



Том № 2

2

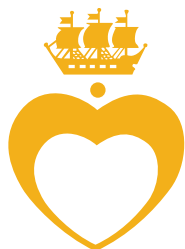
2022

РОССИЙСКИЙ ЖУРНАЛ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ

RUSSIAN JOURNAL FOR PERSONALIZED MEDICINE

Главный редактор
Академик РАН
Шляхто Евгений Владимирович





Том № 2

| 2

| 2022

РОССИЙСКИЙ ЖУРНАЛ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ

RUSSIAN JOURNAL FOR PERSONALIZED MEDICINE

Главный редактор
Академик РАН
Шляхто Евгений Владимирович

ОСНОВНЫЕ ТЕМАТИКИ (РУБРИКИ)

- Генетические риски и причины заболеваний
- Эпигенетика
- Биомаркеры болезни и здоровья
- Микробиота и антимикробная терапия
- Таргетная терапия заболеваний
- Фармакогенетика и фармакогеномика
- Генная терапия и технологии редактирования генома
- Искусственный интеллект и машинное обучение как инструмент персонализированной медицины



ФГБУ «Национальный
медицинский исследовательский
центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России

РОССИЙСКИЙ ЖУРНАЛ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР: Шлякто Е. В.

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА: Конради А.О.

ОТВ. СЕКРЕТАРЬ: Пospelова М.Л.

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ

Бабенко А. Ю. (Санкт-Петербург)
Бухановский А. В. (Санкт-Петербург)
Вавилова Т. В. (Санкт-Петербург)
Васин А. В. (Санкт-Петербург)
Васичкина Е. С. (Санкт-Петербург)
Дмитриев А. В. (Санкт-Петербург)
Ильин И. В. (Санкт-Петербург)
Каприн А. Д. (Москва)
Копылов Ф. Ю. (Москва)
Максимов А. С. (Санкт-Петербург)
Мокрышева Н. Г. (Москва)
Омельяновский В. В. (Москва)
Пармон Е. В. (Санкт-Петербург)
Самочерных К. А. (Санкт-Петербург)
Секачева М. И. (Москва)
Созинов А. С. (Казань)
Стародубова А. В. (Москва)
Суворов А. Н. (Санкт-Петербург)
Сычев Д. А. (Москва)
Филаретова Л. П. (Санкт-Петербург)
Хатьков И. Е. (Москва)
Шевцов М. А. (Санкт-Петербург)
Шелудько В. Н. (Санкт-Петербург)
Jeroen J. Vax (Нидерланды)
Roberto Ferrari (Италия)
Michel Komajda (Франция)
Gilbert Massard (Люксембург)
Fausto J. Pinto (Португалия)
Panos Vardas (Греция)

МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Alberico Catapano (Италия)
Giuseppe Faggian (Италия)
Luigi Fontana (Австралия)
Omry Koren (Израиль)
Béla Merkely (Венгрия)
Mark Pitkin (США)
Noam Shomron (Израиль)
Petr Widimský (Чешская республика)
Гринева Е. Н. (Санкт-Петербург)
Дячук В. А. (Санкт-Петербург)
Закьян С. М. (Новосибирск)
Костарева А. А. (Санкт-Петербург)
Костик М. М. (Санкт-Петербург)
Малашичева А. Б. (Санкт-Петербург)
Моисеева О. М. (Санкт-Петербург)
Моисеенко В. М. (Санкт-Петербург)
Первунина Т. М. (Санкт-Петербург)
Попова П. В. (Санкт-Петербург)
Пospelова М. Л. (Санкт-Петербург)
Софронов Г. А. (Санкт-Петербург)
Ткачук В. А. (Москва)
Ульрих Е. А. (Санкт-Петербург)
Успенский В. Е. (Санкт-Петербург)
Чехонин В. П. (Москва)
Школьникова М. А. (Москва)
Янишевский С. Н. (Санкт-Петербург)

18+

Журнал зарегистрирован в Государственном
комитете РФ по печати.
Свидетельство о рег. ПИ № ФС77-80730
от 29 марта 2021 г.

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

Тематическая рассылка по специалистам.

Верстка — Попова Л. П.
Корректурa — Медведева А. В.
Издатель: «ФОНД АЛМАЗОВА»

Адрес: 197341, Санкт-Петербург,
ул. Аккуратова, д. 2
Телефон издательства: + 7 (812) 702-37-16

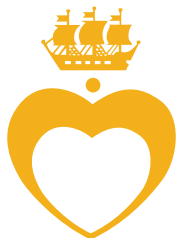
Подача рукописей и переписка с авторами,
размещение рекламы и подписка —
e-mail: pm@almazovcentre.ru

Подписка по каталогу агентства «Роспечать»:
подписной индекс 79638

Архив номеров: [http://www.almazovcentre.ru/
?page_id=78357](http://www.almazovcentre.ru/?page_id=78357)

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.



Federal State Budgetary Institution
“Almazov National Medical Research Centre”
of the Ministry of Health of the Russian Federation

RUSSIAN JOURNAL FOR PERSONALIZED MEDICINE

CHIEF EDITOR: Prof. Evgeny Shlyakhto

DEPUTY CHIEF EDITOR: Alexandra Konradi

EXECUTIVE SECRETARY: Maria Pospelova

EDITORIAL BOARD

A. Yu. Babenko (St. Petersburg)
A. V. Bukhanovsky (St. Petersburg)
A. V. Dmitriev (St. Petersburg)
L. P. Filaretova (St. Petersburg)
I. V. Ilyin (St. Petersburg)
A. D. Kaprin (Moscow)
I. E. Khatkov (Moscow)
F. Yu. Kopylov (Moscow)
A. S. Maksimov (St. Petersburg)
N. G. Mokrysheva (Moscow)
V. V. Omelyanovskiy (Moscow)
E. V. Parmon (St. Petersburg)
K. A. Samochernykh (St. Petersburg)
M. I. Sekacheva (Moscow)
V. N. Sheludko (St. Petersburg)
M. A. Shevtsov (St. Petersburg)
A. S. Sozinov (Kazan)
A. V. Starodubova (Moscow)
A. N. Suvorov (St. Petersburg)
D. A. Sychev (Moscow)
E. S. Vasichkina (St. Petersburg)
A. V. Vasin (St. Petersburg)
T. M. Vavilova (St. Petersburg)
Jeroen J. Bax (Netherlands)
Roberto Ferrari (Italy)
Michel Komajda (France)
Gilbert Massard (Luxembourg)
Fausto J. Pinto (Portugal)
Panos Vardas (Greece)

INTERNATIONAL EDITORIAL COUNCIL

Alberico Catapano (Italy)
Giuseppe Faggian (Italy)
Luigi Fontana (Austria)
Omry Koren (Israel)
Béla Merkely (Hungary)
Mark Pitkin (USA)
Noam Shomron (Israel)
Petr Widimský (Czech Republic)
V. P. Chekhonin (Moscow)
V. A. Dyachuk (St. Petersburg)
E. N. Grineva (St. Petersburg)
A. A. Kostareva (St. Petersburg)
M. M. Kostik (St. Petersburg)
A. B. Malashicheva (St. Petersburg)
O. M. Moiseeva (St. Petersburg)
V. M. Moiseenko (St. Petersburg)
T. M. Pervunina (St. Petersburg)
P. V. Popova (St. Petersburg)
M. L. Pospelova (St. Petersburg)
M. A. Shkolnikova (Moscow)
G. A. Sofronov (St. Petersburg)
V. A. Tkachuk (Moscow)
E. A. Ulrikh (St. Petersburg)
V. E. Uspensky (St. Petersburg)
S. N. Yanishevsky (St. Petersburg)
S. M. Zakiyan (Novosibirsk)

18+

The Journal is registered by the State Press Committee of the Russian Federation.

Registration Certificate PI No. ΦC77-80730 dated March 29, 2021.

Publication frequency: 6 issues per year.
Circulation: 1,100 copies.

Distribution to specialists.

Layout designer: L.P. Popova,
proofreader: A.V. Medvedeva.

Publisher: ALMAZOV FOUNDATION

Address: 2 Akkuratova street,
Saint Petersburg, 197341
Phone: + 7 (812) 702-37-16

For submission, correspondence, advertisement and subscription, please email your inquiry to pm@almazovcentre.ru.

The subscription code in the Rospechat catalogue is 79638.

Previous issues: http://www.almazovcentre.ru/?page_id=78357

All rights reserved. © 2022.

Materials published in this Journal should not be reproduced, in full or in part, without the written permission of the publisher.

The editorial board bears no responsibility whatsoever for the contents of advertisements.

СОДЕРЖАНИЕ

КОЛОНКА ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

- 6 Роль мультиомиксных технологий и генетического анализа в диагностике и прогнозировании сердечно-сосудистых заболеваний**
Усова Е. И., Алиева А. С., Яковлев А. Н., Макарова Т. А., Алиева М. С., Конради А. О., Катапано А. Л., Шляхто Е. В.

ОБЗОРЫ

- 17 Зебраданио (zebrafish) как модель редких (орфанных) заболеваний нервной системы**
Державина К. А., Ильин Н. П., Серединская М. В., Неруш М. О., Захарченко К. В., Сорокин Д. В., Демин К. А., Калугев А. В.
- 33 Некроптоз и опыт его таргетной модуляции в контексте персонализированной медицины**
Дмитриев Ю. В., Галагудза М. М.
- 46 Синдром обструктивного апноэ сна и сердечно-сосудистые заболевания: от диагностики к персонализированной терапии. (часть 1)**
Ионин В. А., Павлова В. А., Баранова Е. И.
- 54 Синдром обструктивного апноэ сна и сердечно-сосудистые заболевания: от диагностики к персонализированной терапии. (часть 2)**
Ионин В. А., Павлова В. А., Баранова Е. И.
- 63 Патология иммунного надзора как основа патогенеза системной красной волчанки**
Кучинская Е. М., Костик М. М., Любимова Н. А.
- 72 Редкие и неизвестные заболевания — современный тренд медицины**
Васичкина Е. С., Костарева А. А.

- 84 Метаболомное профилирование в изучении митохондриальных заболеваний**
Мурашко Е. А., Мартышкина Ю. С., Дубровский Я. А.

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

- 97 REM-ассоциированная брадиаритмия**
Осипенко С. И., Коростовцева Л. С., Никишкина У. Р., Бочкарев М. В., Свиряев Ю. В.
- 104 Случай редкой формы аритмогенной кардиомиопатии у ребенка 5 лет**
Фетисова С. Г., Сивущина Е. С., Кофейникова О. А., Вершинина Т. Л., Сокольникова П. С., Костарева А. А., Рыжков А. В., Васичкина Е. С.
- 113 Проявления нарушений ритма сердца у младенца с синдромом обструктивного апноэ сна, связанного с врожденной аномалией верхних дыхательных путей**
Бородин А. В., Левко Т. А., Ковальчук Т. С., Образцова Г. И., Петрова Н. А.
- 121 Фибрилляция предсердий с дебютом в детском возрасте, вероятно ассоциированная с вариантом D1907H в гене SCN10A**
Ковальчук Т. С., Костарева А. А., Сивущина Е. С., Вершинина Т. Л., Чуева К. А., Первунина Т. М., Татарский Е. С., Фетисова С. Г., Васичкина Е. С.
- 129 Сочетание двух редких генетически детерминированных заболеваний, ассоциированных с неблагоприятным прогнозом, у ребенка 2 лет**
Сивущина Е. С., Муравьев А. С., Ковальчук Т. С., Вершинина Т. Л., Костарева А. А., Васичкина Е. С.

CONTENT

EDITORS CORNER

6 The role of multi-omics technologies and genetic analysis in the diagnosis and prediction of cardiovascular diseases

Usova E. I., Alieva A. S., Yakovlev A. N.,
Makarova T. A., Alieva M. S., Konradi A. O.,
Catapano A. L., Shlyakhto E. V.

REVIEWERS

17 Zebrafish as a model organism for rare diseases of nervous system

Derzhavina K. A., Ilyin N. P.,
Seredinskaya M. V., Nerush M. O.,
Zakharchenko K. V., Sorokin D. V.,
Demin K. A., Kalueff A. V.

33 Necroptosis and the experience of its targeted modulation in the context of personalized medicine

Dmitriev Yu. V., Galagudza M. M.

46 Obstructive sleep apnea syndrome and cardiovascular diseases: from diagnosis to personalized therapy (part 1)

Ionin V. A., Pavlova V. A., Baranova E. I.

54 Obstructive sleep apnea syndrome and cardiovascular diseases: from diagnosis to personalized therapy (part 2)

Ionin V. A., Pavlova V. A., Baranova E. I.

63 Impaired immune function in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus

Kuchinskaya E. M., Kostik M. M.,
Lyubimova N. A.

72 Rare and unknown diseases are a modern trend in medicine

Vasichkina E. S., Kostareva A. A.

84 Metabolomic profiling of mitochondrial diseases

Murashko E. A., Martyshkina Yu. S.,
Dubrovskii Ya. A.

CLINICAL CASE

97 REM-associated bradyarrhythmia

Osipenko S. I., Korostovtseva L. S.,
Nikishkina U. R., Bochkarev M. V.,
Sviryaev Yu. V.

104 Rare form of arrhythmogenic cardiomyopathy in a 5-year-old child

Fetisova S. G., Sivushchina E. S.,
Kofeynikova O. A., Vershinina T. L.,
Sokolnikova P. S., Kostareva A. A.,
Ryzhkov A. V., Vasichkina E. S.

113 Cardiac arrhythmias in an infant with obstructive sleep apnea syndrome

Borodin A. V., Levko T. A., Kovalchuk T. C.,
Obraztsova G. I., Petrova N. A.

121 Atrial fibrillation with debut in childhood, probably associated with variant D1907H in the SCN10a gene

Kovalchuk T. S., Kostareva A. A.,
Sivushchina E. S., Vershinina T. L.,
Chueva K. A., Pervunina T. M.,
Tatarskiy E. S., Fetisova S. G.,
Vasichkina E. S.

129 Combination of two rare genetically determined diseases, associated with poor prognosis, in a 2-year-old child

Sivushchina E. S., Myravyev A. S.,
Kovalchuk T. S., Vershinina T. L.,
Kostareva A. A., Vasichkina E. S.

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 575.1:616.1

РОЛЬ МУЛЬТИОМИКСНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ И ГЕНЕТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА В ДИАГНОСТИКЕ И ПРОГНОЗИРОВАНИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Усова Е. И.¹, Алиева А. С.¹, Яковлев А. Н.¹, Макарова Т. А.¹,
Алиева М. С.¹, Конради А. О.¹, Катапано А. Л.^{2,3}, Шляхто Е. В.¹

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

² Факультет фармакологических и биомолекулярных наук, Миланский университет, Милан, Италия

³ Больница «Мультимедика», Сесто-Сан-Джованни, Милан, Италия

Контактная информация:

Усова Елена Ивановна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: usova_ei@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию 11.03.2022
и принята к печати 25.03.2022.

РЕЗЮМЕ

Идентификация факторов риска и воздействие на них является ключевым звеном в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Любой биологический механизм строится на множестве звеньев, и только через понимание взаимодействия внутри и между различными уровнями молекулярной оценки существует возможность улучшить представление и получить новую информацию о патогенезе заболеваний. Достигновения в области поиска биомаркеров, связанных с развитием ССЗ, несомненно, расширили наше понимание, однако, необходим учет как генетически детерминированных особенностей пациента, так и факторов окружающей среды и образа жизни. Учитывая большое количество звеньев, влияющих на течение ССЗ, требуются новые, более чувствительные методы диагностики. Такими возможностями обладают омиксные технологии, которые позволяют получить большой массив биологических данных на молекулярном уровне. Высокий потенциал к интеграции между различными методиками, а именно мультиомиксный подход, обеспечивает получение колоссального объема данных, анализ которых возможен при помощи высокотехнологичных инструментов, таких как искусственный интеллект и машинное обучение, позволяющих выявлять значимые взаимосвязи между переменными. Роль мультиомиксных технологий в комбинации с генетическим анализом привлекает все большее внимание и является новой ступенью к прогнозированию риска развития ССЗ и предикции повторных сердечно-сосудистых событий. Возможность применения данных подходов может обеспечить лучшее пони-

вание молекулярно-генетического геноза ССЗ и предоставить беспристрастную оценку течению патофизиологических процессов.

Ключевые слова: большие данные, липидомика, менделевская рандомизация, метаболомика, мультиомикс, прецизионная медицина, протеомика, сердечно-сосудистые заболевания, GWAS.

Для цитирования: Усова Е.И., Алиева А.С., Яковлев А.Н., Макарова Т.А., Алиева М.С., Конради А.О., Катапано А.Л., Шляхто Е.В. Роль мультиомиксных технологий и генетического анализа в диагностике и прогнозировании сердечно-сосудистых заболеваний. *Российский журнал персонализированной медицины*. 2022;2(2):6-16. DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-2-6-16

THE ROLE OF MULTI-OMICS TECHNOLOGIES AND GENETIC ANALYSIS IN THE DIAGNOSIS AND PREDICTION OF CARDIOVASCULAR DISEASES

**Usova E. I.¹, Alieva A. S.¹, Yakovlev A. N.¹, Makarova T. A.¹,
Alieva M. S.¹, Konradi A. O.¹, Catapano A. L.^{2,3}, Shlyakhto E. V.¹**

¹ Almazov National Medical Research Centre, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Saint Petersburg, Russia

² Department of Pharmacological and Biomolecular Sciences, Università degli Studi di Milano, 20133 Milan, Italy

³ IRCCS Multimedica Hospital, Sesto San Giovanni, 20099 Milan, Italy

Corresponding author:

Usova Elena I.,
Almazov National Medical Research
Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg,
Russia, 197314.
E-mail: usova_ei@almazovcentre.ru

Received 11 March 2022; accepted
25 March 2022.

ABSTRACT

Risk factor identification and their subsequent reduction is one of the fundamental strategies in cardiovascular disease prevention and treatment (CVD). Any biological mechanism comprises many crucial elements which ensure its function. Thorough cross-level molecular assessment is required in order to obtain relevant information, therefore gaining insight into disease pathogenesis. Numerous advances in the identification of CVD associated biomarkers have undoubtedly expanded our understanding. However, lifestyle, environmental factors and genetic predisposition are ought to be taken into account. Given the presence of numerous factors affecting the course of CVD, there is a demand for new sensitive diagnostic methods. One of those new approaches is the usage of omics technologies, which make it possible to obtain a large array of biological data at the molecular level. Integration of various methods helps to accumulate a colossal amount of data. High-tech tools for data analysis, such as artificial intelligence and machine learning ensure the identification of interrelated significant data between

variables. Multi-omics technologies in combination with genetic analysis are attracting more attention worldwide. It can be perceived as a new stage in CVD prediction and recurrent cardiovascular events risk assessment. These approaches can help to improve our understanding of the molecular genetic pathology of CVD and provide an objective evaluation of pathophysiological processes.

Key words: big data, cardiovascular disease, GWAS, lipidomics, mendelian randomization, metabolomics, multi-omics, precision medicine, proteomics.

For citation: Usova EI, Alieva AS, Yakovlev AN, Makarova TA, Alieva MS, Konradi AO, Catapano AL, Shlyakhto EV. The role of multi-omics technologies and genetic analysis in the diagnosis and prediction of cardiovascular diseases. Russian Journal for Personalized Medicine. 2022;2(2):6-16. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-2-6-16

Список сокращений: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМ-бпСТ — инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, ИМпСТ — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, КАГ — коронарная ангиография, ОКС — острый коронарный синдром, ОНП — однонуклеотидный полиморфизм, РНК — рибонуклеиновая кислота, САД — систолическое артериальное давление, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХС-ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, GWAS — исследование общегеномных ассоциаций.

