокардиографии: индекс массы миокарда левого желудочка (г/м^2), конечно-диастолический диаметр левого желудочка (мм), фракция выброса (Симпсон, %), характер ремоделирования левого желудочка (нормальная геометрия, концентрическое ремоделирование, концентрическая

гипертрофия, эксцентрическая гипертрофия), диаметр левого предсердия (мм), дилатация левого предсердия (наличие/отсутствие), дилатация правого предсердия (наличие/отсутствие), давление в легочной артерии (мм рт. ст.).

Методы оценки изучаемых параметров

Информация об изучаемых параметрах была получена с помощью:

- ретроспективного анализа медицинской документации;
- опроса пациентов посредством личного и телефонного контакта.

Диагноз манифестного тиреотоксикоза устанавливался на основании наличия данных о снижении тиреотропного гормона ниже референсного интервала и повышении трийодтиронина и/или тетрайодтиронина выше референсного интервала. В связи с различием референсных интервалов (так как анализы проводились в различных лабораториях и в разные временные промежутки) для тиреоидных гормонов было рассчитано превышение верхней границы референса (во сколько раз уровень гормона превышает верхнюю границу референсного интервала).

Наличие ТФП определялось присутствием этой патологии в диагнозе или наличием в медицинской документации электрокардиограммы (ЭКГ)/холтеровского мониторирования ЭКГ (ХМ ЭКГ) с впервые зафиксированной на фоне тиреотоксикоза фибрилляцией предсердий. Отсутствие возможности точно установить наличие/отсутствие ФП или факта ее появления на фоне тиреотоксикоза было причиной не включения пациентов в исследование. Пациенты с трепетанием предсердий также были классифицированы как пациенты с ФП. Таким образом, в исследовании под ФП подразумевается наличие фибрилляции и/или трепетания предсердий.

Диагноз болезни Грейвса во всех случаях был подтвержден наличием повышенного титра антител к рецепторам тиреотропного гормона. Длительность тиреотоксикоза устанавливалась в месяцах с момента первых клинических проявлений до достижения эутиреоза.

На фоне тиреотоксикоза оценивались ЧСС, наличие артериальной гипертензии, НЖЭ, ЖЭ и сердечной недостаточности. ЧСС оценивалась на момент наличия тиреотоксикоза. Фиксировалось среднее значение ЧСС, основанное по крайней мере на трех измерениях из медицинской документации. В анализ включались только значения, полученные до начала терапии препаратами, снижающими ЧСС. В случае отсутствия информации

о ЧСС без пульс-урежающей терапии, данные о ЧСС не включались в исследование. Артериальная гипертензия определялась наличием эссенциальной или вторичной артериальной гипертензии в диагнозе или в случае применения антигипертензивных препаратов или если систолическое артериальное давление ≥ 140 мм рт.ст. и/или диастолическое артериальное давление ≥ 90 мм рт.ст. были обнаружены по крайней мере дважды в медицинской документации. Участники были классифицированы как имеющие НЖЭ в случае ее регистрации при стандартной ЭКГ или наличии более 200 НЖЭ за сутки [18] или групповых (≥ 3 комплексов) НЖЭ при ХМ ЭКГ. Наличие ЖЭ подтверждалось также либо в случае регистрации на стандартной ЭКГ, либо при ХМ ЭКГ при наличии более 200 ЖЭ за сутки [18] или при любом количестве ЖЭ, если они были политопные, парные или ранние (R на T) [19]. Сердечная недостаточность до или на фоне ФП устанавливалась в случае наличия данной патологии в диагнозе.

Данные ЭХОКГ, выполненной на фоне тиреотоксикоза, были получены из медицинской документации. Индекс массы миокарда и относительная толщина стенок левого желудочка, необходимая для определения типа геометрии, рассчитывались по формулам, рекомендованным американским обществом эхокардиографии [20]. Для описания геометрии левого желудочка использовалась классификация G. Ganau [21]: нормальная геометрия, эксцентрическая гипертрофия, концентрическое ремоделирование, концентрическая гипертрофия. Дилатация ЛП устанавливалась при диаметре ЛП более 38 мм, гипертрофия ЛЖ — при индексе массы миокарда левого желудочка более 115 г/м² для мужчин и более 95 г/м² для женщин [20].