УГЛУБЛЕННЫЙ ПОДХОД В ПРОФИЛАКТИКЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Ключевым направлением в эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) является раннее выявление причинных факторов и воздействие на них. Связь между конкретным фактором риска и развитием заболевания подразумевает то, что фактор риска либо усугубляет ситуацию, либо вызывает развитие заболевания. Существующий метод менделевской рандомизации позволяет проверить и оценить, может ли наблюдаемая связь между воздействием и исходом быть причинной [1]. Ярким примером отчетливой связи между факторами риска и исходом является менделевский рандомизированный анализ 438 952 участников [2], в котором было показано, что длительное воздействие комбинации более низких уровней систолического артериального давления (САД) и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП) связано с более низким риском развития ССЗ. Метод менделевской рандомизации все чаще успешно используется в исследованиях общегеномных ассоциаций (GWAS) [3]. Возможность проведения

GWAS дала основу для реализации ряда клинических исследований по выявлению роли каждого однонуклеотидного полиморфизма (ОНП) в развитии конкретного заболевания и его прогнозе в различных популяциях. Известно 934 ОНП, которые связаны с ССЗ [4]. Но, несмотря на успех в выявлении связей с ССЗ, большинство открытий GWAS еще предстоит воплотить в жизнь: одним из хорошо известных примеров является исследование связи между локусом 9p21 и ишемической болезнью сердца (ИБС) [5, 6], механизм которой до конца не изучен. Безусловно, учитывая фундамент достижений в исследовании генома человека, доказана существенная роль генетических факторов, но следует учитывать, что ССЗ относятся к мультифакториальным заболеваниям [7]. Исходя из сложной генетической архитектуры, существуют моногенные заболевания, которые определяются одним геном (мутацией), и полигенные заболевания, характеризующиеся сочетанием аллелей нескольких генов, их определенной комбинацией при воздействии внешних факторов. В рамках генетических исследований следует учитывать как моногенные заболевания, так и вклад полигенных шкал риска. Полигенные шкалы риска объединяют эффекты многих генетических вариантов в геноме человека, и их использование продемонстрировало существенные результаты в прогнозировании риска развития заболеваний [8]. Однако любой биологический механизм строится на множестве ключевых звеньев, и только через понимание взаимодействия внутри и между различными уровнями молекулярной оценки можно попытаться улучшить представление и получить новую информацию о патогенезе заболевания. В настоящее время до конца не ясно, могут ли подходы полигенных шкал риска учитывать взаимодействия генов и их влияние на фенотип [9]. Для обеспечения полной оценки комплекс-

ного вклада всех звеньев патогенеза в структуру ССЗ необходимо исходить из комбинированного влияния генетических детерминант, факторов окружающей среды, образа жизни и социально-экономического статуса для обеспечения персонализированного подхода в тактике ведения пациентов с ССЗ. Для прогнозирования ССЗ и предикции повторных сердечно-сосудистых событий можно использовать новые, более широкомасштабные методы исследования, такие как омиксные технологии, для оценки вклада всех факторов, в том числе эпигенетических. С помощью омиксных технологий возможно получение больших объемов биологических данных с последующим всесторонним анализом взаимоотношений и действий различных типов молекул в организме, результаты которых можно использовать для объективной оценки происходящих патофизиологических процессов. В структуре омиксных технологий выделяют несколько направлений, которые позволяют проводить углубленный анализ течения заболевания и определять возможный прогноз.

ИНСТРУМЕНТЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА: ФОКУС НА МЕТАБОЛОМИКУ

Одним из направлений, используемых для изучения молекулярных механизмов, лежащих в основе развития ССЗ, является метаболомный анализ. Это технология, позволяющая идентифицировать, количественно определять и характеризовать низкомолекулярные метаболиты. Метабомика позволяет одновременно определять большое количество метаболитов, обеспечивая широкий охват метаболитических путей [10]. Поскольку метаболом тесно связан с генотипом организма, метаболомный анализ предоставляет уникальную возможность исследовать взаимосвязи генотип-фенотип, а также взаимодействия генотипа и окружающей среды. Двумя наиболее широко применяемыми методами исследования являются подходы на основе ядерного магнитного резонанса и жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией [11] с различными методами оптимизации профилей классов метаболитов. При анализе биообразцов можно использовать два подхода к определению метаболомного профиля: таргетный и нетаргетный [12, 13]. Таргетный анализ часто проводится в «модульном» формате: образец делится на аликвоты, которые извлекаются с использованием различных растворителей или подвергаются различным этапам дериватизации, адаптированным к химическим свойствам интересующего кластера мар-

керов. Преимущество этого подхода заключается в том, что он является более количественным методом, при котором можно получить профили конкретных метаболитов. Основным ограничением данного подхода является узкий список определяемых маркеров, принадлежащих к 6–7 химическим классам. Нетаргетное метаболомное профилирование используется для одновременного измерения большого количества потенциальных метаболитов в биологических образцах [14, 15]. Часто химическая идентичность подавляющего большинства пиков неизвестна, и для идентификации представляющих интерес молекул необходимо выполнить последующий спектральный анализ. Хотя нетаргетное метаболомное профилирование может обеспечить более точный и полный охват метаболома, ему часто мешает небольшое количество идентифицированных соединений, и многие сигналы могут исходить не от метаболита [16]. Возможно, с усовершенствованием технологий метаболомного анализа, методы нетаргетного анализа будут применяться для исследования тысяч метаболитов с широким диапазоном кардиометаболических фенотипов, которые в дальнейшем необходимо будет исследовать и подтверждать таргетными методами [17]. Многообещающий опыт применения метаболомного анализа в исследовании ССЗ известен [18, 19], в проведенных исследованиях, например, Lu J. и соавторов, выполнивших комплексный метаболомный анализ образцов плазмы пациентов со стабильной стенокардией, инфарктом миокарда (ИМ) и здорового контроля [20]. Было идентифицировано 18 дифференциальных метаболитов, позволяющих отличить пациентов со стабильной стенокардией от контроля, 37 метаболитов, отличающих пациентов с ИМ от пациентов со стабильной стенокардией, и 36 метаболитов, свойственных пациентам с ИМ, нежели группе контроля. Помимо этого, авторы выполнили экстракцию липидов из плазмы. Анализ показал, что липиды, связанные с путями перекисного окисления липидов, а также изомеры простагландинов были значительно повышены в плазме пациентов с ИМ. Эти результаты предполагают, что окисление липидов является одним из патологических механизмов, связанным с развитием сердечно-сосудистых событий. Исследователем Xiaobao Xu и соавторами [21] также был показан различный метаболомный профиль пациентов со стабильной стенокардией и ИМ. Учитывая разнообразный фенотип пациентов, хотя бы среди лиц с острыми формами ИБС, профиль которых может быть неоднороден при разделении на подгруппы в виде нестабильной стенокардии, ИМ с подъемом (ИМпST) и без подъема сегмента

ST (ИМбпST), требуется проведение еще больших исследований с целью идентификации метаболомных путей и возможных кандидатов-маркеров для каждой нозологической формы.

ИНСТРУМЕНТЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА: ФОКУС НА ЛИПИДОМИКУ

В структуре метаболомного анализа отдельно выделяют липидомный анализ, который связан с изучением молекулярных видов липидов. Основное преимущество данного метода состоит в том, что в составе липидных метаболитов наиболее быстро и выраженно отображаются все изменения, происходящие в организме в момент развития заболевания, инициируемые как внутренними, так и внешними факторами. Липидомный анализ включает в себя подготовку образцов, масс-спектрометрический анализ и обработку данных. Существуют различные методы экстракции (модифицированный метод Блая и Дайера, модифицированный метод Фолча, метод метил-трет-бутилового эфира и др.) [22], каждый из которых имеет свои преимущества и недостатки. В основном, липидные растворы анализируются на основе хроматографии [23]. В дальнейшем спектральные данные обрабатываются для деизотопирования с последующей идентификацией и количественным определением отдельных видов липидов с помощью различных способов обработки данных. Развитие данного метода предоставило возможность изучать новые механизмы, ответственные за различные патофизиологические состояния, а также проводить детекцию потенциальных биомаркеров с целью ранней диагностики заболеваний. Применение липидомного анализа в изучении ССЗ продемонстрировано в различных исследованиях [24, 25] и показывает его значимость в идентификации маркеров развития ССЗ и прогнозировании повторных сердечно-сосудистых событий. В частности, с помощью липидомного анализа выявлено 3 вида церамидов: церамид (d18:1/16:0), церамид (d18:1/18:0) и церамид (d18:1/24:0), которые были значимо связаны с высокой частотой развития ССЗ [26], повторными сердечно-сосудистыми событиями [27] и смертностью [28]. Исследование 135 липидов из 8 различных классов позволило выявить несколько ассоциаций между конкретными видами липидов и ССЗ в проспективном исследовании BruneckStudy [29], где наиболее сильные связи с первичной конечной точкой (фатальный и нефатальный ИМ, ишемический инсульт и внезапная сердечная смерть) имели триацилглицерол

(54:2), сложный эфир холестерина (16:1) и фосфатидилэтаноламин (36:5). Использование липидомного анализа способствует не только верификации маркеров ССЗ, но и дает начало целенаправленным терапевтическим подходам. К примеру, идентифицированные уровни аполипопротеиновых компонентов липопротеинов плазмы (апоС-II, апоС-III и апоЕ), значимо связанные с неблагоприятными сердечно-сосудистыми исходами [30], потенциально могут приводить к идентификации новых лекарственных мишеней, таких как антисмысловая РНК-терапия, направленная на апоС-III, результаты исследования которого продемонстрировали снижение его уровня, связанного с одним из традиционных факторов риска, таким как гипертриглицеридемия [31]. Однако, учитывая структурное разнообразие классов, подклассов и молекулярных видов липидов, реконструкция путей метаболизма и определение вклада конкретных маркеров в развитие заболеваний являются сложными задачами [32] и требуют проведения еще больших исследований для верификации связи маркеров риска с развитием ССЗ.

ИНСТРУМЕНТЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА: ФОКУС НА ПРОТЕОМИКУ

Нельзя не сказать о роли протеомного анализа, являющегося одним из наиболее многообещающих методов оценки трансляции генетической информации человека в синтез белков «в реальном времени», конформационных изменений [33] и посттрансляционных модификаций [34]. Протеомные подходы являются платформой для всестороннего анализа всего протеома пациента. После расщепления белков на пептиды с помощью жидкостной хроматографии, ионизированные пептиды могут быть измерены и количественно определены с использованием отношения их массы к заряду в методиках, основанных на масс-спектрометрии [35]. Хотя считается, что экспрессия матричной рибонуклеиновой кислоты (РНК) указывает на экспрессию белка, уровни белка являются результатом его синтеза и распада, а уровни РНК не являются информативными для деградации белка. Протеомная технология непосредственно исследует экспрессию белка. Это особенно важно в контексте атеросклероза, при котором деградация белка столь же важна, как и его синтез. Клинически появляется все больше доказательств роли протеомной технологии в открытии биомаркеров [36, 37], которые могут предоставить новую информацию о молекулярных событиях, связанных с ССЗ. Cristina Banfi и соав-

торы исследовали белковый состав тромбоцитов у пациентов со стабильной стенокардией, ИМбпST и группой здорового контроля [38]. Идентифицировано 6 дифференциально экспрессируемых белков, из которых 2 участвовали в энергетическом метаболизме (2-оксоглутаратдегидрогеназа и лактатдегидрогеназа); 3 были связаны с цитоскелетом (γ -актин, коронин 1В и плекстрин); и 1 участвовал в деградации белка (субъединица протеасомы типа 8). Уровни экспрессии 2-оксоглутаратдегидрогеназы и расщепленной формы γ -актина были значительно выше в тромбоцитах пациентов со стабильной стенокардией и ИМбпST, чем в контроле, тогда как уровень лактатдегидрогеназы был выше только в тромбоцитах пациентов с ИМбпST. Увеличение экспрессии белков 2-оксоглутаратдегидрогеназы и лактатдегидрогеназы сопровождалось изменениями их ферментативной активности. Коронин 1В и субъединица протеасомы типа 8 были менее экспрессированы в тромбоцитах пациентов со стабильной стенокардией и ИМбпST, как и основные изоформы плекстрина. Можно предположить, что у пациентов со стабильной ИБС и ИМбпST протеом тромбоцитов, возможно, подвергается изменению из-за прогрессирования процессов атеросклероза и дестабилизации атеросклеротических бляшек. Поскольку протеом считается конечным продуктом генома и играет регулируемую роль во всех видах биологических процессов в организме человека, белки имеют фундаментальное значение для определения начала и развития заболеваний. Преимущество исследования белков заключается в том, что они дают прямую информацию на тканевом уровне, независимо от генотипа пациента [39]. Необходимы дальнейшие исследования, которые будут способствовать улучшению понимания роли белков в патофизиологии ССЗ.

ИНСТРУМЕНТЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА: ФОКУС НА МУЛЬТИОМИКСНЫЙ ПОДХОД

Каждое направление омиксных технологий может предоставить новую прогностическую информацию о риске ССЗ, однако, ни один набор данных не может дать полный спектр и истинное обоснование прогноза риска, поскольку каждое из направлений представляет ортогональную информацию. В таких случаях существуют методы комбинированного применения омиксных технологий. В ряде исследований был показан положительный опыт применения мультиомиксного подхода [40]. В частности, в рамках популяционного исследования [41] с помощью липидного и протеомного анализов

оценивалась связь между аполипопротеинами и их основными липидными профилями с ССЗ. Были проанализированы 13 аполипопротеинов, 135 видов липидов и 211 других белков плазмы. По результатам апоС-II, апоС-III и апоЕ были наиболее значимо связаны с ССЗ. Примечательно, что эти 3 аполипопротеина, ассоциированные с холестерином липопротеидов очень низкой плотности, участвовали в липогенезе *de novo*, метаболизме глюкозы, активации комплемента, свертывании крови и воспалении. В другом исследовании, сочетавшем метаболический и липидный анализы, мультиомикс был применен в исследовании механизма, лежащего в основе прогрессирования атеросклероза у мышей [42]. Было показано, что процент насыщенных жирных кислот, таких как пальмитиновая кислота (16:0) и стеариновая кислота (18:0), был значительно выше в миокарде мышей, получавших атерогенную диету, а нарушение регуляции метаболизма серных аминокислот увеличивало окислительный стресс, что приводило к подавлению активности стеарил-КоА-дегидрогеназы-1 и накоплению триглицеридов с низкой степенью насыщенности. Это исследование демонстрирует возможности использования мультиомиксного подхода в изучении молекулярных механизмов атеросклероза.

ИНСТРУМЕНТЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА: ВОЗМОЖНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПОДХОДОВ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА И МАШИННОГО ОБУЧЕНИЯ

Хотя методы интеграции данных подходов постоянно развиваются, важно понимать, что учет большего количества уровней в анализе имеет тенденцию к увеличению размерности проблемы. Внедрение комбинации мультиомиксного подхода с генетическим анализом обеспечивает новые и серьезные вызовы, заключающиеся в трудоемком процессе анализа больших данных, отражающих множество аналитов, и их последующей интерпретации с использованием современных вычислительных подходов. Однако это может быть решено посредством междисциплинарного подхода в виде совместной работы клиницистов, биохимиков и биоинформатиков с использованием высокотехнологичных инструментов, таких как искусственный интеллект и машинное обучение, обеспечивая выявление значимых взаимосвязей между переменными. В ряде исследований показано, что использование методов машинного обучения может стать ведущим элементом в обработке многочисленных и сложных данных [43, 44].

Значимость и интерпретация воздействия каждого звена патогенеза зависит от верной оценки истинного вклада исследуемых факторов. Внедрение неполноценного комплекса показателей, вероятно влияющих на прогноз пациента, может приводить к неверной оценке риска развития заболевания и его осложнений, а также к несоответствию между уровнем риска и вариантом вмешательства. Применение инструментов, учитывающих многомерный пул внешних и внутренних факторов, представляется рациональным и целесообразным в попытке формирования непредвзятой шкалы прогнозирования риска развития ССЗ.

ИНСТРУМЕНТЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА: СОВМЕСТНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ПРОЕКТ

В настоящее время в рамках договора о международном сотрудничестве между Миланским университетом и ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации ведется совместный научный проект по ис-

пользованию современных методов молекулярной оценки потенциальных биомаркеров прогнозирования повторных сердечно-сосудистых событий у больных с острым коронарным синдромом (ОКС) в реальной клинической практике (рис. 1).

В исследование включаются мужчины и женщины старше 18 лет с диагнозом ОКС. Группу контроля представляют пациенты со стабильной ИБС, госпитализированные для плановой реваскуляризации миокарда, у которых в анамнезе не было зарегистрировано острых ишемических событий и проведенных реваскуляризаций миокарда. До включения в исследование все участники подписывают добровольное информированное согласие на участие. В исследование не включаются беременные женщины, пациенты с известными онкологическими и психическими заболеваниями, пациенты с терминальной стадией соматического заболевания. Так как ОКС — это разнородная группа, пациенты разделены на 3 подгруппы: лица с нестабильной стенокардией, ИМнST и ИМбпST. В каждой подгруппе пациентов учитывается дебют заболевания: с ОКС или дестабилизацией длительно текущего анамнеза ИБС. Если пациент от-

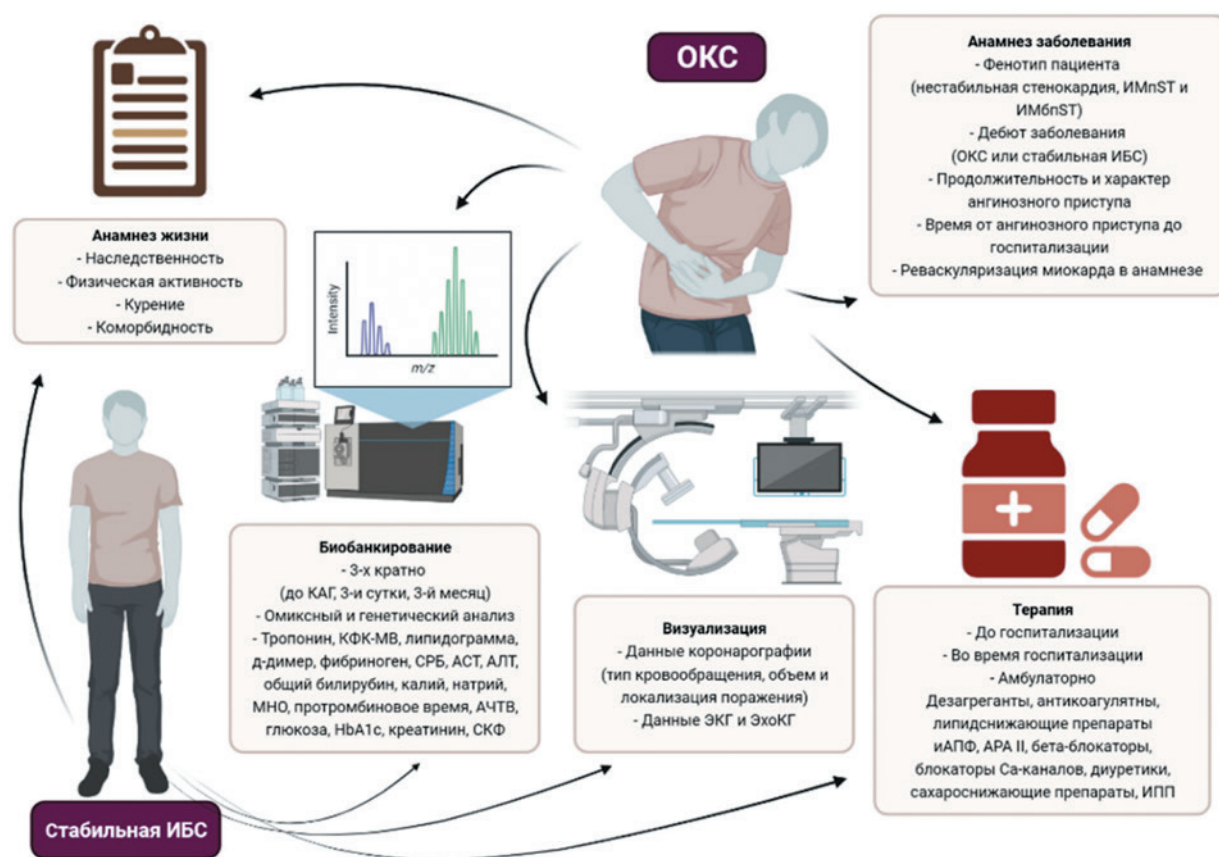


Рис. 1. Характеристика основных параметров

носится к группе с длительно текущим анамнезом ИБС, проводится сбор информации в отношении формы ИБС и предыдущих реваскуляризаций миокарда с отражением артерий, в бассейне которых было проведено оперативное вмешательство. Учитываются данные анамнеза жизни в отношении курения, физических нагрузок и наследственности по ССЗ. Во внимание принимаются сведения о наличии других значимых сопутствующих заболеваний. Забор крови проводится несколько раз. Первая точка забора крови проводится исходно в первые 6 часов до проведения коронарной ангиографии (КАГ). Вторая точка забора — на третьи сутки стационарного лечения. Третья точка забора — через 3 месяца после выписки из стационара. По данным электрокардиографии учитывается ритм и проводимость, их нарушения, отражается информация о зубце Q и сегменте ST. По данным эхокардиографии оцениваются все рутинно измеряемые показатели с акцентом на зоны нарушения локальной сократимости миокарда. При анализе данных КАГ учитывается тип коронарного кровообращения, объем поражения коронарных артерий и его локализация. Проводится сбор информации о медикаментозной терапии до момента госпитализации, во время стационарного лечения и на амбулаторном этапе. В рамках данного научного проекта будет обеспечена возможность оценки полученных данных генетического, протеомного, метаболомного и липидомного анализов, выполнен углубленный анализ и выявлены особенности динамики биомаркеров, которые в перспективе могут быть рассмотрены в качестве инструмента предикции развития повторных сердечно-сосудистых событий. Ведение архива данных жалоб, анамнеза заболевания, объективного осмотра, лабораторных показателей, видеоизображений КАГ, а также кумулирование детальных данных электрокардиограмм, эхокардиографии позволит выделить различные фенотипические профили пациентов, что будет использовано при интерпретации данных, полученных с помощью омиксных технологий. Также будет оценено влияние гиполипидемической терапии на уровне идентифицированных маркеров, учитывая статин-наивных пациентов и пациентов, ранее получавших гиполипидемические препараты. Данный объем информации позволит повысить эффективность ведения больных, перенесших ОКС, и определить группу пациентов с высоким риском развития повторных острых ССЗ, разработать в перспективе индивидуальные программы вторичной профилактики.

С временной точки зрения в большинстве исследований анализируются «статические» данные

экспрессии. Данный подход может не выявить другие дополнительные факторы, влияющие на течение заболевания. Используя этот вид анализа, трудно определить изменения, прямо или косвенно инициированные острым ССЗ. Динамический подход, описывающий изменения в профилях экспрессии в разные моменты времени индексного заболевания, позволит провести многогранный анализ во временном континууме ССЗ. Причинно-следственные связи, обнаруженные в результате комбинации мультиомиксного подхода с генетическим анализом, позволяют улучшить понимание патофизиологических процессов, лежащих в основе ССЗ, могут служить эффективным инструментом в определении новых молекулярно-генетических маркеров в прогнозировании развития повторных сердечно-сосудистых событий, поиске терапевтических мишеней и разработке стратегий профилирования пациентов с ССЗ.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/ REFERENCES

1. Ference BA. How to use Mendelian randomization to anticipate the results of randomized trials, *European Heart Journal*, Volume 39, Issue 5, 01 February 2018, Pages 360–362, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx462>.
2. Ference BA, Bhatt DL, Catapano AL, et al. Association of Genetic Variants Related to Combined Exposure to Lower Low-Density Lipoproteins and Lower Systolic Blood Pressure With Lifetime Risk of Cardiovascular Disease. *JAMA*. 2019;322(14):1381–1391. DOI:10.1001/jama.2019.14120.
3. Vrablik M, Dlouha D, Todorovova V, et al. Genetics of Cardiovascular Disease: How Far Are We from Personalized CVD Risk Prediction and Management? *Int J Mol Sci*. 2021 Apr 17;22(8):4182. DOI: 10.3390/ijms22084182.
4. Piñero J, Queralt-Rosinach N, Bravo À, et al. DisGeNET: a discovery platform for the dynamical exploration of human diseases and their genes. *Database (Oxford)*. 2015 Apr 15;2015:bav028. DOI: 10.1093/database/bav028.
5. Patel RS, Asselbergs FW, Quyyumi AA, et al. Genetic variants at chromosome 9p21 and risk of first versus subsequent coronary heart disease events: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Jun 3;63(21):2234–45. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.01.065.

6. Patel RS, Schmidt AF, Tragante V, et al. Association of Chromosome 9p21 With Subsequent Coronary Heart Disease Events. *Circ Genom Precis Med*. 2019 Apr;12(4):e002471. DOI: 10.1161/CIRCGEN.119.002471.
7. Musunuru K, Kathiresan S. Genetics of Common, Complex Coronary Artery Disease. *Cell*. 2019 Mar 21;177(1):132–145. DOI: 10.1016/j.cell.2019.02.015.
8. Khara AV, Chaffin M, Aragam KG, et al. Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations. *Nat Genet* 50, 1219–1224 (2018). <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0183-z>.
9. Li Y, Cho H, Wang F, et al. Statistical and Functional Studies Identify Epistasis of Cardiovascular Risk Genomic Variants From Genome-Wide Association Studies. *J Am Heart Assoc*. 2020 Apr 7;9(7):e014146. DOI: 10.1161/JAHA.119.014146.
10. Nicholson JK, Wilson ID. Understanding 'global' systems biology: metabonomics and the continuum of metabolism. *Nat. Rev. Drug Discov*. 2003;2(8):668–676. DOI: 10.1038/nrd1157.
11. Rhee EP, Gerszten RE. Metabolomics and cardiovascular biomarker discovery. *Clin Chem*. 2012 Jan;58(1):139–47. DOI: 10.1373/clinchem.2011.169573.
12. Lewis GD, Asnani A, Gerszten RE. Application of metabolomics to cardiovascular biomarker and pathway discovery. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2008;52(2):117–123. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.03.043.
13. Nicholson JK, Lindon JC. Systems biology: metabonomics. *Nature*. 2008;455(7216):1054–1056. DOI: 10.1038/4551054a.
14. Oresic M. Metabolomics, a novel tool for studies of nutrition, metabolism and lipid dysfunction. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis*. 2009;19(11):816–824. DOI: 10.1016/j.numecd.2009.04.018.
15. Mahieu NG, Patti GJ. Systems-level annotation of a Metabolomics data set reduces 25000 features to fewer than 1000 unique metabolites. *Anal. Chem*. 2017;89(19):10397–10406. DOI: 10.1021/acs.analchem.7b02380.
16. Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature*. 2011;472 (7341):57. DOI: 10.1038/nature09922.
17. Ussher JR, Elmariah S, Gerszten RE, Dyck JR. The emerging role of metabolomics in the diagnosis and prognosis of cardiovascular disease. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2016;68(25):2850–2870. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.09.972.
18. Ruiz-Canela M, Hruby A, Clish CB, et al. Comprehensive Metabolomic Profiling and Incident Cardiovascular Disease: A Systematic Review. *J Am Heart Assoc*. 2017 Sep 28;6(10):e005705. DOI: 10.1161/JAHA.117.005705.
19. McGarrah RW, Crown SB, Zhang GF, et al. Cardiovascular Metabolomics. *Circ Res*. 2018 Apr 27;122(9):1238–1258. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311002. PMID.
20. Lu J, Chen B, Chen T, et al. Comprehensive metabolomics identified lipid peroxidation as a prominent feature in human plasma of patients with coronary heart diseases. *Redox Biology* 12 (2017) 899–907. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2017.04.032>.
21. Xu X, Gao B, Guan Q, et al. Metabolomic profile for the early detection of coronary artery disease by using UPLC-QTOF/MS. *J Pharm Biomed Anal*. 2016 Sep 10;129:34–42. DOI: 10.1016/j.jpba.2016.06.040.
22. Han X. Lipidomics for studying metabolism. *Nat. Rev. Endocrinol*. Published online July 29, 2016. DOI:10.1038/nrendo.2016.98.
23. Cajka T, Fiehn O. Comprehensive analysis of lipids in biological systems by liquid chromatography-mass spectrometry. *Trends Anal. Chem*. 2014;61:192–206. DOI: 10.1016/j.trac.2014.04.017.
24. Mundra PA, Barlow CK, Nestel PJ, et al. Large-scale plasma lipidomic profiling identifies lipids that predict cardiovascular events in secondary prevention. *JCI Insight*. 2018;3(17):e121326. Published 2018 Sep 6. DOI:10.1172/jci.insight.121326.
25. Huynh K, Barlow CK, Jayawardana KS, et al. High-Throughput Plasma Lipidomics: Detailed Mapping of the Associations with Cardiometabolic Risk Factors. *Cell Chem Biol*. 2019 Jan 17;26(1):71–84.e4. DOI: 10.1016/j.chembiol.2018.10.008.
26. de Carvalho LP, Tan SH, Ow GS, et al. Plasma Ceramides as Prognostic Biomarkers and Their Arterial and Myocardial Tissue Correlates in Acute Myocardial Infarction. *JACC Basic Transl Sci*. 2018 May 30;3(2):163–175. DOI: 10.1016/j.jacbts.2017.12.005.
27. Hilvo M, Meikle PJ, Pedersen ER, et al. Development and validation of a ceramide- and phospholipid-based cardiovascular risk estimation score for coronary artery disease patients, *European Heart Journal*, Volume 41, Issue 3, 14 January 2020:371–380. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz387>.
28. Peterson LR, Xanthakis V, Duncan MS, et al. Ceramide Remodeling and Risk of Cardiovascular Events and Mortality. *J Am Heart Assoc*. 2018 May 3;7(10):e007931. DOI: 10.1161/JAHA.117.007931.
29. Stegeman C, Pechlaner R, Willeit P, et al. Lipidomics profiling and risk of cardiovascular disease in the prospective population-based Bruneck study. *Circulation*. 2014 May 6;129(18):1821–31. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002500.
30. Pechlaner R, Tsimikas S, Yin X, et al. Very-Low-Density Lipoprotein-Associated Apolipoproteins Predict Cardiovascular Events and Are Lowered by

Inhibition of APOC-III. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Feb 21;69(7):789–800. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.11.065.

31. Gaudet D, Alexander VJ, Baker BF, et al. Antisense Inhibition of Apolipoprotein C-III in Patients with Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2015 Jul 30;373(5):438–47. DOI: 10.1056/NEJMoa1400283.

32. Hyotylainen T, Oresic M. Systems biology strategies to study lipidomes in health and disease. *Prog. Lipid Res*. 2014;55:43–60. DOI: 10.1016/j.plipres.2014.06.001.

33. Gstaiger M, Aebersold R. Applying mass spectrometry-based proteomics to genetics, genomics and network biology. *Nat Rev Genet*. 2009 Sep;10(9):617–27. DOI: 10.1038/nrg2633.

34. Witte ES, Old WM, Resing KA, Ahn NG. Mapping protein post-translational modifications with mass spectrometry. *Nat Methods*. 2007 Oct;4(10):798–806. DOI: 10.1038/nmeth1100.

35. Yates JR, Ruse CI, Nakorchevsky A. Proteomics by mass spectrometry: approaches, advances, and applications. *Annu Rev Biomed Eng*. 2009;11:49–79. DOI: 10.1146/annurev-bioeng-061008-124934.

36. Lindsey ML, Mayr M, Gomes AV, et al. Transformative Impact of Proteomics on Cardiovascular Health and Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2015 Sep 1;132(9):852–72. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000226.

37. Ho JE, Lyass A, Courchesne P, et al. Protein Biomarkers of Cardiovascular Disease and Mortality in the Community. *J Am Heart Assoc*. 2018 Jul 13;7(14):e008108. DOI: 10.1161/JAHA.117.008108.

38. Banfi C, Brioschi M, Marenzi G, et al. Proteome of platelets in patients with coronary artery disease. *Exp Hematol*. 2010 May;38(5):341–50. DOI: 10.1016/j.exphem.2010.03.001.

39. López-Farré AJ, Zamorano-Leon JJ, Azcona L, et al. Proteomic changes related to “bewildered” circulating platelets in the acute coronary syndrome. *Proteomics*. 2011 Aug;11(16):3335–48. DOI: 10.1002/pmic.201000708. Epub 2011 Jul 14. DOI: 10.1002/pmic.201000708.

40. Joshi A, Rienks M, Theofilatos K, Mayr M. Systems biology in cardiovascular disease: a multiomics approach. *Nat Rev Cardiol*. 2021 May;18(5):313–330. DOI: 10.1038/s41569-020-00477-1.

41. Pechlaner R, Tsimikas S, Yin X, et al. Very-Low-Density Lipoprotein-Associated Apolipoproteins Predict Cardiovascular Events and Are Lowered by Inhibition of APOC-III. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Feb 21;69(7):789–800. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.11.065.

42. Lee J, Jung S, Kim N, et al. Myocardial metabolic alterations in mice with diet-induced atherosclerosis: linking sulfur amino acid and lipid metabolism. *Sci Rep*. 2017 Oct 19;7(1):13597. DOI: 10.1038/s41598-017-13991-z.

43. Libbrecht MW, Noble WS. Machine learning applications in genetics and genomics. *Nat Rev Genet*. 2015 Jun;16(6):321–32. DOI: 10.1038/nrg3920.

44. Sanz JA, et al. Medical diagnosis of cardiovascular diseases using an interval-valued fuzzy rule-based classification system. *Appl. Soft Comput*. 2014;20:103–111. <https://doi.org/10.1016/j.asoc.2013.11.009>.

Информация об авторах:

Усова Елена Ивановна, врач-кардиолог, младший научный сотрудник НИЛ нарушений липидного обмена и атеросклероза НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Алиева Асият Сайгидовна, к.м.н., врач-кардиолог, заведующий НИЛ нарушений липидного обмена и атеросклероза НЦМУ «Центр персонализированной медицины», руководитель Центра атеросклероза и нарушений липидного обмена ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Яковлев Алексей Николаевич, к.м.н., начальник службы по развитию регионального здравоохранения Управления по реализации федеральных проектов, заведующий НИЛ технологий прогнозирования рисков сердечно-сосудистых осложнений НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Макарова Таяна Алексеевна, лаборант-исследователь НИЛ технологий прогнозирования риска развития сердечно-сосудистых осложнений НЦМУ «Центр персонализированной медицины»;

Алиева Мадина Сайгидовна, врач-анестезиолог-реаниматолог ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Конради Александра Олеговна, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заместитель генерального директора ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России по научной работе, заведующий НИО артериальной гипертензии Института сердца и сосудов ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, заведующий кафедрой организации управления и экономики здравоохранения Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Катапано Альберико, профессор фармакологии, директор центра эпидемиологии и профилактической фармакологии, директор лаборатории по изучению липопротеидов, иммунитета и атеросклероза Миланского университета, директор центра по изучению атеросклероза при больнице «Бассини»;

Шляхто Евгений Владимирович, д.м.н., профессор, академик РАН, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, директор НЦМУ «Центр персонализированной медицины».

Author information:

Usova Elena I., MD, junior researcher, research laboratory of lipid disorders and atherosclerosis of the World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Alieva Asiat S., MD, PhD, Head of laboratory of lipid disorders and atherosclerosis of the World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Yakovlev Alexey N., MD, PhD, Head of the Healthcare Development Service at the division of the Federal projects implementation, Head of laboratory of Technologies of predicting the risk of cardiovascular complications of the World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Makarova Tayana A., research assistant of laboratory of Technologies of predicting the risk of cardiovascular complications of the World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Alieva Madina S., anesthesiologist-resuscitator of Almazov National Medical Research Centre;

Konradi Alexandra O., doctor of medical sciences, professor, corresponding member of the of the Russian Academy of Science, Deputy General Director of Almazov National Medical Research Centre, Head of the Research Institute of Arterial Hypertension of the Institute of Heart and Vascular Diseases of Almazov National Medical Research Centre, Head of the Department of Healthcare Management and Economics of the Institute of Medical Education of Almazov National Medical Research Centre;

Catapano Alberico L., professor of Pharmacology, Director Center of Epidemiology and Preventive Pharmacology, Director Laboratory of Lipoproteins, Immunity and Atherosclerosis, Department of Pharmacological and Biomolecular Sciences, University of Milan, Director Center for the Study of Atherosclerosis at Bassini Hospital;

Shlyakhto Evgeny V., doctor of medical sciences, professor, Academician of the Russian Academy of Science, Director General of Almazov National Medical Research Centre, Director of the World-Class Research Centre for Personalized Medicine.

ISSN 2782-3806
 ISSN 2782-3814 (Online)
 УДК 616.8-039.42

ЗЕБРАДАНИО (ZEBRAFISH) КАК МОДЕЛЬ РЕДКИХ (ОРФАННЫХ) ЗАБОЛЕВАНИЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

**Державина К. А.¹, Ильин Н. П.¹, Серединская М. В.¹, Неруш М. О.¹,
 Захарченко К. В.¹, Сорокин Д. В.¹, Демин К. А.¹, Калуев А. В.^{1, 2, 3}**

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

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б. Н. Ельцина», Екатеринбург, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Калуев Алан Валерьевич,
 ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
 Минздрава России,
 ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
 Россия, 197341.
 E-mail: avkalueff@gmail.com

Демин Константин Андреевич,
 ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
 Минздрава России,
 ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
 Россия, 197341.
 E-mail: deminkasci@gmail.com

Статья поступила в редакцию 21.01.2022
 и принята к печати 01.02.2022.

РЕЗЮМЕ

Редкие (орфанные) заболевания — биомедицинская проблема мирового уровня. На поиск лекарств от этих заболеваний затрачиваются огромные усилия и средства. Зебраданию (zebrafish) могут обеспечить скрининг новых лекарственных препаратов, углубить понимание редких патологических состояний. В этом обзоре рассмотрены различные модели орфанных заболеваний нервной системы на зебрадании и связанные с ними проблемы и перспективы в контексте развития персонализированной медицины.

Ключевые слова: болезни развития нервной системы; зебраданию, нейродегенеративные заболевания, орфанные (редкие) заболевания, персонализированная медицина.