Генетическое обследование

Проводилось исследование наличия ассоциации однонуклеотидных полиморфных маркеров rs2200733 (C/T) и rs10033464 (G/T) в некодирующей части генома в локусе 4q2 с ТФП и другими проявлениями тиреотоксической кардиомиопатии.

Для этого проводилось изучение распределения аллелей и генотипов вышеперечисленных полиморфных маркеров у пациентов с ТФП (другими проявлениями тиреотоксической кардиомиопатии) и без нее (них). Для сравнения частот генотипов и аллелей, полученных в настоящем исследовании, с таковыми в общей популяции, использовались данные SNP database [22]: частота генотипов — 1000Genomes European, частота аллелей — TOPMED, 1000Genomes total и 1000Genomes European.

Для идентификации генотипов по изучаемым однонуклеотидным полиморфизмам использовалась венозная кровь пациентов, отобранная в пробирки с антикоагулянтном динатриевой солью этилендиаминтетраацетата (ЭДТА). Выделение ДНК проводилось из цельной крови с помощью коммерческих наборов производства «QIAgen» по методике Бартлетт и Уайт [23]. Детекция полиморфизмов осуществлялась методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с автоматической детекцией результатов амплификации в режиме реального времени. Учет реакции проводился на амплификаторе Applied Biosystems 7500 Real Time PCR System. Использовались стандартные параметры термического цикла в соответствии с инструкциями производителя. Для амплификации полиморфизмов и распознавания аллелей использовались наборы праймер+зонд, содержащие: прямой и обратный праймеры, фланкирующие полиморфные участки определенных локусов и флуоресцентный зонд, содержащий разные красители для различения аллелей, а также реакционная смесь стандартного состава для проведения ПЦР в режиме реального времени фирмы «Синтол».

Статистический анализ

Для статистического анализа использовались программы SPSS Statistics v23.

За критический уровень статистической значимости принималось значение $p < 0.05$.

В тексте и в таблицах данные представлены в виде: медиана (1-й квартиль; 3-й квартиль) или процент от полной или части (в этом случае есть указание на группу, от которой рассчитывался процент) выборки (абсолютное число): % (n).

Проверка на нормальность распределения переменных проводилась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Распределение всех изучаемых переменных имело отклонение от нормального ($p < 0.05$ в тесте Колмогорова-Смирнова), поэтому для сравнения выборок использовались непараметрические тесты. Для сравнения двух независимых выборок с интервальной шкалой — критерий Манна-Уитни, для сравнения более двух независимых выборок с интервальной шкалой — тест Краскела-Уоллиса. Сравнение номинальных переменных проводилось с использованием таблиц сопряженности и рассчитанного по ним критерия χ^2 . В случае четырехпольных таблиц сравнения применяли точный двусторонний критерий Фишера.

Для оценки влияния изучаемых полиморфизмов на риск развития ТФП проводился логистический регрессионный анализ: как с принудительным

введением признаков, так и с пошаговыми алгоритмами включения и исключения предикторов. Статистическая достоверность регрессионного анализа оценивалась путем сравнения с «пустой» моделью, содержащей только константу. Для оценки качества и прогностической способности модели использовались: меры определенности Кокса & Шнела и Найджелкерка (R квадрат или псевдокоэффициент детерминации), показывающие, какую часть дисперсии зависимой переменной может объяснить модель логистической регрессии; критерий согласия Хосмера-Лемешова, позволяющий

установить, насколько модель согласуется с исходными данными. Также для переменных, включенных в логистический регрессионный анализ, рассчитывали показатель отношения шансов (ОШ) и его 95 % доверительный интервал (ДИ).

При статистической обработке результатов генотипирования был использован калькулятор проверки на равновесие Харди-Вайнберга с сайта Online Calculator of Hardy-Weinberg equilibrium (wpcalc.com).