Для цитирования: Державина К.А., Ильин Н.П., Серединская М.В., Неруш М.О., Захарченко К.В., Сорокин Д.В., Демин К.А., Калуев А.В. Зебраданию (zebrafish) как модель редких (орфанных) заболеваний нервной системы. Российский журнал персонализированной медицины. 2022;2(2):17-32. DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-2-17-32

ZEBRAFISH AS A MODEL ORGANISM FOR RARE DISEASES OF NERVOUS SYSTEM

Derzhavina K. A.¹, Ilyin N. P.¹, Seredinskaya M. V.¹, Nerush M. O.¹, Zakharchenko K. V.¹, Sorokin D. V.¹, Demin K. A.¹, Kalueff A. V.^{1, 2, 3}

¹ Almazov National Medical Research Centre, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Saint Petersburg, Russia

² President of Russia B. N. Yeltsin First Ural Federal University, Yekaterinburg, Russia

³ Academician A. M. Granov First Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Kaluev Alan V.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str. 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: avkalueff@gmail.com

Demin Konstantin A.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str. 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: deminkasci@gmail.com

Received 21 January 2022; accepted
01 February 2022.

ABSTRACT

Rare (orphan) diseases are an urgent unmet biomedical problem. Tremendous efforts and resources are expended for the search for cures for these diseases. Zebrafish can provide a powerful screening tool for novel orphan drugs, and may also deepen our mechanistic understanding of such rare pathological conditions. Here, we discuss various models of orphan diseases of the nervous system on zebrafish, and outline associated problems, limitations and prospects in the context of the development of personalized medicine.

Key words: neurodegenerative diseases, neurodevelopmental disorders, orphan (rare) diseases, personalized medicine, zebrafish.

For citation: Derzhavina KA, Ilyin NP, Seredinskaya MV, Nerush MO, Zakharchenko KV, Sorokin DV, Demin KA, Kalueff AV. Zebrafish as a model organism for rare diseases of nervous system. Russian Journal for Personalized Medicine. 2022;2(2):17-32. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-2-17-32

Список сокращений: ВИЧ — вирус иммунодефицита человека, МО — морфолиновые олигонуклеотиды, НРРС — нарушение развития нервной системы, НЦЛ — нейрональный цероидный липофусциноз, САГ — синдром Айкарди-Гутьереса, СДВГ — синдром дефицита внимания и гиперактивности, FMRP — Fragile X Mental Retardation Protein.

ВВЕДЕНИЕ

Орфанные болезни представляют собой крайне редкие заболевания человека [1]. В каждой стране существуют свои критерии редкости для орфанных заболеваний. Например, в Европейском союзе таковыми считают заболевания, поражающие менее 1 человека на 2000 [4], а в России — не более 1 случая на 10 000 человек [5, 6]. Однако общая популяция людей с орфанными заболеваниями довольно высока и составляет 300 млн в мире [2]. Признание значимости орфанных заболеваний — важный шаг в развитии персонализированной медицины, обеспечивающий сдвиг от массовых лекарств в сторону поиска дорогостоящего лечения для малых групп населения [3].

Орфанные заболевания включают в себя диагнозы из самых разных областей медицины, но при этом можно выделить некоторые общие закономерности их течения. Более 80 % орфанных заболеваний имеют генетическую основу, часто — хроническую природу, опасность для жизни, проявляются в первые пять лет жизни и связаны с воспалением и дегенерацией. Представления об орфанных лекарственных средствах создали условия для активизации разработки лекарств для данной гетерогенной группы расстройств, несмотря на относительно меньшую экономическую выгоду их разработки для фармакологических компаний. Однако и цена за такое лечение крайне высока в связи с почти полным отсутствием конкуренции на данном рынке и экстремально высокой стоимостью разработки.

На сегодняшний день около 3 % населения Российской Федерации страдают от психических заболеваний [7]. Однако в списках орфанных заболеваний психические расстройства представлены весьма мало. Так, в российском перечне таковыми считаются два заболевания: синдром Ретта и синдром де ла Туретта. По другим классификациям, например, Genetic and Rare Disease Informatic Center (GARD) [8], синдром де ла Туретта не является орфанным заболеванием, в отличие от функционального неврологического расстройства, синдрома Гарднера-Даймонда, синдрома Метенса-Вебера и кататонии Крепелина [9]. Малая представлен-

ность психических расстройств среди орфанных заболеваний во многом объясняется тем, что, как только причина тяжелых психических симптомов находит органическое объяснение (например, когда у пациентов с anti-NMDAR энцефалитом нашли аутоантитела к глутаматным NMDA-рецепторам), то заболевание переводится в категорию неврологических, даже если непосредственно неврологические симптомы практически отсутствуют [10].

Тем не менее, экспериментальное изучение орфанных заболеваний ЦНС крайне важно, так как оно позволяет глубже исследовать патологические процессы, происходящие в организме, и способствует разработке новых орфанных лекарственных препаратов. В настоящее время рыбы зебранию (*Danio rerio*, zebrafish) активно используются как объект для моделирования психических расстройств и патологий ЦНС в биомедицинских исследованиях. Зебранию как модельный организм имеет множество преимуществ в трансляционной медицине. Их проще содержать и разводить (по сравнению с другими модельными животными, например, мышами и крысами), что обеспечивает доступную стоимость исследований. Зебранию имеют короткий цикл размножения, быстрое развитие, внешнее оплодотворение и прозрачные эмбрионы, что позволяет с раннего возраста наблюдать за развитием патологии и влиять на ранние этапы нейрогенеза. Зебранию воспроизводят много потомства, в результате чего в эксперименте можно собирать намного больше данных, чем в опытах на грызунах.

Геном зебранию полностью секвенирован, а последовательности ДНК ключевых генов зебранию и человека имеют более 70 % [11] гомологичных участков, что позволяет довольно точно транслировать результаты исследования на млекопитающих. Зебранию живут около 4–5 лет, что дает возможность ставить длительные эксперименты, наблюдая за изменением поведения при патологиях от раннего возраста к старости. У зебранию и человека также имеются подобные нейротрансмиттерные системы и структуры мозга, поэтому патология развивается по подобному механизму [12].

Данные факторы дают возможность моделировать и исследовать различные заболевания ЦНС и психики [13], а также изучать действие фармакологических препаратов [14], в том числе как хорошо известных (целебрекса [15], алкоголя [16] и никотина [17]), так и новых препаратов, в рамках доклинических исследований [18, 19]. Зебранию обладают подобными поведенческими реакциями и способны к социальному поведению (образованию стай), поэтому их можно использовать для изучения влияния фармакологических препаратов при психических

расстройствах и патологиях ЦНС. При исследовании поведения зебраданий используют простые акватические тесты, как, например, тест нового аквариума, где измеряют число и время определенных паттернов (нахождение в верхней/нижней части аквариума, «фризинг», снижение/повышение количества перемещений) [20]. Более того, в одном аквариуме хроническому воздействию химического агента могут подвергаться сотни рыб, и зебраданию обычно требуется меньшая доза вещества, чем грызунам. Таким образом, при меньшем расходе исследуемого препарата становится возможно получить большее число наблюдений, что ускорит поиск новых орфанных лекарств.

Для генетических манипуляций на зебрадании используют множество методов генетической инженерии, в том числе нокаут генов (например, транспортеров серотонина, дофамина, глюкокортикоидного рецептора) с помощью использования технологии CRISPR/SpCas9, CRISPR/LbCas12a, нуклеазы цинкового пальца, TALENS [21, 22]. Эти методы активно используются для изучения депрессии [23, 24], шизофрении [25, 26, 27] и нейродегенеративных заболеваний (например, таупатии и семейного бокового амиотрофического склероза) [28].

Малая распространенность орфанных заболеваний не позволяет проводить крупные клинические исследования на пациентах, а, следовательно, препараты, выбранные для клинического этапа исследования, должны быть тщательно изучены на доклиническом этапе. Исследования на зебрадании могут не только дать ценную информацию об отдельных звеньях патологического процесса орфанных заболеваний, но и обеспечить скрининг потенциальных орфанных лекарств. В данном обзоре будут рассмотрены некоторые орфанные заболевания нервной системы, их модели на зебрадании и перспективы дальнейших исследований в этой области.

НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Болезнь Гентингтона

Болезнь Гентингтона — это редкое (4–10 случаев на 100 000 человек), неизлечимое нейродегенеративное заболевание, возникающее в результате мутаций гена *HTT*, кодирующего белок гентингтин [29]. Эти мутации приводят к увеличению количества CAG повторов в гене и, как следствие, увеличению длины полиглутаминового тракта в составе белка. Мутантный белок имеет тенденцию образовывать токсичные агрегаты в головном мозге, что приводит к нарушению белкового гомеостаза,

митохондриальной дисфункции и смерти клеток. Наиболее подвержен атрофическим изменениям стриатум, в котором располагаются шиповидные ГАМК-эргические проекционные нейроны. Также предполагается, что часть из симптомов заболевания может быть обусловлена нарушением физиологической функции белка гентингтина, которая, впрочем, не до конца ясна [30].

Гомолог человеческого гена *HTT*, присутствующий в геноме зебрадании (*htt*), кодирует белок на 70 % идентичный человеческому [31]. Интересно, что в составе полиглутаминового тракта гентингтина зебрадании имеется всего 4 глутамина (в сравнении с 6–35 у человека), что делает невозможной его спонтанную агрегацию. Первые попытки моделирования симптомов болезни Гентингтона на зебрадании были связаны с «выключением» гена гентингтина за счет морфолиновых олигонуклеотидов (МО) — так называемый МО-нокаун — с целью выяснить, как отсутствие функционального белка повлияет на организм животного. Такие рыбы демонстрируют целый ряд морфологических изменений, в том числе некроз клеток мозга и микроцефалию [32]. Также наблюдается снижение содержания нейротрофического фактора мозга (BDNF) и нарушение использования организмом железа [33, 32]. Так как похожие изменения наблюдаются у пациентов с болезнью Гентингтона, эти данные свидетельствуют в пользу каузальной роли дефицита нормального гентингтина в патогенезе. По всей видимости, гентингтин играет важную роль в раннем эмбриональном развитии нервной системы зебрадании, так как выключение его гена приводит к нарушению формирования некоторых отделов головного мозга, в том числе конечного мозга [34]. Введение в эмбрионы зебрадании экзогенного BDNF частично облегчает наблюдаемые изменения, что указывает на роль данного нейротрофина как важного модулятора эффектов дефицита гентингтина [34].

Еще больше возможностей для моделирования болезни Гентингтона на зебрадании открывает создание мутантных линий, экспрессирующих человеческий гентингтин с полиглутаминовым трактом различной длины. Так же как у людей, мутантный белок в клетках зебрадании имеет тенденцию к неправильной укладке, олигомеризации и образованию нерастворимых агрегатов, что приводит к выраженным морфологическим нарушениям; при этом тяжесть наблюдаемых у мутантных зебраданий фенотипов прямо коррелирует с количеством глутаминовых остатков в поли-Q-тракте белка [34, 35]. Важным открытием стало то, что клеточная смерть наблюдается, главным образом, в отсутствие нерастворимых накоплений гентингтина, что

указывает на то, что реальной токсичностью могут обладать именно растворимые олигомеры [35]. Использование зебраданио в качестве модельного организма позволяет наблюдать накопление агрегатов гентингина *in vivo* с возможностью поиска новых терапевтических мишеней. Например, показано, что повышенная экспрессия белка chip (C-terminal Hsp70-interacting protein) совместно с мутантным гентингином значительно снижает агрегацию белка и облегчает наблюдаемый у зебраданио патологический фенотип [36]. Также удалось обнаружить несколько перспективных соединений (усилители аутофагии), способных ингибировать агрегацию химерного белка гентингин-GFP в телах зебраданио [37]. Интересно, что мутантный белок гентингин с отсутствующими 17 аминокислотами на N-конце обладает специфической токсичностью именно для нервных клеток зебраданио [38], так как мутантные рыбы, экспрессирующие этот белок, демонстрируют явные признаки нейродегенеративных процессов, а также нарушения произвольных движений.

Понтоцеребеллярные гипоплазии

Понтоцеребеллярная гипоплазия — это группа крайне редких и плохо изученных нейродегенеративных заболеваний, приводящих к смерти в раннем детском возрасте [39]. Причинами их возникновения являются мутации в генах, продукты которых участвуют, главным образом, в процессинге РНК. К симптомам понтоцеребеллярной гипоплазии относят отставание в развитии, отсутствие развитых психомоторных навыков, а также атрофию таких важных структур мозга, как мост и мозжечок.

Ген *TSEN54* кодирует белок, входящий в состав комплекса TSEN, ответственного за процессинг пре-тРНК. Подавление экспрессии гомологичного гена MO на раннем эмбриональном этапе развития зебраданио приводит к нарушению развития, нейроанатомическим дефектам заднего и среднего мозга, а также к увеличению маркеров клеточной смерти в головном мозге [40]. Интересно, что введение экзогенной мРНК, кодирующей нормальный человеческий белок TSEN54, частично восстанавливает патологический фенотип, что указывает на, по крайней мере, частичное функциональное сходство двух белков.

Подобные результаты были также получены в экспериментах с мутантными зебраданио по гену, гомологичному *CLPI* (еще один компонент комплекса TSEN) [41]. Такие рыбы демонстрируют целый ряд дефектов развития, включая искривленное тело, маленькую голову и глаза, а также маркеры нейродегенеративных процессов в заднем и среднем мозге. Кроме того, показаны дегенеративные процессы

в моторных нейронах спинного мозга. В целом, перечисленные изменения напоминают таковые, наблюдаемые в других моделях понтоцеребеллярной гиперплазии, а также у пациентов в клинике. Показательно, что инъекция нормальной мРНК человеческого *CLPI* значительно улучшает наблюдаемый фенотип, в то время как введение мутантной формы — нет. Интересно, что подавление экспрессии белка p53 у мутантных зебраданио приводит к частичному улучшению фенотипа, что может указывать на роль p53 в формировании патологического фенотипа [41]. Помимо комплекса TSEN, понтоцеребеллярная гипоплазия может также возникать в результате мутаций в генах компонентов экзосомальных комплексов. Как нокдауны [42, 43, 41], так и нокауты [44] зебраданио по генам компонентов экзосом *exosc3*, *exosc8*, и *exosc9* обладают похожим фенотипом, выражающимся в дефектах развития и поражении структур, гомологичных мозжечку, а также спинного мозга. Отмечается и увеличение экспрессии белка p53 в данной модели, что еще раз указывает на его роль в развитии заболевания [44]. В целом, генетические модели понтоцеребеллярной гипоплазии на зебраданио оказались способны достаточно аккуратно моделировать многие из симптомов заболевания, а также пролили свет на некоторые из его молекулярных аспектов.

Нейрональный цероидный липофусциноз

К этой группе относят редкие, генетически разнородные неизлечимые болезни лизосомного накопления, общим патогенным фактором которых является аккумуляция в тканях тела липопигмента липофусцина, состоящего из поперечно-связанных макромолекул [45]. Характерной особенностью этих орфанных болезней является тяжелая нейродегенерация и сопутствующие симптомы, в том числе умственная отсталость и деменция, а также смерть в раннем детском возрасте. На данный момент идентифицировано более десятка генов, мутации в которых приводят к развитию нейронального цероидного липофусциноза (НЦЛ) [46]. Разработка генетических моделей на зебраданио, в дополнение к известным моделям на грызунах, способствует изучению этиологии нейродегенеративных процессов при конкретных мутациях, а также поиску потенциальных терапевтических мишеней. Например, существует несколько моделей болезни НЦЛ2 (один из вариантов нейронального цероидного липофусциноза) на зебраданио, основанных на частичном или полном подавлении активности гена трипептидил пептидазы 1. Интересно, что в то время, как у больных НЦЛ2 первые симптомы обычно проявляются по истечении первых двух лет жизни

ни, зебраданию имеют четко выраженный фенотип (уменьшенный мозг и глаза, искривленное тело) уже через два дня после оплодотворения [47].

Патологические симптомы НЦЛ в модели зебраданию в общих чертах напоминают таковые у больных людей: нарушение локомоции, судорогоподобное поведение, гибель клеток ЦНС, астроцитоз, снижение миелинизации, увеличенный размер лизосом и судороги [47]. Это позволяет использовать данный поведенческий маркер для скрининга лекарственных препаратов в моделях НЦЛ2 и подобных заболеваний. Валидность данного подхода продемонстрирована в опытах, где показана возможность модуляции судорогоподобного поведения зебраданию вальпроатом — известным противосудорожным препаратом [48] (вальпроат также значительно увеличивает продолжительность жизни данных мутантных рыб).

Другим вариантом НЦЛ, успешно смоделированным на зебраданию, является болезнь Баттена (НЦЛ3). Данное заболевание обусловлено мутациями в гене *CLN3*, кодирующем лизосомальный белок баттенин. Подавление экспрессии гомологичного гена зебраданию (МО-нокдаун) приводит к развитию симптомов, сходных с клинической картиной болезни Баттена: нарушение моторной функции, судороги, смерть нервных клеток, ретинопатия, аксонопатия и т. д. [49]. Модель на зебраданию также отражает отличительную черту болезни — накопление в лизосомах с-субъединицы АТФ-синтазы. Как и в случае с НЦЛ2, симптомы НЦЛ3 в модели зебраданию начали проявляться уже в первые дни после оплодотворения. Таким образом, мутантные зебраданию показывают исключительную способность моделировать ключевые симптомы НЦЛ, не уступая аналогичным моделям на грызунах. Более того, наличие выраженного патологического фенотипа вместе с возможностью использования больших выборок животных открывает перспективу для проведения на зебраданию масштабных доклинических испытаний потенциальных лекарственных препаратов для терапии данных орфанных заболеваний мозга.

Болезнь Ниманна-Пика типа С

Болезнь Ниманна-Пика типа С — еще одна лизосомная патология, возникающая в результате мутаций в генах *NPC1* и *NPC2*, которые кодируют белки, участвующие в транспорте холестерина [50]. Нарушение их функции в результате мутаций приводит к накоплению холестерина и некоторых других липидов внутри лизосом, следствием чего является стремительно прогрессирующая нейродегенерация. Помимо ЦНС, страдают также и периферические органы, такие как печень и селезенка. Смерть,

как правило, наступает в детском возрасте. Как и в случае других болезней лизосомного накопления, конкретные механизмы смерти нейронов не изучены [51]. В последнее время зебраданию становится популярным модельным организмом для изучения болезни Ниманна-Пика типа С. Так, описано несколько моделей, основанных на МО-нокдауне/CRISPR-Cas9-нокауте гомологов *NPC1* и *NPC2* генов у зебраданию [52, 53, 54, 55, 56, 51, 57]. Помимо внутриклеточного накопления холестерина, увеличения размеров печени и селезенки, данным моделям удалось повторить характерные для патологии неврологические проявления: нарушение координации движений, смерть нервных клеток, изменение формы головы и размеров мозга [53, 58, 57]. Интересным наблюдением является селективная смерть клеток Пуркинье мозжечка — феномен, описанный также в модели на грызунах и у больных людей [57, 58]. Хотя почти все *npc*-/- нокауты умерли в течение первого месяца, продолжительность жизни некоторых особей достигала полугода. Этот факт представляет определенный интерес ввиду наличия клинических данных о единичных случаях пациентов, доживших до 30–40 лет с диагностированной болезнью Ниманна-Пика типа С [53].

ЭПИЛЕПСИЯ

Эпилепсия является тяжелым, широко распространенным неврологическим расстройством, характеризующимся рецидивирующей аномальной синхронной активностью в головном мозге, непроизвольными движениями или судорогами [59]. Эпилепсия является расстройством спектра с разнообразной этиологией, включающей как генетические, так и приобретенные факторы. Модели фармацевтической эпилепсии на животных хорошо проверены, но судороги в них вызываются химически или электрически в неповрежденном мозге и не имитируют аспекты многих редких синдромов эпилепсии человека, имеющих генетическое происхождение [60].

Генетические модели эпилепсии на зебраданию могут быть особенно полезны для исследования патогенеза орфанных видов эпилепсии и поиска новых эффективных препаратов (см. ниже). Фармакологические модели эпилепсии на зебраданию представлены анализом ряда поведенческих и физиологических ответов у рыб, вызванных введением конвульсантов. Подобные модели отражают общие для большинства типов эпилепсии механизмы и служат для скрининга и идентификации соединений, имеющих потенциальную противосудорожную активность.

Пентилентетразол (коразол) — конвульсант, вмешивающийся в ГАМК-эргическую нейротрансмиссию и вызывающий дисбаланс между процессами возбуждения и торможения [61]. Он активно использовался в моделях на грызунах и приводил к возникновению характерных приступов [62], которые у зебраданио представлены резкими изменениями локомоторной активности (от рывков до оцепенения) [63], коррелирующими с изменениями электрической активности мозга, фиксируемыми на ЭЭГ [63]. Модель показывает хорошую чувствительность к введению антиконвульсантов, таких как вальпроевая кислота и диазепам [64, 65]. Существуют также другие модели, которые используют метаболизм ГАМК в качестве механизма индуцирования эпилептических эффектов, например, модель с введением аллилглицина [66] и этилкетопентеноата [67], однако, они менее популярны в использовании.

Каиновая кислота — популярный конвульсант в моделях на грызунах, который является агонистом глутаматергических рецепторов, вызывая эксайтотоксичность и гибель нейронов [68]. Она вызывает как острые судороги, так и повторяющиеся припадки при внутримозговых инъекциях [60], однако, зебраданио обнаруживают высокую зависимость эффектов от времени воздействия [69]: наличие только определенных временных окон, в которые можно наблюдать судороги, делает данную модель неудобной для высокопроизводительного скрининга. Другие конвульсанты с различными механизмами действия, такие как кофеин [70], стрихнин [71], гинкготоксин [72], пикротоксин [70] и пилокарпин [73], показывают судорожные эффекты при введении, однако, в целом, являются недостаточно изученными и требуют дальнейших исследований поведенческих и нейрохимических эффектов, а также реакций на антиконвульсанты различного действия. Хотя модели фармакогенной эпилепсии на животных хорошо проверены, судороги в них вызываются химически или электрически в неповрежденном мозге и не имитируют аспекты многих редких синдромов эпилепсии человека, имеющих генетическое происхождение [60], поэтому генетические модели орфанных видов эпилепсии на зебраданио могут быть особенно полезны для исследования патогенеза и поиска новых эффективных препаратов.

Синдром Драве — редкая эпилептическая энцефалопатия младенческого возраста, в более чем 80 % случаев обусловленная мутациями в гене *SCN1A*, кодирующем α -субъединицу потенциал-зависимого натриевого канала NaV1.1. У зебраданио данный ген кодируется двумя гомологичными генами *scn1laa* и *scn1lab*, последний из которых имеет

77 % идентичность с человеческим геном *SCN1A* [74]. Гомозиготные мутантные личинки *Didys552*, жизнеспособные до 12 дней после оплодотворения (дпо), демонстрируют аномальное плавание и гиперактивность, сопровождающиеся спонтанным судорожным поведением, начиная с 4 дпо, а также темную пигментацию. Записи ЭЭГ показывают спонтанные эпилептиформные события в мозге рыб уже на 3 дпо [75].

EAST-синдром включает в себя эпилепсию, атаксию и связан с мутациями в гене *KCNJ10*, который кодирует инвертирующий калиевый канал Kir4.1 [76]. Нокдаун *kcnj10a* уже на 30 час после оплодотворения (чпо) приводит к дефектам движения в виде спонтанных сокращений тела. В возрасте 5 дпо у личинок наблюдается атаксия, аберрантные движения челюсти, глаз и плавников и пароксизмальная локомоторная активность [77]. На ЭЭГ морфанты *kcnj10a* на 5 дпо также демонстрировали пароксизмальные события [78].

Доброкачественные семейные неонатальные судороги — заболевание, проявляющееся в течение первых дней жизни в виде тонико-клонических припадков и связанное с мутациями в генах *KCNQ2* и *KCNQ3*, кодирующих субъединицы потенциал-зависимого калиевого канала Kv7. Функциональный нокдаун *kcnq3* в личинках 3–5 дпо воспроизводит эпилептический фенотип с эпилептиформными разрядами примерно у 70 % морфантов [79].

Младенческая эпилептическая энцефалопатия связана с мутациями в гене синтаксин-связывающего белка *STXBPI* [80]. Последовательности *stxbpla* и *stxbplb* зебраданио имеют 87,2 % и 78,5 % идентичности с последовательностью *STXBPI* человека, соответственно [81]. Особи двух мутантных линий *stxbpla*^{-/-} и *stxbplb*^{-/-} на 5 дпо имеют гиперпигментацию головы и туловища, у мутантов *stxbpla*^{-/-} наблюдаются морфологические дефекты развития. Выявлены тяжелые и спонтанные эпилептические припадки у мутантных личинок *stxbplb*^{-/-}. Мутанты *stxbpla*^{-/-} также демонстрируют преждевременную смерть, что соответствует фенотипу мутантных мышей *Stxbpl*^{-/-} [82].

Неспецифическая эпилептическая энцефалопатия раннего начала представляет собой редкий синдром детской эпилепсии, связанный с мутациями в гене *CACNA1A*, который кодирует $\alpha 1$ субъединицу P/Q кальциевых каналов [83]. У зебраданио *cacnala* дуплицирован и имеет 72,01 % (*cacnala*^a) и 71,28 % (*cacnala*^b) гомологии с человеческим *CACNA1A*. Более чем 90-процентный нокдаун паралога *cacnala*^a вызывает эпилептический фенотип как на поведенческом уровне, так и на уровне электрофизиологической активности.

В патогенез **миоклонической астатической эпилепсии** вовлечен ген, напрямую не связанный с ионной проводимостью или синаптической передачей, — хромодоменный хеликазный ДНК-связывающий белок (CHD2). Белок *chd2* зебраданию имеет около 70 % идентичности с белком CHD2 человека. Начиная с 2 дпо у морфантов с нокдауном *chd2* наблюдались отек перикарда, микроцефалия, искривление тела, отсутствие плавательного пузыря и замедленный рост. На 4 дпо также наблюдались поведенческие аномалии, свидетельствующие об эпилептических припадках, такие как всплески активности, подергивание грудных плавников и челюстей, а также дрожь всего тела [84].

Аутосомно-доминантная парциальная эпилепсия со слуховыми особенностями — редкий эпилептический синдром, за возникновение которого отвечают мутации гена *LGII* [85]. У зебраданию гены *lgil1* и *lgilb* имеют ту же структуру, что и ген *LGII* млекопитающих [86]. Нокдаун *lgil1* вызывает аномалии развития, такие как уменьшение размеров мозга и глаз с повышенным апоптозом, отек сердца и аномалии хвоста [87]. Личинки демонстрируют эпилептоподобное поведение (гиперактивность, характеризующаяся плаванием по спирали и миоклоническими подергиваниями). Снижение уровня *lgilb* приводит к тяжелым и длительным аномалиям развития — гидроцефалии, порокам развития глаз и мозга, отеку сердца и искривлению тела, но без явного эпилептического фенотипа [88].

Семейная фокальная эпилепсия с переменными очагами — заболевание, обусловленное мутацией в *DEPDC5* [89]. У зебраданию существует только один ортолог *DEPDC5*, имеющий 75 % аминокислотной идентичности с геном человека. Было обнаружено, что потеря функции *depdc5* приводит к двигательной гиперактивности эмбрионов уже в 17 чпо (всплески хвостом, повторяющаяся дрожь) [90]. На 48 дпо у морфантов *depdc5* наблюдалась абберрантная модель локомоции.

С патогенезом **пиридоксин-зависимой эпилепсии** связаны два гена — *ALDH7A1* и *PLPBP*. Для мутантных *aldh7a1*-нокаутных линий зебраданию характерно искривление оси тела, гиперактивное поведение с плаванием кругами и конвульсии, смерть происходит в возрасте 14 дпо. На ЭЭГ изменения в поведении сопровождаются высокоамплитудными иктактными и низкоамплитудными межиктактными разрядами [91]. Мутанты зебраданию *plpbp*-/- демонстрируют спонтанные судороги с 10 дпо и погибают к 16 дпо [92]. Хроническое лечение пиридоксином значительно увеличило продолжительность их жизни, снизило гиперлокомоцию и уменьшило количество эпилептиформных

событий. Кроме того, анализ метаболитов в мозге мутантов *plpbp*-/- 10 дпо выявил нарушение уровня ГАМК, катехоламинов и аминокислот, что свидетельствует о дисфункции PLP-зависимых ферментативных путей.

В целом, генетические модели редких типов эпилепсий у зебраданию достаточно достоверно воспроизводят основные фенотипы, характерные для данных заболеваний, что делает эти модели валидным инструментом для изучения как патогенеза заболеваний, так и для поиска новых эффективных противосудорожных препаратов.

ЭНЦЕФАЛИТЫ

Аутоиммунные энцефалиты

N-метил-D-аспартатные рецепторы (NMDAR) являются инотропными рецепторами глутамата, и их активация играет ключевую роль в синаптической пластичности. Анти-NMDAR энцефалит диагностируется у пациентов всех возрастов, но чаще у молодых женщин и детей. Заболевание обычно начинается с острого нарушения поведения, психоза, кататонии, что впоследствии приводит к развитию судорог, нарушению памяти, дискинезии, нарушению речи, вегетативным и дыхательным расстройствам [93]. После связывания антител происходит снижение плотности NMDAR в постсинаптической мембране нейрона вследствие интернализации и деградации рецепторов, сшитых с антителами. Снижение NMDAR может теоретически привести к избыточному высвобождению глутамата в префронтальных и подкорковых структурах, что способствует развитию ряда клинических симптомов. Существует очень высокое сходство (~ 90 %) между субъединицей NMDAR человека и зебраданию, поражаемой антителами, что делает зебраданию подходящей моделью для оценки эффектов анти-NMDAR антител.

Так, при введении цереброспинальной жидкости больных анти-NMDAR энцефалитом у рыб наблюдается снижение судорожного порога и дефицит памяти. Модель зебраданию последовательно повторяет симптомы, наблюдаемые у пациентов с анти-NMDAR энцефалитом, и может стать надежной, быстрой и экономически эффективной платформой для исследования новых терапевтических стратегий против энцефалита анти-NMDAR. Еще одним интересным примером аутоиммунных энцефалитов является энцефалит, вызванный VGKC-комплексом/LGI1-антителами. Это очень редкое заболевание, связанное с аутоантителами против синаптических структур нейронов, где антитела нацелены на клеточную поверхность или синаптические бел-

ки [94]. Симптомы аутоиммунного синаптического энцефалита включают судороги, нарушения памяти, аномальное поведение, снижение сознания, бессонницу, фациобранхиальные дистонические судороги и амнезию [94]. LGI1 и CASPR2 — белки, ассоциированные с комплексом потенциал-зависимых калиевых каналов (VGKC). Белки LGI1 (богатый лейцином инактивируемый глиомой протеин 1) и CASPR2 (связанный с контактином протеин 2) — компоненты комплекса потенциал-зависимых калиевых каналов (VGKC). Большая часть анти-VGKC антител, которые выявляют методом иммунопреципитации, нацелены не собственно на калиевые каналы, а на ко-преципитирующие с ними белки LGI1 и CASPR2 [95]. LGI1 — нейрональный секреторируемый белок, участвующий в организации транссинаптических белковых комплексов. Аутоиммунный энцефалит, ассоциированный с антителами к LGI1, представлен лимбическим энцефалитом с парциальными эпилептическими приступами, психопатологическим синдромом и гипонатриемией. У зебраданио, лишенных экспрессии LGI1, наблюдалось развитие судорогоподобного поведения, подтверждая роль данного белка в патогенезе [95].

Вирусные энцефалиты

Зебраданио быстро набирает популярность в качестве модели различных инфекционных заболеваний [96]. Кинетику инфекции, такую как экспрессия вирусных генов, и вирусную нагрузку можно измерить у зебраданио и других животных моделей вирусных инфекций и сравнить с вирусными инфекциями человека. Количество вирусного белка может быть определено с помощью Вестерн-блоттинга, а локализация — с помощью иммуногистохимии. Существует множество антител для выявления вирусных белков человека методами иммуногистохимии. Однако именно уникальная возможность визуализировать кинетику инфекции *in vivo* с помощью флуоресцентных вирусов человека отличает зебраданио от других животных моделей инфекционных заболеваний [96]. Такая уникальность зебраданио делает ее хорошей моделью для исследований вирусных энцефалитов. Наиболее редкими являются вирусные энцефалиты коры головного мозга, но при этом они являются потенциально опасными. Их могут вызывать вирус герпеса, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ, вызывает двустороннее диффузное изменение белого вещества), неполиомиелитные энтеровирусы (являются причиной менингита и у 3 % — энцефалита) и арбовирусы (переносятся членистоногими и являются основной причиной энцефалита во всем мире).

Наибольшую популярность получило моделирование на зебраданио инфекций, вызванных вирусом герпеса [96]. Современная модель данного возбудителя предполагает, что проникновение и распространение вируса представляет собой динамический многоступенчатый процесс, который начинается с первоначального связывания вируса с клеткой. В эмбрионы зебраданио на стадии 1–4 клеток добавляют морфолиновые олигонуклеотиды для подавления экспрессии гена 3-OST, этот ген кодирует фермент 3-OST сульфотрансферазу, который необходим для модификации вируса и дальнейшего его слияния с клеткой. При нокдауне гена 3-OST вирус герпеса не заражал эмбрионы зебраданио. Найдено семь генов, два из которых являются высокоомологичными с человеческими, что позволяет использовать зебраданио как высокоэффективную модель для изучения работы фермента и его возможной роли в терапии и развития герпеса. Это также важно в изучении энцефалита, вызванного вирусом герпеса, так как оба гена, гомологичные человеческим (3-OST-3X и 3-OST-3Z), обнаружены в структурах, отвечающих за развитие ЦНС. Герпетический энцефалит проявляется как общемозговой, так и очаговой неврологической симптоматикой. Его типичными симптомами являются лихорадка, головная боль, нарушения поведения, дисфазия, атаксия [97].

НАРУШЕНИЯ РАЗВИТИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Термином «нарушение развития нервной системы» (NRPC) называют широкую и клинически гетерогенную группу заболеваний [98], которая характеризуется отклонениями в поведении, сознании, памяти, общении и/или двигательных функциях [99]. К ним относятся такие распространенные заболевания, как синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) и расстройства аутистического спектра. В основе NRPC лежат мультигенные нарушения [100], однако, не менее важен вклад эпигенетических факторов [101]. На клеточном уровне причиной NRPC могут являться дефекты в развитии и функционировании интернейронов, ответственных за образование тормозных путей в мозге [102]. Орфанными NRPC являются синдром хрупкой X-хромосомы, синдром Ретта, синдром Туретта, синдром Айкарди, синдром Айкарди-Гутьереса и ряд других заболеваний.

В связи с редкостью данных заболеваний и, следовательно, недостатком клинических данных, их моделирование на животных становится особо актуальным. Долгое время моделирование NRPC

проводили на мышах, однако в последние годы наблюдается экспоненциальное повышение интереса к моделированию НРНС на зебраданио [99]. Наиболее часто для моделирования НРНС на зебраданио используются МО [99], вследствие их низкой стоимости, простоты в использовании и недостатка методов быстрой модификации генов. Поэтому важно также моделировать НРНС путем генных модификаций (например, с помощью технологии CRISPR/Cas9) или проводить сравнение фенотипических проявлений у моделей разных типов [103]. На сегодня уже существуют модели некоторых орфанных НРНС на зебраданио.

Синдром хрупкой X-хромосомы — X-сцепленное заболевание, которое является довольно частой причиной наследственной задержки умственного развития [104]. Встречается у 1 на 7000 мужчин и 11 000 женщин [105]. Основной причиной развития синдрома является недостаток или отсутствие белка FMRP (Fragile X Mental Retardation Protein) [106]. В большинстве случаев заболевание связано с распространением тринуклеотидных повторов CGC в промоторной области FMR1, расположенной в локусе Xq27.3, что приводит к метилированию и, как следствие, подавлению транскрипции и дефициту FMRP. Белок FMRP зебраданио на 74 % идентичен человеческому [107]. Это позволяет моделировать синдром ломкой X-хромосомы путем нокаута гена FMR1X, кодирующего данный белок, при помощи МО [108]. На данной модели было показано наличие анксиолитического эффекта в виде более активного исследовательского поведения, нарушения обучения избеганию и развития депрессивного поведения в сравнении с зебраданио дикого типа [108, 109]. Также на зебраданио была разработана модель с нокаутом в том же гене по технологии CRISPR/Cas9. Были выявлены значимые дефекты в поведении, памяти и развитии костей черепа аналогичные тем, что наблюдаются у людей с синдромом хрупкой X-хромосомы. В целом, фенотипические проявления у представленных моделей соответствуют клиническим наблюдениям, что позволяет подробнее изучить механизмы возникновения НРНС и их течение.

Синдром Айкарди-Гутьереса (САГ) — наследственная интерферопатия, проявляющаяся ранней энцефалопатией, которая зачастую приводит к инвалидности. Обычно имеет подострое начало, характеризующееся нервозностью, асептической лихорадкой, замедлением роста головы и высоким уровнем интерферона- α в цереброспинальной жидкости [110]. Механизм развития данного синдрома связан с мутациями в генах *TREX1*, *RNASEH2A*, *RNASEH2B*, *RNASEH2C*, *SAMHD1*, *ADAR* и *IFIH1*

[111]. Для моделирования САГ на зебраданио используется нокаут гена *SAMHD1* (sterile alpha motif and HD-domain containing protein), который является фактором рестрикции ВИЧ-1 и участвует в репарации ДНК [112, 113]. При снижении его активности или концентрации в цитоплазме происходит накопление ДНК, полученных путем обратной транскрипции эндогенных элементов ретровирусов, что приводит к увеличению продукции интерферонов. При моделировании САГ на зебраданио получены кровоизлияния в мозг и активация врожденного иммунного ответа (в частности, увеличение синтеза интерферона), что характерно для клинического течения данной орфанной болезни мозга у людей [112].

Синдром Ретта — заболевание, характеризующееся главным образом задержкой умственного и моторного развития, а также потерей приобретенных вербальных навыков. Встречается с частотой 1:10 000 [114], преимущественно поражая женщин [115]. Для моделирования синдрома Ретта используют зебраданио с мутацией гена MECP2 (methyl-CpG binding protein), нарушающей его синтез [114]. Функции данного белка до конца не ясны, однако, известно, что он может выступать в качестве репрессора или активатора транскрипции путем метилирования [116] и модулировать альтернативный сплайсинг РНК [117]. У мутантных зебраданио развиваются сенсорные и тигмотаксические реакции, а также двигательное поведение, характерные для течения заболевания у человека. Кроме того, обнаружено снижение экспрессии белка ACTC1A, представленного в кардиомиоцитах (что может объяснить бивентрикулярную дисфункцию, иногда наблюдающуюся у пациентов с синдромом Ретта) [118]. Большая часть моделей направлена на отключение или снижение экспрессии одного конкретного гена, тогда как механизм развития НРНС не ограничивается этим. Несмотря на это, фенотипические проявления у представленных моделей в целом соответствуют клиническим наблюдениям, что позволяет подробнее изучить механизмы возникновения НРНС и их течение.