При оценке результатов генотипирования первым этапом определяли частоты генотипов и ал-

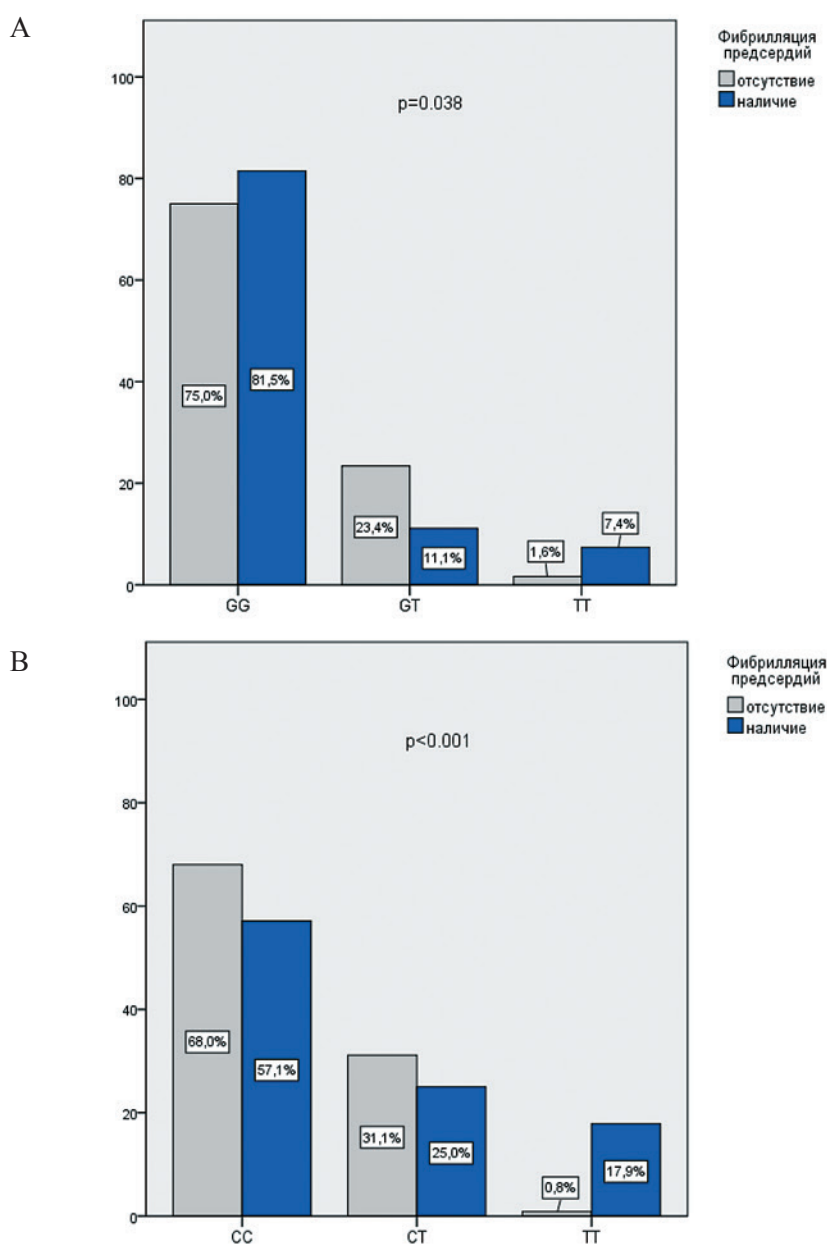


Рис. 1. Частота встречаемости генотипов полиморфизмов rs10033464 (А) и rs2200733 (Б) в группах с тиреотоксической фибрилляцией предсердий и без нее

Fig. 1. The frequency of occurrence of rs10033464 (A) and rs2200733 (B) polymorphism genotypes in groups with and without thyrotoxic atrial fibrillation

лелей изучаемых однонуклеотидных полиморфизмов в исследуемой выборке. Затем оценивали соответствие частот генотипов равновесию Харди-Вайнберга, используя критерий χ^2 .

Результаты

Характеристика исследуемой группы представлена в таблице 1. Из 150 пациентов, включенных в исследование, мужчины составили 14 %, жен-

щины — 86 %. Медиана возраста — 42 года, ТФП имела место у 18.7 % пациентов. У всех пациентов в анамнезе имел место манифестный тиреотоксикоз, ассоциированный с болезнью Грейвса.