ДИСКУССИЯ

Почти 85 % генов, ассоциированных с заболеваниями у человека, имеют свои гомологи в геноме зебраданио, что позволяет говорить о фундаментальном сходстве биохимических, физиологических и молекулярных процессов в норме и патологии [119]. Наблюдаемые патологические фенотипы генно-модифицированных зебраданио также имеют сходство с клинической картиной заболеваний человека и моделями грызунов. Некоторые аспекты патологии

у зебраданио представляют собой сжатый по времени аналог происходящих в организме человека процессов. Однако по-прежнему неизвестно, насколько точно изменения, возникшие в первые дни развития мальков зебраданио, отражают процессы хронических заболеваний в организме человека.

Зебраданио также обладают рядом эволюционных отличий от человека, как, например, отсутствие постоянной температуры тела (холоднокровность). Кроме того, оптимальный температурный диапазон содержания зебраданио — 26–28 °C, и поэтому белки гуманизированных зебраданио могут некорректно работать в нестандартных условиях (при более низких температурах). Частично эта проблема решается увеличением температуры среды, в которой развиваются эмбрионы зебраданио, до 33 °C, что, однако, все еще остается ниже оптимальной для белков человека температуры. В то же время практика подтверждает высокую валидность трансгенных моделей зебраданио, что говорит об отсутствии выраженных нарушений функций белков человека *in vivo* при данных температурах, как, например, в модели болезни Гентингтона.

Существует также перспектива использования зебраданио в качестве так называемых аватаров — для оценки потенциальной эффективности препаратов у конкретного пациента. В онкологии подобные организмы называются ксенографами, и изначально в этом качестве использовали мышей, но в международной практике уже существуют успешные случаи использования зебраданио в подборе терапии при лечении лимфатической аномалии (лимфангиоматоза) [121] и некоторых других форм онкологии [122]. Использование в качестве аватаров зебраданио, по сравнению с мышами, дает преимущество в скорости развития патологических процессов. Выбор в пользу зебраданио также соответствует концепции 3R (replacement, reduction, refinement) гуманного экспериментирования, снижая этическую нагрузку на исследование в связи с относительной простотой устройства нервной системы зебраданио.

Для подбора терапии пациентам, страдающим от орфанных заболеваний нервной системы, вполне можно использовать подобный подход, особенно потому, что каждый пациент с редким заболеванием — уникален и предсказать течение его заболевания, подобрать подходящую терапию затруднительно, ввиду отсутствия обширных статистических данных. Персонализированный подбор препаратов на трансгенных персонализированных моделях в доклинических исследованиях поможет добиться существенного улучшения качества и продолжительности жизни таких пациентов [123, 124].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Зебраданио — перспективный организм для моделирования редких (орфанных) болезней ЦНС: нейродегенеративных заболеваний, редких форм эпилепсии, аутоиммунных и вирусных энцефалитов. Модели орфанных заболеваний на зебраданио вызывают фенотип, напоминающий течение заболевания у пациентов, а также демонстрируют выраженный терапевтический ответ на препараты, уже применяющиеся в клинической практике. Использование мутантных зебраданио позволит гораздо быстрее и с меньшими затратами находить новые препараты для лечения орфанных заболеваний и поможет приблизиться к лучшему пониманию патофизиологии редких заболеваний.

Зебраданио — перспективный организм для моделирования редких энцефалитов. Субъединицы глутаматных рецепторов зебраданио настолько гомологичны человеческим, что моделирование патологии возможно путем введения цереброспинальной жидкости больного человека. Некоторые вирусы, способные вызывать энцефалит у человека, могут заражать мальков зебраданио, что позволяет моделировать эту патологию на данном организме. В то же время большая часть орфанных заболеваний имеет генетическую основу, поэтому для моделирования патологических процессов на зебраданио основной методикой является нарушение нормальной функции конкретных генов. В некоторых ситуациях, например, при болезни Гентингтона, где белок человека имеет характерную полиглутаматную последовательность, отсутствующую у зебраданио, появляются трансгенные модели. Наконец, почти все существующие модели зебраданио концентрируются на изменении одного гена, хотя среди редких заболеваний есть и такие, которые вызываются сочетаниями генов, что также важно учитывать при трансляции текущих и будущих экспериментов на рыбах в клинические условия.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Финансирование / Funding

Исследование было поддержано Министерством науки и высшего образования РФ (Соглашение № 075-15-2020-901). / The study was supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Agreement No. 075-15-2020-901).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Food and Drug Administration (FDA). Public Law 97-414. Orphan Drug Act. 1983; 2049–2066.
2. Orphanet. <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php>.
3. Brewer GJ. Drug development for orphan diseases in the context of personalized medicine. *Transl. Res.* 2009;154:314–32.
4. Joppi R, Bertele V, Garattini S. Orphan drugs, orphan diseases. The first decade of orphan drug legislation in the EU. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2013;69: 1009–1024.
5. Федеральный закон № 323-ФЗ от 21 ноября 2011 года «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». Ст. 44.
6. Перечень редких (орфанных) заболеваний. <https://minzdrav.gov.ru/documents/9641-perechen-redkih-orfannyh-zabolevaniy>.
7. Распространенность психических расстройств (%) — Европейский портал информации здравоохранения. https://gateway.euro.who.int/ru/indicators/hfa_391-2410-prevalence-of-mental-disorders/visualizations/#id=19322&tab=table.
8. Genetic and Rare Diseases Information Center (GARD) — an NCATS Program | Providing information about rare or genetic diseases. <https://rarediseases.info.nih.gov/>.
9. Behavioral and mental disorders | Genetic and Rare Diseases Information Center (GARD) — an NCATS Program. <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/diseases-by-category/3/behavioral-and-mental-disorders>.
10. Bergink V. The prevalence of rare diseases in psychiatry. *The Lancet Psychiatry* 2018;5:693–694.
11. Barbazuk WB, et al. The syntenic relationship of the zebrafish and human genomes. *Genome Res.* 2000;10:1351–1358.
12. Dahlbom SJ, Backström T, Lundstedt-Enkel K, Winberg S. Aggression and monoamines: Effects of sex and social rank in zebrafish (*Danio rerio*). *Behav. Brain Res.* 2012;228:333–338.
13. Fontana BD, Mezzomo NJ, Kalueff AV, Rosemberg DB. The developing utility of zebrafish models of neurological and neuropsychiatric disorders: A critical review. *Exp. Neurol.* 2018; 299:157–171.
14. Goldsmith P. Zebrafish as a pharmacological tool: the how, why and when. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2004;4:504–512.
15. Галстян Д.С., Косицын Ю.М., Ильин Н.П., Неруш М.О., Хайбаев А.Ш. Острые поведенческие эффекты целебрекса у взрослых зебраданио. *Фундаментальная наука и клиническая медицина.* 2021;24:818–819.
16. Burton DF, et al. Pharmacological activation of the Sonic hedgehog pathway with a Smoothed small molecule agonist ameliorates the severity of alcohol-induced morphological and behavioral birth defects in a zebrafish model of fetal alcohol spectrum disorder. *J. Neurosci. Res.* 2022. DOI:10.1002/JNR.25008.
17. Klee EW, Ebbert JO, Schneider H, Hurt RD, Ekker SC. Zebrafish for the Study of the Biological Effects of Nicotine. *Nicotine Tob. Res.* 2011;13, 301–312.
18. Zon LI, Peterson RT. In vivo drug discovery in the zebrafish. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2005;4:35–44.
19. Dinday MT, Baraban SC. Large-Scale Phenotype-Based Antiepileptic Drug Screening in a Zebrafish Model of Dravet Syndrome. *eNeuro.* 2, 2015.
20. de Abreu MS, et al. Emotional behavior in aquatic organisms? Lessons from crayfish and zebrafish. *J. Neurosci. Res.* 2020;98:764–779.
21. Prabhudesai S, et al. LRRK2 knockdown in zebrafish causes developmental defects, neuronal loss, and synuclein aggregation. *J. Neurosci. Res.* 2016; 94: 717–735.
22. Мешалкина Д.А., Казалов М.А., Кисель Э.В., Федорова Я.В. Получение линий зебраданио, нокаутных по генам транспортеров серотонина (slc6a4a и slc6a4b) с помощью направленного редактирования системами CRISPR/SpCas9 и CRISPR/LbCas12a. VII Съезд Вавиловского общества генетиков и селекционеров, посвященный 100-летию кафедры генетики СПбГУ, и ассоциированные симпозиумы. Сборник тезисов Международного конгресса. 2019:753.
23. Fonseka TM, Wen XY, Foster JA, Kennedy SH. Zebrafish models of major depressive disorders. *J. Neurosci. Res.* 2016;94:3–14.
24. de Abreu MS, et al. Zebrafish models: do we have valid paradigms for depression? *J. Pharmacol. Toxicol. Methods.* 2018;94:16–22.
25. Campbell PD, Granato M. Zebrafish as a tool to study schizophrenia-associated copy number variants. *DMM Dis. Model. Mech.* 13, 2020.
26. Demin KA, et al. Developing zebrafish experimental animal models relevant to schizophrenia. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2019;105:126–133.
27. Gawel K, Banono NS, Michalak A, Esguerra CV. A critical review of zebrafish schizophrenia models: Time for validation? *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2019;107:6–22.
28. Sager JJ, Bai Q, Burton EA. Transgenic zebrafish models of neurodegenerative diseases. DOI:10.1007/s00429-009-0237-1.
29. McColgan P, Tabrizi SJ. Huntington's disease: a clinical review. *Eur. J. Neurol.* 2018;25:24–34.
30. Walker FO. Huntington's disease. *Lancet.* 2007;369:218–228.
31. Karlovich CA, John RM, Ramirez L, Stainier DYR, Myers RM. Characterization of the Huntington's disease (HD) gene homolog in the zebrafish *Danio rerio*. *Gene.* 1998; 217:117–125.

32. Lumsden AL, Henshall TL, Dayan S, Lardelli MT, Richards RI. Huntingtin-deficient zebrafish exhibit defects in iron utilization and development. *Hum. Mol. Genet.* 2007;16:1905–1920.
33. Diekmann H, et al. Decreased BDNF levels are a major contributor to the embryonic phenotype of huntingtin knockdown zebrafish. *J. Neurosci.* 2009;29:1343–1349.
34. Henshall TL, et al. Selective neuronal requirement for huntingtin in the developing zebrafish. *Hum. Mol. Genet.* 2009;18:4830.
35. Schiffer NW, et al. Identification of anti-prion compounds as efficient inhibitors of polyglutamine protein aggregation in a zebrafish model. *J. Biol. Chem.* 2007;282:9195–9203.
36. Miller VM, et al. CHIP Suppresses Polyglutamine Aggregation and Toxicity In Vitro and In Vivo. *J. Neurosci.* 2005;25:9152.
37. Williams A, et al. Novel targets for Huntington's disease in an mTOR-independent autophagy pathway. *Nat. Chem. Biol.* 2008;4:295–305.
38. Veldman MB, et al. The N17 domain mitigates nuclear toxicity in a novel zebrafish Huntington's disease model. *Mol. Neurodegener.* 10, 2015.
39. Rudnik-Schöneborn S, Barth PG, Zerres K. Pontocerebellar hypoplasia. *Am. J. Med. Genet. Part C Semin. Med. Genet.* 2014;166:173–183.
40. Kasher PR, et al. Impairment of the tRNA-splicing endonuclease subunit 54 (tsen54) gene causes neurological abnormalities and larval death in zebrafish models of pontocerebellar hypoplasia. *Hum. Mol. Genet.* 2011;20:1574–1584.
41. Schaffer AE, et al. CLP1 founder mutation links tRNA splicing and maturation to cerebellar development and neurodegeneration. *Cell.* 2014;157:651–663.
42. Boczonadi V, et al. EXOSC8 mutations alter mRNA metabolism and cause hypomyelination with spinal muscular atrophy and cerebellar hypoplasia. *Nat. Commun.* 2014; 51 5:1–13.
43. Burns DT, et al. Variants in EXOSC9 Disrupt the RNA Exosome and Result in Cerebellar Atrophy with Spinal Motor Neuronopathy. *Am. J. Hum. Genet.* 2018;102:858–873.
44. Müller JS, et al. RNA exosome mutations in pontocerebellar hypoplasia alter ribosome biogenesis and p53 levels. *Life Sci. alliance.* 3, 2020.
45. Moreno-García A, Kun A, Calero O, Medina M, Calero M. An Overview of the Role of Lipofuscin in Age-Related Neurodegeneration. *Front. Neurosci.* 12, 2018.
46. Dragos A. Nita, Sara E. Mole, Minassian BA. Neuronal ceroid lipofuscinoses. *Epileptic Disord.* 2016;18:S73–S88.
47. Mahmood F, et al. A zebrafish model of CLN2 disease is deficient in tripeptidyl peptidase 1 and displays progressive neurodegeneration accompanied by a reduction in proliferation. *Brain* 2013;136:1488–1507.
48. Mahmood F, Zdebik A, Au A, Cooke J, Russell C. Valproic acid extends lifespan of the zebrafish model of CLN2 disease (late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis). *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 86, e4.153-e4; 2015.
49. Wager K, et al. Neurodegeneration and Epilepsy in a Zebrafish Model of CLN3 Disease (Batten Disease). *PLoS One.* 11, 2016.
50. Rosenbaum AI, Maxfield FR. Niemann-Pick type C disease: molecular mechanisms and potential therapeutic approaches. *J. Neurochem.* 2011;116: 789–795.
51. Toledano-Zaragoza A, Ledesma MD. Addressing neurodegeneration in lysosomal storage disorders: Advances in Niemann Pick diseases. *Neuropharmacology.* 171, 2020.
52. Cook SR, et al. Visualisation of cholesterol and ganglioside GM1 in zebrafish models of Niemann-Pick type C disease and Smith-Lemli-Opitz syndrome using light sheet microscopy. *Histochem. Cell Biol.* 2020;154:565–578.
53. Lin Y, Cai X, Wang G, Ouyang G, Cao H. Model construction of Niemann-Pick type C disease in zebrafish. *Biol. Chem.* 2018;399:903–910.
54. Louwette S, et al. NPC1 defect results in abnormal platelet formation and function: studies in Niemann-Pick disease type C1 patients and zebrafish. *Hum. Mol. Genet.* 2013;22:61–73.
55. Wiweger M, Majewski L, Adamek-Urbanska D, Wasilewska I, Kuznicki J. npc2-Deficient Zebrafish Reproduce Neurological and Inflammatory Symptoms of Niemann-Pick Type C Disease. *Front. Cell. Neurosci.* 15, 2021.
56. Schwend T, Loucks EJ, Snyder D, Ahlgren SC. Requirement of Npc1 and availability of cholesterol for early embryonic cell movements in zebrafish. *J. Lipid Res.* 2011;52:1328.
57. Tseng WC, et al. Modeling Niemann-Pick disease type C1 in zebrafish: a robust platform for in vivo screening of candidate therapeutic compounds. *Dis. Model. Mech.* 11, 2018.
58. Tseng WC, et al. The role of Niemann-Pick type C2 in zebrafish embryonic development. *Dev.* 148, 2021.
59. Thijs RD, Surges R, O'Brien TJ, Sander JW. Epilepsy in adults. *Lancet.* 2019; 393:689–701.
60. Löscher W. Animal Models of Seizures and Epilepsy: Past, Present, and Future Role for the Discovery of Antiseizure Drugs. *Neurochem. Res.* 2017;42:1873–1888.
61. Macdonald RL, Barker JL. Specific antagonism of GABA-mediated postsynaptic inhibition in cultured mammalian spinal cord neurons: A common mode of convulsant action. *Neurology.* 1978; 28:325–330.

62. Gallitto G, et al. Pentylentetrazol-induced spike wave discharges in rats: A polygraphic study. *Ital. J. Neurol. Sci.* 1987;8:143–150.
63. Afrikanova T, et al. Validation of the Zebrafish Pentylentetrazol Seizure Model: Locomotor versus Electrographic Responses to Antiepileptic Drugs. *PLoS One.* 8, 2013.
64. Watanabe Y, Takechi K, Fujiwara A, Kamei C. Effects of antiepileptics on behavioral and electroencephalographic seizure induced by pentetrazol in mice. *J. Pharmacol. Sci.* 2010;112:282–289.
65. Berghmans S, Hunt J, Roach A, Goldsmith P. Zebrafish offer the potential for a primary screen to identify a wide variety of potential anticonvulsants. *Epilepsy Res.* 2007;75:18–28.
66. Leclercq K, et al. Cross-species pharmacological characterization of the allylglycine seizure model in mice and larval zebrafish. *Epilepsy Behav.* 2015;45:53–63.
67. Zhang Y, et al. Inhibition of glutamate decarboxylase (GAD) by ethyl ketopentenoate (EKP) induces treatment-resistant epileptic seizures in zebrafish. *Sci. Reports.* 2017; 71 7:1–13.
68. Langlois M, et al. Involvement of the thalamic parafascicular nucleus in mesial temporal lobe epilepsy. *J. Neurosci.* 2010;30:16523–16535.
69. Mussulini BHM, et al. Forebrain glutamate uptake and behavioral parameters are altered in adult zebrafish after the induction of Status Epilepticus by kainic acid. *Neurotoxicology.* 2018;67:305–312.
70. Wong K, et al. Modeling seizure-related behavioral and endocrine phenotypes in adult zebrafish. *Brain Res.* 2010;1348:209–215.
71. Stewart AM, et al. Perspectives of zebrafish models of epilepsy: What, how and where next? *Brain Res. Bull.* 2012;87:135–143.
72. Lee GH, et al. Zebrafish larvae exposed to ginkgotoxin exhibit seizure like behavior that is relieved by pyridoxal-5'-phosphate, GABA and anti-epileptic drugs. *DMM Dis. Model. Mech.* 2012;5:785–795.
73. Lopes MW, Sapio MR, Leal RB, Fricker LD. Knockdown of carboxypeptidase A6 in zebrafish larvae reduces response to seizure-inducing drugs and causes changes in the level of mRNAs encoding signaling molecules. *PLoS One.* 11, 2016.
74. Novak AE, et al. Embryonic and larval expression of zebrafish voltage-gated sodium channel α -subunit genes. *Dev. Dyn.* 2006;235:1962–1973.
75. Baraban SC, Dinday MT, Hortopan GA. Drug screening in *Scn1a* zebrafish mutant identifies clemizole as a potential Dravet syndrome treatment. *Nat. Commun.* 4, 2013.
76. Cross JH, et al. Neurological features of epilepsy, ataxia, sensorineural deafness, tubulopathy syndrome. *Dev. Med. Child Neurol.* 2013;55:846–856.
77. Mahmood F, et al. Generation and validation of a zebrafish model of EAST (epilepsy, ataxia, sensorineural deafness and tubulopathy) syndrome. *DMM Dis. Model. Mech.* 2013; 6:652–660.
78. Zdebik AA, et al. Epilepsy in *kcnj10* morphant zebrafish assessed with a novel method for long-term EEG recordings. *PLoS One.* 8, 2013.
79. Chege SW, Hortopan GA, Dinday MT, Baraban SC. Expression and function of KCNQ channels in larval zebrafish. *Dev. Neurobiol.* 2012;72:186–198.
80. Saitsu H, et al. De novo mutations in the gene encoding STXBP1 (MUNC18-1) cause early infantile epileptic encephalopathy. *Nat. Genet.* 2008;40:782–788.
81. Grone BP, et al. Epilepsy, behavioral abnormalities, and physiological comorbidities in syntaxin-binding protein 1 (STXBP1) mutant zebrafish. *PLoS One.* 11, 2016.
82. Verhage M, et al. Synaptic assembly of the brain in the absence of neurotransmitter secretion. *Science* (80-.).2000; 287:864–869.
83. Gawel K, et al. Seizing the moment: Zebrafish epilepsy models. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2020;116:1–20.
84. Suls A, et al. De novo loss-of-function mutations in CHD2 cause a fever-sensitive myoclonic epileptic encephalopathy sharing features with dravet syndrome. *Am. J. Hum. Genet.* 2013; 93:967–975.
85. Ottman R, et al. Localization of a gene for partial epilepsy to chromosome 10q. *Nat. Genet.* 1995;10:56–60.
86. Gu W, et al. Using gene-history and expression analyses to assess the involvement of LGI genes in human disorders. *Mol. Biol. Evol.* 2005;22: 2209–2216.
87. Teng Y, et al. Loss of zebrafish *Igi1b* leads to hydrocephalus and sensitization to pentylentetrazol induced seizure-like behavior. *PLoS One.* 6, 2011.
88. Teng Y, et al. Knockdown of zebrafish *Igi1a* results in abnormal development, brain defects and a seizure-like behavioral phenotype. *Hum. Mol. Genet.* 2010;19:4409–4420.
89. Dibbens LM, et al. Mutations in DEPDC5 cause familial focal epilepsy with variable foci. *Nat. Genet.* 2013;45:546–551.
90. de Calbiac H, et al. *Depdc5* knockdown causes mTOR-dependent motor hyperactivity in zebrafish. *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 2018;5:510–523.
91. Pena IA, et al. Pyridoxine-dependent epilepsy in zebrafish caused by *aldh7a1* deficiency. *Genetics* 2017;207:1501–1518.
92. Johnstone DL, et al. PLPHP deficiency: Clinical, genetic, biochemical, and mechanistic insights. *Brain.* 2019; 142:542–559.
93. Goi LDS, Altenhofen S, Nabinger DD, Bonan CD, Sato DK. Decreased convulsive threshold and memory loss after anti-NMDAR positive CSF injection in zebrafish. *J. Neuroimmunol.* 359, 2021.

94. Fang Z, et al. Advances in autoimmune epilepsy associated with antibodies, their potential pathogenic molecular mechanisms, and current recommended immunotherapies. *Front. Immunol.* 2017;8:395.
95. Binks SNM, Klein CJ, Waters P, Pittock SJ, Irani SR. LGI1, CASPR2 and related antibodies: a molecular evolution of the phenotypes. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2018; 89:526–534.
96. Goody MF, Sullivan C, Kim CH. Studying the immune response to human viral infections using zebrafish. *Dev. Comp. Immunol.* 2014;46:84–95.
97. Silva MTT. Viral encephalitis. *Arq. Neuropsiquiatr.* 2013;71:703–709.
98. Thapar A, Rutter M. Neurodevelopmental disorders. *Rutter's Child Adolesc. Psychiatry Sixth Ed.* 2015; 31–40. DOI:10.1002/9781118381953.CH3.
99. Sakai C, Ijaz S, Hoffman EJ. Zebrafish Models of Neurodevelopmental Disorders: Past, Present, and Future. *Front. Mol. Neurosci.* 2018;11:294.
100. Connors SL, et al. Fetal Mechanisms in Neurodevelopmental Disorders. *Pediatr. Neurol.* 2008;38:163–176.
101. Tran NQV, Miyake K. Neurodevelopmental Disorders and Environmental Toxicants: Epigenetics as an Underlying Mechanism. *Int. J. Genomics.* 2017.
102. Marín O. Interneuron dysfunction in psychiatric disorders. *Nat. Rev. Neurosci.* 2012;13:107–120.
103. Stainier DYR, et al. Guidelines for morpholino use in zebrafish. *PLOS Genet.* 13, e1007000, 2017.
104. Garber KB, Visootsak J, Warren ST. Fragile X syndrome. *Eur. J. Hum. Genet.* 2008; 166 16: 666–672.
105. Hunter J, et al. Epidemiology of fragile X syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Am. J. Med. Genet. Part A.* 2014;164:1648–1658.
106. Hagerman RJ, et al. Fragile X syndrome. *Nat. Rev. Dis. Prim.* 2017; 31 3: 1–19.
107. van't Padje S, et al. Characterisation of Fmrp in zebrafish: Evolutionary dynamics of the fmr1 gene. *Dev. Genes Evol.* 2005;215:198–206.
108. Kim L, et al. Anxiety, hyperactivity and stereotypy in a zebrafish model of fragile X syndrome and autism spectrum disorder. *Prog. Neuro-Psychopharmacology Biol. Psychiatry.* 2014; 55:40–49.
109. Ng MC, Yang YL, Lu KT. Behavioral and Synaptic Circuit Features in a Zebrafish Model of Fragile X Syndrome. *PLoS One* 8, e51456, 2013.
110. Goutières F. Aicardi-Goutières syndrome. *Brain Dev.* 2005;27:201–206.
111. Crow YJ, et al. Characterization of human disease phenotypes associated with mutations in TREX1, RNASEH2A, RNASEH2B, RNASEH2C, SAMHD1, ADAR, and IFIH1. *Am. J. Med. Genet. Part A.* 2015;167:296–312.
112. Kasher PR, et al. Characterization of samhd1 Morphant Zebrafish Recapitulates Features of the Human Type I Interferonopathy Aicardi-Goutières Syndrome. *J. Immunol.* 2015;194:2819–2825.
113. Rice GI, et al. Mutations involved in Aicardi-Goutières syndrome implicate SAMHD1 as regulator of the innate immune response. *Nat. Genet.* 2009;41:41:829–832.
114. Cortelazzo A, et al. Proteomic analysis of the Rett syndrome experimental model mecp2Q63X mutant zebrafish. *J. Proteomics.* 2017;154:128–133.
115. Chahrouh M, Zoghbi HY. The Story of Rett Syndrome: From Clinic to Neurobiology. *Neuron.* 2007;56:422–437.
116. Ragione F, Della, Vacca M, Fioriniello S, Pepe G, D'Esposito M. MECP2, a multi-talented modulator of chromatin architecture. *Brief. Funct. Genomics.* 2016;15, 420–431.
117. Maunakea AK, Chepelev I, Cui K, Zhao K. Intragenic DNA methylation modulates alternative splicing by recruiting MeCP2 to promote exon recognition. *Cell Res.* 2013; 2311 23:1256–1269.
118. De Felice C, et al. Subclinical myocardial dysfunction in Rett syndrome. *Eur. J. Echocardiogr.* 2012;13, 339–345).
119. Howe K, et al. The zebrafish reference genome sequence and its relationship to the human genome. *Nat.* 2013;4967446 496:498–503.
120. Vaz R, Hofmeister W, Lindstrand A. Zebrafish models of neurodevelopmental disorders: Limitations and benefits of current tools and techniques. *Int. J. Mol. Sci.* 20, 2019.
121. Li D, et al. ARAF recurrent mutation causes central conducting lymphatic anomaly treatable with a MEK inhibitor. *Nat. Med.* 2019;257 25:1116–1122.
122. Usai A, et al. A Model of a Zebrafish Avatar for Co-Clinical Trials. *Cancers* 2020, Vol. 12, P. 677.
123. Costa B, Estrada MF, Mendes RV, Fior R. Zebrafish Avatars towards Personalized Medicine-A Comparative Review between Avatar Models. *Cells* 9, 2020.
124. Williams CH, Hong CC. Zebrafish small molecule screens: Taking the phenotypic plunge. *Comput. Struct. Biotechnol. J.* 2016;14:350–356.

Информация об авторах:

Державина Ксения Андреевна, лаборант-исследователь лаборатории биологической психиатрии СПбГУ, студент 4 курса, обучающийся по программе «Лечебное дело» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Ильин Никита Петрович, младший научный сотрудник лаборатории биологической психиатрии СПбГУ и Российского научного центра радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова;

Серединская Мария Вячеславовна, студент 1 курса, обучающийся по программе «Биология» в СПбГУ;

Неруш Мария Олеговна, студент 2 курса, обучающийся по программе «Лечебное дело» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Захарченко Ксения Витальевна, студент 2 курса, обучающийся по программе «Лечебное дело» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Сорокин Дмитрий Вадимович, студент 2 курса, обучающийся по программе «Лечебное дело» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Демин Константин Андреевич, руководитель научно-исследовательской группы экспериментальной патофизиологии ЦНС, НЦМУ ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, старший научный сотрудник лаборатории биологической психиатрии СПбГУ;

Калуев Алан Валерьевич, д.б.н., профессор РАН, ведущий научный сотрудник, руководитель научно-исследовательской группы нейробиологии, ИЭМ ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, заведующий лабораторией биологической психиатрии СПбГУ.

Author information:

Derzhavina Ksenia A., assistant, Laboratory of Biological Psychiatry, Saint-Petersburg State University, undergraduate student (4 year) studying at Almazov Federal National Medical Research Centre;

Ilyin Nikita P., Junior Research Fellow, Laboratory of Biological Psychiatry, Saint-Petersburg State University and Russian Scientific Center for Radiology and Surgical Technologies named after Academician A.M. Granova;

Seredinskaya Maria V., Graduate Student (1 year) at Saint-Petersburg State University;

Nerush Maria O., undergraduate student (2 year) studying at Almazov Federal National Medical Research Centre;

Zakharchenko Ksenia V., undergraduate student (2 year) studying at Almazov Federal National Medical Research Centre;

Sorokin Dmitriy V., undergraduate student (2 year) studying at Almazov Federal National Medical Research Centre;

Demin Konstantin A., Head of Research Group of Experimental Pathophysiology of the CNS, Almazov Federal National Medical Research Centre, Senior Research Fellow, Laboratory of Biological Psychiatry, Saint-Petersburg State University;

Kalueff Allan V. Ph.D., Professor RAS, Head of Neurobiology Research Group, Almazov Federal National Medical Research Centre, Head of Laboratory of Biological Psychiatry, Saint-Petersburg State University.

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 616-091.818

НЕКРОПТОЗ И ОПЫТ ЕГО ТАРГЕТНОЙ МОДУЛЯЦИИ В КОНТЕКСТЕ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ

Дмитриев Ю. В., Галагудза М. М.

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

Контактная информация:

Дмитриев Юрий Валерьевич,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: yury.v.dmitriev@gmail.com

Статья поступила в редакцию 17.02.2022
и принята к печати 25.02.2022.

РЕЗЮМЕ

В обзоре рассмотрены механизмы недавно описанного нового вида программируемой клеточной гибели — некроптоза и его роль в развитии широкого спектра заболеваний. Приведены научные данные о характере протекания патологических процессов в органах и тканях лабораторных животных, нокаутных по генам, кодирующим ключевые медиаторы некроптоза. Описан опыт применения модуляторов некроптоза с целью предотвращения повреждения различных органов и тканей при экспериментальной патологии. Дана оценка перспективам применения модуляторов некроптоза при различных заболеваниях.

Ключевые слова: апоптоз, ингибиторы некроптоза, некроптоз, некростатины, программируемая клеточная гибель.

Для цитирования: Дмитриев Ю.В., Галагудза М.М. Некроптоз и опыт его таргетной модуляции в контексте персонализированной медицины. *Российский журнал персонализированной медицины.* 2022;2(2):33-45. DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-2-33-45

NECROPTOSIS AND THE EXPERIENCE OF ITS TARGETED MODULATION IN THE CONTEXT OF PERSONALIZED MEDICINE

Dmitriev Yu. V., Galagudza M. M.

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Dmitriev Yury V.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: yury.v.dmitriev@gmail.com

Received 17 February 2022; accepted
25 February 2022.

ABSTRACT

This review gives an overview of the mechanisms of recently described new mode of programmed cell death called necroptosis. We summarize recent studies on the role of necroptosis in the development of various diseases. In addition, the data on pathological changes at the cellular and tissue level induced by targeted deletion of genes encoding key mediators of necroptosis are presented. The limited experience on the use of pharmacological necroptosis modulators for prevention of tissue/organ injury is also described. Furthermore, the perspectives of the clinical use of necroptosis modulators are critically evaluated.

Key words: apoptosis, necroptosis, necroptosis inhibitors, necrostatins, programmed cell death.

For citation: Dmitriev YuV, Galagudza MM. Necroptosis and the experience of its targeted modulation in the context of personalized medicine. Russian Journal for Personalized Medicine. 2022;2(2):33-45. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-2-33-45

Список сокращений: ВЗК — воспалительные заболевания кишечника, ANCA — антинейтрофильные цитоплазматические антитела; Nec-1 — некростатин-1.

ВВЕДЕНИЕ

Гибель клеток является неотъемлемым фоном развития дегенеративных расстройств, аутоиммунных процессов, воспалительных заболеваний, образования опухолей и иммунного ответа. Наиболее изученным видом программируемой клеточной гибели принято считать апоптоз. Однако за последние два десятилетия обширные исследования выявили новые механизмы гибели клеток, которые не зависят от апоптоза. Среди них особенный интерес представляет некроптоз, или программируемый некроз. Некроптоз вносит свой вклад в патогенез практически всех известных заболеваний, сопровождающихся воспалительным ответом. При этом данный вид клеточной гибели является наиболее неблагоприятным для органов и тканей. Когда передача сигналов об апоптозе блокируется, активируются некроптотические пути, и умирающие клетки обладают потенциалом инициировать врожденные иммунные реакции посредством выработки молекул, связанных с повреждением и приводящих к воспалительной реакции [1].

Некроптоз характеризуется образованием так называемой некросомы, а ключевыми медиаторами в развитии некроптоза являются RIP1/RIP3-киназы и MLKL-псевдокиназа. Как известно, в настоящее время нет доказательств эффективности подавления апоптоза или аутофагии при различных патологических состояниях, а доказательств целесообразности подавления именно некроптоза появляется все больше и больше. Первыми известными ингибиторами некроптоза стали некростатины. В настоящее время ведется поиск новых низкотоксичных и высокоселективных ингибиторов некроптоза, применение которых позволит совершить прорыв в терапии прежде казавшихся неизлечимыми заболеваний.

НЕКРОПТОЗ И ЗАБОЛЕВАНИЯ

Заболевания нервной системы

Нейродегенеративные заболевания

По мере старения населения распространенность нейродегенеративных заболеваний будет продолжать расти. Известно, что неапоптотическая гибель клеток играет роль в развитии нейродегенеративных заболеваний [8]. Однако вклад некроптоза в патогенез этих заболеваний и значение

его ингибирования в качестве потенциального терапевтического метода были изучены лишь недавно [9]. Некроптоз принимает участие в патогенезе таких нейродегенеративных заболеваний человека, как рассеянный склероз [2], болезнь Альцгеймера [3, 4] и боковой амиотрофический склероз [5, 6].

Одним из наиболее часто изучаемых нейродегенеративных заболеваний является болезнь Альцгеймера. Клинически она характеризуется общим снижением когнитивных функций, которое связано с прогрессирующей потерей памяти и нарушениями личности. Морфологические изменения при болезни Альцгеймера характеризуются скоплением неправильно свернутых β -амилоидных пептидов и образованием амилоидных бляшек в головном мозге и нейрофибриллярных клубков, состоящих из гиперфосфорилированного тау-белка [10]. Точные механизмы, с помощью которых накопление этих патологических белковых комплексов приводит к гибели нейронов, продолжают изучаться. Однако растущее количество данных свидетельствует о том, что некроптоз может играть роль в патофизиологии болезни Альцгеймера [11, 12].

Работа Li и соавторов дала представление о том, как формирующиеся бляшки связаны с некроптозом [13]. Известно, что амилоидные структуры обладают способностью вызывать воспаление и нарушать целостность мембраны, подобно некроптозу [14, 15, 16].

Хроническое нейровоспаление является отличительной чертой болезни Альцгеймера и представляет интерес для лечения [17]. Известно, что микроглия обладает способностью поглощать и разрушать внеклеточные амилоидные бляшки через аутофагическую/лизосомальную систему [18, 19]. Была продемонстрирована связь между RIP1 и лизосомной системой [20]. У мышей, получавших ингибитор некроптоза некростатин-1 (Nec-1), наблюдалось значительное уменьшение амилоидных бляшек и медиаторов воспаления с сопутствующим ослаблением поведенческих нарушений. Это исследование подчеркнуло потенциал ингибирования некроптоза в качестве терапевтического метода при болезни Альцгеймера. В пораженных участках коры головного мозга больных с рассеянным склерозом были обнаружены активированные формы RIP1, RIP3 и MLKL. Активированная RIP1 в качестве маркера некроптоза также наблюдалась в мозге человека с болезнью Альцгеймера, положительно коррелируя со степенью повреждения головного мозга и отрицательно — с массой мозга и способностью к познанию [3, 4]. В биопсийных образцах мозговой ткани при боковом амиотрофическом склерозе как в микроглии, так и в олигодендроци-

тах обнаружались множественные биохимические признаки некроптоза, включая повышенные уровни RIP1, RIP3 и MLKL, а также повышенные уровни p-RIP1 и p-MLKL. Важно отметить, что p-MLKL была в основном локализована в белом веществе, где выявилась демиелинизация [5]. При повреждении спинного мозга были обнаружены сильная экспрессия RIP3 и фосфорилирование MLKL [7].

Ишемическое повреждение головного мозга

Ишемический инсульт возникает из-за нарушения притока крови к участку головного мозга, обычно в результате тромбоза или эмболии в цереброваскулярной системе. Ишемическое ядро представляет собой область мозга, подвергшуюся необратимому повреждению, тогда как полутень представляет собой область мозговой ткани, которая перенесла ишемическое поражение, но еще может быть восстановлена. В настоящее время не существует фармакологического лечения, предназначенного для предотвращения или сдерживания прогрессирования полутени в инфарктную ткань. Было продемонстрировано, что стимуляция семейства рецепторов Fas/TNF- α вызывает некроптоз у мышей. Исследователи также обнаружили, что некроптоз способствовал отсроченному ишемическому повреждению головного мозга у мышей в естественных условиях после окклюзии средней мозговой артерии. Кроме того, введение Nec-1 значительно уменьшало объем инфаркта головного мозга [21]. Однако в другой работе было продемонстрировано, что подавление гена RIP3 не оказывало влияния на индуцированный гипоксией отек мозга или объем инфаркта после окклюзии средней мозговой артерии [22]. Учитывая эти противоречивые результаты, можно предположить, что преимущества, наблюдаемые при ингибировании RIP1, могут быть не связаны с некроптозом.

Заболевания сердечно-сосудистой системы

Ишемическое и реперфузионное повреждение миокарда

В настоящее время механизмы ишемического и реперфузионного повреждения миокарда достаточно хорошо изучены. В частности, выраженность повреждения миокарда при ишемии-реперфузии зависит от степени образования свободных радикалов, а также исходного метаболического и антиоксидантного статуса миокарда [23, 24].

Инфаркт миокарда возникает из-за закупорки коронарных артерий, вызывающей необратимую гибель клеток кардиомиоцитов. После постановки диагноза инфаркта миокарда основное лечение заключается в восстановлении кровотока в миокар-

де. Однако даже восстановление кровотока может вызвать повреждение клеток в результате процесса, известного как реперфузионный синдром [25].