Результаты генотипирования

по полиморфизмам rs10033464 и rs2200733

Частота встречаемости генотипов и аллелей, ее сравнение с данными SNP database [22], а также

Таблица 1. Характеристика пациентов

Table 1. Patient characteristics

Переменная (признак)	Медиана (1-й квартиль; 3-й квартиль) или % (n)	
Пол, % мужчин (n)	14 (21)	
Возраст, лет	42 (34.8; 48)	
Тетрайодтиронин свободный, раз выше ВГН	1.9 (1.5; 2.6)	
Трийодтиронин свободный, раз выше ВГН	1.9 (1.5; 2.9)	
Тиреотропный гормон, мМЕ/л	<0.01 (0.004; 0.03)	
Длительность тиреотоксикоза, месяцы	10.5 (6; 24.3)	
Кардиологический статус на фоне тиреотоксикоза:		
Частота сердечных сокращений, уд/мин	94 (85; 103.5)	
Синусовая тахикардия, % (n)	58.1 (79)	
Артериальная гипертензия, % (n)	42.7 (64)	
Наджелудочковая экстрасистолия, % (n)	47.2 (60)	
Желудочковая экстрасистолия, % (n)	6.9 (6)	
Фибрилляция предсердий, % (n)	18.7 (28)	
Сердечная недостаточность, % (n)	20.0 (18)	
Параметры эхокардиографии:		
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м²	97 (82; 113)	Ж.: 96 (81; 109)
		М.: 111 (89; 147)
Конечно-диастолический диаметр ЛЖ, мм	50 (47; 52)	
Фракция выброса (Симпсон), %	59 (56; 63)	
Тип геометрии левого желудочка:		
нормальная геометрия, %	69.9	
эксцентрическая гипертрофия, %	18.5	
концентрическая гипертрофия, %	4.8	
кнцентрическое ремоделирование, %	6.8	
Диаметр левого предсердия, мм	39 (36; 43)	
Наличие дилатации левого предсердия, %	42	
Давление в легочной артерии, мм рт. ст.	32 (27; 37)	

ВГН — верхняя граница нормы. ТТ — тиреотоксикоз. ТТГ — тиреотропный гормон. ЛЖ — левый желудочек. Ж. — женщины. М. — мужчины.

результаты теста на соответствие равновесию Харди-Вайнберга представлены в таблице 2. По обоим полиморфизмам распределение генотипов соответствовало равновесию Харди-Вайнберга и значительно не отличалось от данных SNP database.

Ассоциация полиморфизмов rs10033464 и rs2200733 с тиреотоксической фибрилляцией предсердий

Анализ частоты развития ТФП в зависимости от различных генотипов показал, что полиморфизмы rs10033464 и rs2200733 статистически достоверно ассоциированы с ТФП: $p=0.038$ и $p<0.001$, соответственно (рис. 1). Частота генотипа ТТ в группе пациентов с ТФП по сравнению с группой без нее: 7.4 % vs 1.6 % для rs10033464, 17.9 % vs 0.8 % для rs2200733. Однако эти различия были достоверными только при сравнении всех трех генотипов между собой тестом Краскела-Уоллиса. При анализе, сравнивающем гомозиготы с частым аллелем с группой, объединяющей гетерозиготы и гомозиготы с редким аллелем, значимых различий по частоте развития ТФП не было. Объединение гомозигот по частому аллелю с гетерозиготами нецелесообразно в связи со значимой разницей в объеме сравниваемых групп: 146 пациентов с генотипами GG/GT vs 4 пациента ТТ (rs10033464); 144 пациента CC/CT vs 6 пациентов ТТ (rs2200733).

Для уточнения влияния изучаемых полиморфизмов на риск развития ТФП был проведен логистический регрессионный анализ. Зависимой переменной был признак отсутствие/наличие ТФП. Переменные, представляющие собой данные о генотипе по полиморфизмам, были переведены в бинарные за счет того, что минорные гомозиготы и гетерозиготы учитывались в совокупности: для rs10033464 генотипы — GT и ТТ вместе, для rs2200733 — CT и ТТ вместе. С целью предотвращения значимого уменьшения объема выборки в анализ были включены только те признаки, данные о которых имелись для большинства пациентов. При проведении регрессионного анализа с последовательным включением или исключением мало значимых признаков в итоговую модель полиморфизмы не попадали. Поэтому проводился анализ с принудительным включением признаков. В результате оптимальным сочетанием включенных признаков были: rs2200733, пол, возраст и длительность тиреотоксикоза. Индикаторы качества этой модели с четырьмя признаками представлены в таблице 3. Включение каких-либо других признаков уменьшало качество модели или уменьшало объем выборки до размера, при котором нецелесообразно проводить анализ. Включение полиморфизма rs10033464 также уменьшало качество модели.

Таблица 2. Частота встречаемости генотипов и аллелей полиморфизмов rs10033464 и rs2200733 в исследуемой группе и по данным SNP database*, результаты теста на соответствие равновесию Харди-Вайнберга

Table 2. The frequency of occurrence of genotypes and alleles of polymorphisms rs10033464 and rs2200733 in the study group and according to the SNP database*, the results of the test for compliance with the Hardy-Weinberg equilibrium

		Частота генотипов, %		Частота аллелей		Соответствие равновесию Харди-Вайнберга: χ^2 , значение p
Полиморфизм и генотипы		Исследуемая группа	Данные dbSNP	Исследуемая группа	Данные dbSNP	
rs10033464	GG	76.7	82.3	G=0.87 T=0.13	C=0.86; 0.82; 0.90 T=0.14; 0.18; 0.10	0.1309, 0.7175
	GT	21.3	15.9			
	TT	2.0	1.8			
rs2200733	CC	66.0	78.7	C=0.81 T=0.19	G=0.80; 0.75; 0.85 T=0.20; 0.25; 0.15	0.0642, 0.7999
	CT	30.0	19.5			
	TT	4.0	1.8			

* Частота генотипов и аллелей представлена по данным SNP database: частота генотипов — 1000Genomes European, частота аллелей — TOPMED; 1000Genomes total; 1000Genomes European (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>)

Кроме того, в таблице 4 приведены регрессионные коэффициенты и показатели отношения шансов предикторов для модели с принудительным включением обоих полиморфизмов. Данная таблица показывает, что полиморфизмы вносят крайне низкий вклад в прогноз ТФП.

Ассоциация полиморфизмов rs10033464 и rs2200733 с другими проявлениями тиреотоксической кардиомиопатии

Проводилась оценка наличия ассоциации изучаемых полиморфизмов со следующими прояв-

лениями тиреотоксической кардиомиопатии: синусовая тахикардия, артериальная гипертензия, НЖЭ, ЖЭ и сердечная недостаточность на фоне тиреотоксикоза. По данным анализа была выявлена ассоциация ЖЭ на фоне тиреотоксикоза с полиморфизмом rs2200733, но только при сравнении всех трех генотипов между собой (табл. 5). Других статистически значимых различий обнаружено не было.

При сравнении параметров ЭХОКГ у пациентов с различными генотипами по обоим полиморфизмам значимых различий выявлено не было.

Таблица 3. Индикаторы качества наилучшей модели логистической регрессии с включением результатов генотипирования по полиморфизму rs2200733

Table 3. Quality indicators of the best logistic regression model with the inclusion of genotyping results for the rs2200733 polymorphism

Коэффициент Кокса&Шнелла	0.216
Коэффициент Найджелкерка	0.350
Критерий Хосмера-Лемешева: χ^2 ; p	5.728; 0.678
Правильно предсказанные наблюдения, %	78
Чувствительность, %	75
Специфичность, %	78.7
ROC-анализ:	
Число пациентов, включенных в анализ	150
Площадь под ROC-кривой $\pm$ ст. ошибка	0.859 $\pm$ 0.032
p	<0.001
95% доверительный интервал	0.797-0.921

Таблица 4. Результаты логистического регрессионного анализа с принудительным включением полиморфизмов rs10033464 и rs2200733: коэффициенты регрессии и отношения шансов

Table 4. Results of logistic regression analysis with forced inclusion of polymorphisms rs10033464 and rs2200733: regression coefficients and odds ratios

Переменные	Коэффициент регрессии В	Тест Вальда	P	Отношение шансов (95 % ДИ)
rs2200733	0.74	1.93	0.164	2.09 (0.79; 5.91)
rs10033464	-0.42	0.38	0.538	0.66 (0.17; 2.51)
Пол	2.08	10.76	0.001	8.01 (2.31; 27.77)
Возраст	1.04	3.81	0.051	2.83 (0.99; 8.05)
Длительность ТТ	0.04	18.49	0.000	1.04 (1.02; 1.06)
Константа	-7.08	23.76	0.000	

ДИ — доверительный интервал. ТТ — тиреотоксикоз.

Обсуждение

В исследовании оценивалось влияние двух полиморфизмов в локусе 4q25 (rs10033464 и rs2200733) на риск развития ТФП. Ассоциация ТФП была выявлена с обоими полиморфизмами. Частота генотипов статистически значимо различалась в группах с ТФП и без нее: при ТФП чаще встречался генотип ТТ по обоим полиморфизмам (рис. 1), что согласуется с литературными данными [9-15].

Однако проведенный регрессионный анализ не показал значимого влияния этих генетических маркеров на прогноз ТФП. При построении регрессионных моделей эти переменные оказывались наименее значимыми для прогноза, а модель предикции ТФП, построенная с принудительным включением в нее полиморфизмов, имела низкое качество прогноза. Таким образом, рутинное определение генотипа по полиморфизмам rs10033464 и rs2200733 для оценки риска ТФП у пациентов с тиреотоксикозом нецелесообразно, так как это не увеличивает точность предсказания ТФП при увеличении сложности и стоимости обследования пациента.

Кроме того, в нашем исследовании генотип ТТ полиморфного варианта rs2200733 был ассоциирован с ЖЭ при тиреотоксикозе; ни у одного пациента без ЖЭ генотипа ТТ не было. При анализе литературы было обнаружено только одно

исследование ассоциации данного генетического маркера с желудочковыми нарушениями ритма. В этой работе было показано, что полиморфизм rs2200733 не повышает риск желудочковых нарушений ритма у пациентов, перенесших инфаркт миокарда [24]. Несовпадения в результатах могут быть связаны с различным патогенезом развития желудочковых нарушений ритма при тиреотоксикозе и инфаркте миокарда.

Также в настоящем исследовании ни один из изучаемых параметров ЭХОКГ на фоне тиреотоксикоза не был ассоциирован с полиморфизмами rs10033464 и rs2200733. Эти результаты согласуются с данными одного исследования, где не было выявлено связи полиморфизма rs2200733 с объемом левого предсердия среди пациентов с ФП [25].

Ограничения исследования

Стоит отметить, что ограничением настоящего исследования является размер исследуемой выборки, который был меньше оптимального для подобных генетических исследований. Кроме того, участники исследования были набраны только из двух организаций здравоохранения, что снижает репрезентативность выборки. Таким образом, необходимо проведение дальнейших исследований для подтверждения данных, полученных в ходе настоящей работы.

Таблица 5. Частота встречаемости генотипов полиморфизма rs2200733 в зависимости от наличия различных проявлений тиреотоксической кардиомиопатии

Table 5. The frequency of occurrence of rs2200733 polymorphism genotypes depending on the presence of various manifestations of thyrotoxic cardiomyopathy

Проявления тиреотоксической кардиомиопатии:		Частота генотипов, %			P
		CC	CT	TT	
Артериальная гипертензия	есть	68.8	23.4	7.8	0.055
	нет	64	34.9	1.2	
Синусовая тахикардия	есть	64.6	31.6	3.8	0.968
	нет	66.7	29.8	3.5	
Наджелудочковая экстрасистолия	есть	60	33.3	6.7	0.087
	нет	68.7	31.3	0	
Желудочковая экстрасистолия	есть	50	33.3	16.7	0.001
	нет	66.7	33.3	0	
Сердечная недостаточность	есть	77.8	22.2	0	0.425
	нет	62.5	34.7	2.8	

Заключение

Генотип ТТ полиморфных вариантов rs10033464 и rs2200733 локуса 4q25 ассоциирован с более частым развитием ТФП. Кроме того, генотип ТТ полиморфизма rs2200733 встречался достоверно чаще у пациентов с желудочковой экстрасистолией, $p=0.001$. Однако проведенный регрессионный анализ показал, что изучаемые полиморфизмы вносят крайне низкий вклад в прогноз ТФП. Таким образом, можно сделать вывод, что включение полиморфных маркеров rs10033464 и rs2200733 в модели расчета риска ТФП значительно не улучшает качество предикции.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Благодарности / Acknowledgments

Исследование выполнено при финансовой поддержке следующего источника: государственное задание №26, регистрационный номер АААА-А18-118042390142-5.

Список литературы / References

1. Razvi S, Jabbar A, Pingitore A et al. Thyroid Hormones and Cardiovascular Function and Diseases. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 71(16):1781-1796. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.02.045.
2. Osman F, Franklyn JA, Holder RL et al. Cardiovascular manifestations of hyperthyroidism before and after antithyroid therapy: a matched case-control study. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 49(1):71-81. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.08.042.
3. Frost L, Vestergaard P, Mosekilde L. Hyperthyroidism and risk of atrial fibrillation or flutter: a population-based study. *Arch Intern Med*. 2004;164(15):1675-1678. DOI: 10.1001/archinte.164.15.1675.
4. Pérez-Serra A, Campuzano O, Brugada R. Update about atrial fibrillation genetics. *Curr Opin Cardiol*. 2017; 32(3):246-252. DOI: 10.1097/HCO.0000000000000387.
5. Hucker WJ, Saini H, Lubitz SA et al. Atrial Fibrillation Genetics: Is There a Practical Clinical Value Now or in the Future? *Can J Cardiol*. 2016; 32(11):1300-1305. DOI: 10.1016/j.cjca.2016.02.032.
6. Podzolkov VI, Tarzimanova AI. Personalized Medicine in the Treatment of Atrial Fibrillation: Myth or Reality? Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2019;15(1):90-94. In Russian [Подзолков В.И., Тарзимова А.И. Персонализированная медицина в лечении фибрилляции предсердий: миф или ре-

альность? Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2019; 15(1):90-94]. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-1-90-94

7. Shul'man VA, Nikulina SYu, Isachenko OO et al. Genetic aspects of atrial fibrillation. *Journal of Arrhythmology*. 2006; 46:57-60. In Russian [Шульман В.А., Никулина С.Ю., Исаченко О.О. и др. Генетические аспекты фибрилляции предсердий. *Вестник аритмологии*. 2006; 46:57-60].

8. Gudbjartsson DF, Arnar DO, Helgadóttir A et al. Variants conferring risk of atrial fibrillation on chromosome 4q25. *Nature*. 2007; 448(7151):353-357. DOI: 10.1038/nature06007.

9. Viviani Anselmi C, Novelli V, Roncarati R et al. Association of rs2200733 at 4q25 with atrial flutter/fibrillation diseases in an Italian population. *Heart*. 2008;94(11):1394-1396. DOI: 10.1136/hrt.2008.148544.

10. Lubitz SA, Sinner MF, Lunetta KL et al. Independent susceptibility markers for atrial fibrillation on chromosome 4q25. *Circulation*. 2010; 122(10):976-984. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.886440

11. Kääb S, Darbar D, van Noord C et al. Large scale replication and meta-analysis of variants on chromosome 4q25 associated with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2009; 30(7):813-819. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn578

12. Olesen MS, Holst AG, Jabbari J et al. Genetic loci on chromosomes 4q25, 7p31, and 12p12 are associated with onset of lone atrial fibrillation before the age of 40 years. *Can J Cardiol*. 2012; 28(2):191-195. DOI: 10.1016/j.cjca.2011.11.016.

13. Ferrán A, Alegret JM, Subirana I et al. Association between rs2200733 and rs7193343 genetic variants and atrial fibrillation in a Spanish population, and meta-analysis of previous studies. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2014; 67(10):822-829. DOI: 10.1016/j.rec.2013.12.019

14. Shulman VA, Aksyutina NV, Aldanova EE et al. Assessment of Association of rs2200733 SNP on Chromosome 4q25 with the Risk of the Development of Atrial Fibrillation in the Russian Population. *International Journal of Biomedicine*. 2018; 8(4):280-283. DOI: 10.21103/Article8(4)_OA1

15. Golukhova EZ, Zholbaeva AZ, Arakelyan MG et al. Genetic Aspects of Lone Atrial Fibrillation in Patients Without Structural Heart Disease. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2019;74(4):245-252. In Russian [Голухова Е.З., Жолбаева А.З., Аракелян М.Г. и др. Генетические аспекты развития идиопатической фибрилляции предсердий у больных без структурных сердечных аномалий. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2019; 74(4):245-252] DOI: 10.15690/vramn1120

16. Syeda F, Kirchhof P, Fabritz L. PITX2-dependent gene regulation in atrial fibrillation and

rhythm control. *J Physiol.* 2017; 595(12):4019-4026. DOI: 10.1113/JP273123

17. Aguirre LA, Alonso ME, Badia-Careaga C et al. Long-range regulatory interactions at the 4q25 atrial fibrillation risk locus involve PITX2c and ENPEP. *BMC Biol.* 2015; 13:26. DOI: 10.1186/s12915-015-0138-0

18. Lusov VA, Molchanov SN. Supraventricular and ventricular cardiac arrhythmias. *Russian Journal of Cardiology.* 2008; 6:41-60. In Russian [Лусов В.А., Молчанов С.Н. Наджелудочковые и желудочковые нарушения ритма сердца. *Российский кардиологический журнал.* 2008; 6:41-61].

19. Bockeria OL, Akhobekov AA. Ventricular premature complexes. *Annaly aritmologii.* 2015; 12(1):16-24. In Russian [Бокерия О.Л., Ахобеков А.А. Желудочковая экстрасистолия. *Анналы аритмологии.* 2015; 12(1):16-24]. DOI:10.15275/annaritm.2015.1.3

20. Lang RM, Bierig M, Devereux RB et al. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr.* 2006; 7(2):79-108. DOI: 10.1016/j.euje.2005.12.014

21. Ganau A, Devereux RB, Roman MJ et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 1992; 19(7):1550-1558. DOI: 10.1016/0735-1097(92)90617-v

22. National Center for Biotechnology Information: Single Nucleotide Polymorphism Database (1998). PMID 21097890. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/> [database].

23. Bartlett JM, White A. Extraction of DNA from whole blood. *Methods Mol Biol.* 2003; 226:29-32. DOI: 10.1385/1-59259-384-4:29

24. Foddha H, Bouzidi N, Foddha A et al. Single nucleotide polymorphisms of SCN5A and SCN10A genes increase the risk of ventricular arrhythmias during myocardial infarction. *Adv Clin Exp Med.* 2020; 29(4):423-429. DOI: 10.17219/acem/116750

25. Mints Y, Yarmohammadi H, Khurram IM et al. Association of common variations on chromosome 4q25 and left atrial volume in patients with atrial fibrillation. *Clin Med Insights Cardiol.* 2015; 9:39-45. DOI: 10.4137/CMC.S21712

Информация об авторах:

Пономарцева Дарья Александровна, врач-эндокринолог, эндокринологическое отделение, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Хушкина Анастасия Юрьевна, врач-кардиолог, кардиологическое отделение с палатой реанимации и интенсивной терапии для больных с острым коронарным синдромом, региональный сосудистый центр ОБУЗ «КОМКБ»;

Костарева Анна Александровна, д.м.н., доцент кафедры внутренних болезней Института медицинского образования, директор Института молекулярной биологии и генетики, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Бабенко Алина Юрьевна, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней Института медицинского образования, главный научный сотрудник научно-исследовательской лабораторией диабетологии, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; руководитель научно-исследовательского отдела генетических рисков и персонализированной профилактики, Научный центр мирового уровня «Центр персонализированной медицины».

Author information:

Daria A. Ponomartseva, endocrinologist of endocrine department, Almazov National Medical Research Centre;

Anastasiya Yu. Hushkina, cardiologist of the cardiology department with intensive care unit for patients with acute coronary syndrome, regional vascular center, Kursk Regional Multidisciplinary Clinical Hospital;

Anna A. Kostareva, MD, PhD, assistant professor, institute of medical education, director of the Institute of Molecular Biology and Genetics, Almazov National Medical Research Centre;

Alina Yu. Babenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Internal Diseases of the Institute, Head of the Research Laboratory of Prediabetes and Metabolic Disorders, Head of the Research Laboratory of Diabetology, Almazov National Medical Research Centre; Head of the Research Department of Genetic Risks and Personalized Prevention, World-Class Scientific Center "Center for Personalized Medicine".