В течение десятилетий считалось, что апоптоз кардиомиоцитов является важнейшей формой программируемой гибели клеток, которая вносит свой вклад в патофизиологию инфаркта миокарда. Потенциальное участие некроптоза было показано в работе Luedde и коллег, которые обнаружили повышенный уровень RIP3 в ишемизированных участках сердца мышей, подвергшихся лигированию левой передней нисходящей коронарной артерии. Кроме того, эта же группа сообщила об улучшении фракции выброса и уменьшении гипертрофии, сопровождаемой уменьшением воспалительной реакции у RIP3-/-мышей, подвергшихся перевязке левой передней нисходящей коронарной артерии [26]. Дальнейшее исследование роли RIP3 в ремоделировании сердца и ишемическом и реперфузионном повреждении показало, что у RIP3-/-мышей наблюдалось значительное уменьшение размера инфаркта в модели острой ишемии-реперфузии (30 минут ишемии и 4 часа реперфузии) по сравнению с мышами дикого типа [27]. Дефицит RIP3 также, по-видимому, имеет долгосрочные кардиопротективные эффекты, поскольку нокаутные мыши показали уменьшение гипертрофии, фиброза, а также увеличение фракции выброса и уменьшение смертности по сравнению с мышами дикого типа в течение 8 недель после перевязки левой передней нисходящей коронарной артерии. Как правило, RIP3 передает сигналы через MLKL для формирования некроптоза. Oerlemans и соавторы продемонстрировали значительное снижение фосфорилирования MLKL при использовании Nec-1 [28].

Точная роль медиаторов RIP1/RIP3 и MLKL в кардиомиоцитах остается неизвестной. Несмотря на пробелы в знаниях, ингибирование некроптоза, по-видимому, является оправданной терапевтической целью для достижения кардиопротекции при ишемическом и реперфузионном повреждении. Существуют работы, в том числе и проведенные нашей группой, в которых продемонстрировано, что гибель клеток миокарда и размер инфаркта ингибировались при использовании Nec-1 [29, 30].

Аневризма аорты

Аневризма аорты является распространенным сосудистым заболеванием с высоким риском смерти в случае разрыва аневризмы. Риск разрыва аневризмы напрямую зависит от размера сосуда. Однако не все аневризмы требуют хирургического вмешательства. Показаниями к хирургическому лечению аневризмы аорты являются: размер > 5,5 см,

быстрое увеличение или симптоматический характер [31]. Рекомендуется, чтобы пациенты с меньшими аневризмами, не отвечающими критериям размера, подвергались наблюдению посредством либо ежегодного КТ, либо ультразвукового исследования. Фармакологического лечения аневризм аорты меньшего размера не существует. Текущее лечение сосредоточено на контроле гипертензии, сахарного диабета и гиперлипидемии, а также на прекращении курения. Таким образом, потребность в фармакологическом лечении побудила к обширным исследованиям по поиску фармацевтической мишени для аневризм аорты. К развитию аневризм аорты приводят сложные патофизиологические механизмы. Традиционно апоптоз считали формой гибели клеток, которая в первую очередь способствует истощению гладкомышечных клеток сосудов [32, 33]. Тем не менее, было обнаружено, что ингибиторы апоптоза (ингибиторы каспаз) способны предотвращать образование аневризм, но не влияют на уже сформированные аневризмы [34]. Это открытие предполагает, что апоптоз, вероятно, играет значительную роль только в формировании аневризм, но дальнейшая патологическая дегенерация стенки аневризмы не зависит от апоптоза. Предотвратить образование аневризмы аорты было бы клинически сложно, и в настоящее время нет маркеров, позволяющих предсказать, у каких пациентов разовьется аневризма. Следовательно, воздействие на апоптоз в качестве превентивной меры может иметь ограниченное применение при лечении аневризм аорты. Существуют предположения о некроптозе как альтернативном механизме, развивающемся в гладкомышечных клетках сосудов из-за наблюдаемых высоких уровней RIP1 и RIP3 в тканях аневризмы брюшной аорты человека [35]. Кроме того, RIP3-/- мыши были устойчивы к образованию аневризмы в эластичной модели аневризмы брюшной аорты, которая индуцировала образование аневризмы у мышей при вливании эластазы через катетер в аорту [36]. Ингибитор RIP1 Nec-1s применяли для оценки возможности замедления скорости прогрессирования небольшой аневризмы путем подавления некроптоза. У мышей, которым вводили Nec-1 путем внутрибрюшинной инъекции после перфузии эластазы, рост аневризмы отсутствовал. В контрольной группе с введением растворителя средний диаметр аневризмы увеличился почти в три раза по сравнению с группой, получавшей Nec-1s. Также в группе Nec-1s в стенке аорты было отмечено снижение маркеров воспаления [37]. Недавно был обнаружен новый двойной ингибитор RIP1/RIP3 — GSK'074. Этот двойной ингибитор является сильнодействующим (IC50 3 нмоль/л) и,

в отличие от многих ингибиторов RIP3, не обладает выраженной цитотоксичностью. Расширение аорты было ослаблено с использованием GSK'074 в двух моделях аневризмы брюшной аорты на мышах (фосфат кальция и ангиотензин II), что может сделать его желательным фармакологическим кандидатом для лечения аневризм аорты, еще не отвечающих хирургическим критериям [38].

Заболевания желудочно-кишечного тракта

Что касается желудочно-кишечных заболеваний, повышенная экспрессия RIP3 была обнаружена в биопсиях печени у пациентов с алкогольной болезнью данного органа [39]. Экспрессия RIP3 и MLKL была повышена при неалкогольной жировой болезни печени, а также при повышенном фосфорилировании MLKL при лекарственно-индуцированном повреждении печени [40, 41, 42]. Высокие уровни фосфорилирования RIP3 и MLKL также были обнаружены в биопсиях печени пациентов с первичным желчным холангитом, в отличие от его низкой экспрессии в печени у здоровых людей [43]. Повышенные уровни RIP3 и MLKL наблюдались в тканях пациентов с воспалительным заболеванием кишечника (ВЗК) и аллергическим колитом, тогда как экспрессия каспазы-8 в этих тканях была снижена [44].

Панкреатит

Острый панкреатит является относительно распространенным воспалительным заболеванием с множественной этиологией. Хотя большинство пациентов выздоравливают без осложнений, у части из них развивается тяжелый панкреатит с ассоциированным панкреонекрозом, который может привести к значительной заболеваемости и смертности [45].

Предыдущие исследования показали, что у RIP3-/- и MLKL-/- мышей наблюдалось снижение гибели клеток в поджелудочной железе при индукции панкреатита [46, 47]. Впоследствии использовали две экспериментальные мышечные модели тяжелого панкреатита (вызванного желчной кислотой и стимулятором секреции) для изучения роли некроптоза в гибели ацинарных клеток. Исследования показали, что некроптоз являлся наиболее распространенным способом гибели ацинарных клеток, практически без участия апоптоза. Гибель ацинарных клеток можно было предотвратить введением Nec-1 или делецией RIP3, что впоследствии облегчило тяжесть панкреатита. Интересно, что повреждение клеток было уменьшено с помощью Nec-1 даже после того, как патологический процесс уже был запущен [48].

Некроптоз, по-видимому, играет ключевую роль в патофизиологии панкреатита. Однако необходимы дополнительные исследования, чтобы лучше оценить сравнительную эффективность различных ингибиторов некроптоза в экспериментальных моделях панкреатита на мышах.

Воспалительные заболевания кишечника

Воспалительные заболевания кишечника включают в себя болезнь Крона и язвенный колит и представляют собой тяжелые патологии с разнообразными клиническими проявлениями, в частности, с различными степенями воспаления в стенке кишечника. Доступные в настоящее время медикаментозные методы лечения ВЗК включают пероральные 5-аминосалицилаты, глюкокортикоиды, иммуномодуляторы и биологическую терапию. Хотя эти методы лечения могут быть эффективными, они связаны с частыми и серьезными побочными эффектами.

Этиология ВЗК остается в значительной степени неизвестной. Общеизвестно, что воспалительные заболевания кишечника обусловлены сложным взаимодействием между генетикой, окружающей средой и микробиомом.

Исследования роли некроптоза при ВЗК начались совсем недавно. Впервые возможная роль некроптоза в патогенезе болезни Крона была определена Günther и соавторами [49]. Эта группа использовала кондиционную делецию каспазы-8 в эпителиальных клетках кишечника и обнаружила, что у мышей развились спонтанные воспалительные поражения в терминальном отделе подвздошной кишки. Кроме того, гибель эпителиальных клеток кишечника, индуцированная TNF- α , была связана с повышенной экспрессией RIP3. Также исследователи выявили повышенную экспрессию RIP3 и гибель клеток в терминальном отделе подвздошной кишки у пациентов с болезнью Крона. Недавно было обнаружено, что активация некроптоза в клеточных линиях эпителиоцитов кишечника приводит к увеличению продукции воспалительных молекул, таких как IL-1 β , IL-8 и IL-33, и изменяет проницаемость слизистой оболочки кишечника за счет потери молекул межклеточной адгезии. Обработка этих клеток Nec-1 привела к значительному снижению продукции медиаторов воспаления, а также к уменьшению повреждения кишечного барьера [50].

Заболевания почек

Фосфорилирование молекул MLKL было также обнаружено в биопсиях при остром повреждении почек у человека, в биопсиях, взятых сразу после

изъятия почек для трансплантации, и при ауто-сомно-доминантной поликистозной болезни почек, что свидетельствует о вовлечении некроптоза в механизмы заболеваний этих органов [51, 52, 53]. Антинейтрофильные цитоплазматические антитела (ANCA) индуцируют внеклеточные ловушки нейтрофилов посредством некроптоза и вызывают последующее повреждение эндотелиальных клеток. Ассоциированный с ANCA васкулит сопровождался специфическим окрашиванием на p-MLKL в клубочковых нейтрофилах при биопсии почек человека [54].

Острое повреждение почек

В нескольких исследованиях изучалась роль некроптоза в повреждении почек при двустороннем пережатии почечных артерий. Эти исследования показали, что мыши, получавшие Nec-1, и RIP3-/- мыши были защищены от повреждения почек в основном за счет ослабления эффектов ишемии — реперфузии [55, 56, 57]. Однако такой же защитный эффект не был обнаружен у MLKL-/- мышей [55].

Заболевания кожи

Что касается кожных заболеваний, то образцы биопсии человека, полученные от пациентов с красным плоским лишаем и системной красной волчанкой, подтверждают роль некроптоза в их развитии. Активность RIP3 и MLKL была продемонстрирована в подоцитах при биопсии почек у пациентов с волчаночным нефритом [58]. Клетки пациентов с системной красной волчанкой также демонстрировали высокие уровни экспрессии генов, связанных с некроптозом [59]. Повышенное содержание фосфорилированной MLKL было обнаружено при кожном васкулите и псориазе [60, 61]. Повышение уровня RIPK3 и повышенное фосфорилирование MLKL наблюдались в образцах кожи пациентов с токсическим эпидермальным некролизом [62].

Заболевания легких

Экспрессия RIP3 была повышена в гомогенатах легочной ткани, полученных у пациентов, страдающих хронической обструктивной болезнью легких, что доказывает роль некроптотической гибели клеток при заболеваниях легких.

Острый респираторный дистресс-синдром

Острый респираторный дистресс-синдром — тяжелое заболевание, вызванное различными причинами. Пациенты часто имеют прогрессирующую одышку, увеличение потребности в кислороде и альвеолярные инфильтраты, наблюдаемые

при визуализации органов грудной клетки после провоцирующего события. Острый респираторный дистресс-синдром, как полагают, возникает из-за сильной воспалительной реакции, приводящей к увеличению проницаемости капилляров с последующим накоплением жидкости и фиброзом [63]. Долгое время считалось, что гибель клеток, как системная, так и внутри легочной ткани, способствует патогенезу этого заболевания. Было продемонстрировано, что медиаторы некроптоза (RIP1, RIP3 и MLKL) активируются в легочной ткани крыс, которым внутривенно вводили олеиновую кислоту (модель острого респираторного дистресс-синдрома) [64]. В аналогичном исследовании Wang и коллеги обнаружили, что у RIP3-/-мышей наблюдалось снижение гипотермии, повышение выживаемости и снижение уровня цитокинов и нейтрофилов в паренхиме легких [65]. Была оценена роль Nec-1 в лечении индуцированного олеиновой кислотой острого респираторного дистресс-синдрома у крыс. Предварительное введение Nec-1 значительно ингибировало воспалительную реакцию за счет уменьшения инфильтрации нейтрофилов и накопления белка в легких [66].

Хроническая обструктивная болезнь легких

Хроническая обструктивная болезнь легких является распространенным респираторным заболеванием, которым страдает примерно 5 % населения [67]. Многочисленные исследования продемонстрировали повышенный апоптоз в легких у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких [68, 69]. В начале 2010-х годов было обнаружено, что некроптоз также играет роль в развитии этого разрушительного заболевания. Возникло предположение, что некроптоз способствует патогенезу хронической обструктивной болезни легких посредством активации RIP3 и зависимой от аутофагии элиминации митохондрий, индуцированной сигаретным дымом в культивируемых клетках легочного эпителия. Исследователи также продемонстрировали, что индуцированную сигаретным дымом гибель клеток можно уменьшить с помощью ингибиторов некроптоза. Кроме того, они обнаружили повышенный уровень RIP3 в легочной ткани пациентов с хронической обструктивной болезнью легких [70]. Впоследствии было выявлено, что у мышей, подвергшихся воздействию сигаретного дыма в присутствии Nec-1, значительно снижались уровни аларминов — эндогенных молекул, которые высвобождаются и вызывают воспаление при повреждении ткани, и нейтрофилов в жидкости бронхоальвеолярного лаважа [71].

Инфекционные заболевания

В целом было показано, что некроптоз участвует в патогенезе различных заболеваний. Однако бывают случаи, когда он может быть полезен для организма хозяина, поскольку может выступать альтернативным механизмом защиты от инфекций, особенно вирусных. Вирусы являются облигатными внутриклеточными патогенами, у которых развились механизмы уклонения от иммунного ответа хозяина и захвата механизма репликации клеток для размножения. Следовательно, вирусам необходимо, чтобы клетки оставались живыми достаточно долго, чтобы завершить свой жизненный цикл. В ответ на вирусные инфекции пораженные клетки высвобождают различные хемокины и цитокины, вызывая нестерильный воспалительный ответ и стимулируя окружающие клетки. Апоптоз представляет собой механизм, необходимый хозяину для элиминации патогенов путем уничтожения инфицированных клеток. Многие вирусы развили механизмы, которые ингибируют опосредованный каспазой апоптоз (например, вирусные ингибиторы апоптоза). В случае неудачного апоптоза некроптоз является необходимым альтернативным способом уничтожения этих вирусов [72]. Однако важность ингибирования некроптоза вирусами продолжает оставаться неопределенной. Исследования с использованием вируса коровьей оспы пролили некоторый свет на эту загадку. RIP3-/-мыши, инфицированные вирусом коровьей оспы, гораздо более восприимчивы к смерти по сравнению с мышами дикого типа [73, 74]. Кроме того, эти мыши не способны генерировать соответствующий воспалительный ответ на инфекцию, что позволяет предположить, что некроптоз имеет решающее значение для индукции противовирусного ответа у хозяина [75]. Таким образом, роль медиаторов некроптоза представляется многофакторной.

Онкология

Публикуется все большее число исследований о важности некроптотической гибели клеток в противораковой терапии, которые были подробно рассмотрены в недавних работах [76, 77]. Вкратце: как про-, так и противоопухолевые эффекты некроптоза были продемонстрированы после развития и при прогрессировании рака. Противоопухолевый эффект некроптоза был показан при многих типах рака, при которых экспрессия RIP3 или MLKL была подавлена [78, 79, 80, 81]. В целом устойчивость раковых клеток к некроптозу является обычным процессом, и было высказано предположение, что подавленный некроптоз служит потенциальным признаком рака [76]. Также было

показано, что опухолевые клетки индуцируют некроптоз эндотелиальных клеток, что способствует экстравазации опухолевых клеток и метастазированию [82]. Таким образом, мы можем сделать вывод, что некроптоз происходит в разных фазах во время онкогенеза и играет важную двойственную роль в образовании опухоли.

Аутоиммунные заболевания

Аутоиммунные заболевания включают в себя множество патологических процессов в разных локализациях. В основе этих заболеваний лежит нерегулируемая атака иммунной системы на аутоантигены. Было показано, что некроптоз связан с двумя распространенными аутоиммунными нарушениями через стерильное воспаление: псориаз и ревматоидный артрит. В настоящее время ингибитор некроптоза GSK2982772 проходит клинические испытания как при псориазе, так и при ревматоидном артрите [83].

Псориаз

Псориаз представляет собой аутоиммунное заболевание кожи, характеризующееся появлением эритематозных папул и шелушащихся бляшек. Современные методы лечения можно разделить на местные и системные. Наиболее распространенными местными методами лечения являются кортикостероиды и аналоги витамина D [84]. Однако пациентам с тяжелым заболеванием часто требуется системное иммуносупрессивное лечение, включающее метотрексат, циклоспорин и инфликсимаб [85]. Хотя эти системные методы лечения могут быть эффективными, они связаны со многими нежелательными побочными эффектами [86]. Считается, что псориаз инициируется миелоидными ДК, которые высвобождают TNF- α и IL-23, которые впоследствии активируют Т-хелперные клетки [87, 88]. Затем Т-хелперы активируют эпидермальные кератиноциты и рекрутируют иммунные клетки в пределах псориазического поражения, вызывая нарушение регуляции иммунного ответа [89]. Однако движущие патологические механизмы могут быть более сложными, чем предполагалось изначально. Были проанализированы образцы кожи псориазических поражений пациентов и обнаружено, что экспрессия RIP1 в кератиноцитах была снижена по сравнению с таковой в нормальном эпидермисе [90]. Также выяснилось, что цитокины, участвующие в патофизиологии псориаза, способны снижать экспрессию RIP1 в эпидермальных кератиноцитах человека *in vitro*. Кроме того, подавление RIP1 в этих кератиноцитах повышает их восприимчивость к лиганду, индуцирующему

апоптоз, связанному с TNF, что имеет важное значение в патогенезе псориаза.

Ревматоидный артрит

Ревматоидный артрит является разрушительным системным аутоиммунным заболеванием, которое приводит к периферическому полиартриту. Ревматоидный артрит вызывает серьезное разрушение суставов, что ведет к деформации кисти и потере функции [91]. Лечение ревматоидного артрита в основном системное и состоит из множества различных фармакологических средств, направленных на устранение воспаления и снижение гипериммунного ответа у пациентов. Эти методы лечения состоят из нестероидных противовоспалительных препаратов, глюкокортикоидов и противоревматических препаратов, модифицирующих заболевание [92]. Предыдущие исследования связывали некроптоз и воспаление. RIP3 может активировать образование инфламмосомы и последующее высвобождение цитокинов [93, 94]. С другой стороны, IFN- γ подавляет воспалительную реакцию и оказывает защитное действие при аутоиммунных заболеваниях [95]. Исследователями было выяснено, оказывает ли IFN- γ защитное действие при аутоиммунном артрите, регулируя некроптоз. Они обнаружили, что IFN- γ подавляет некроптоз и экспрессию MLKL, тогда как потеря IFN- γ увеличивает экспрессию MLKL и способствует некроптозу. Кроме того, выяснилось, что MLKL, RIP1 и RIP3 были повышены в суставах мышей с коллаген-индуцированным артритом, который усугублялся у IFN- γ -/-мышей. Это открытие предполагает, что IFN- γ может иметь потенциальное применение при лечении ревматоидного артрита через некроптоз [96].

Трансплантология

За последние 50 лет область трансплантации паренхиматозных органов значительно расширилась. Достижения в хирургической технике, отборе пациентов и органов, сохранении органов и иммунодепрессантах привели к увеличению выживаемости и улучшению качества жизни реципиентов трансплантатов. Несмотря на то что были достигнуты большие успехи в снижении показателей отторжения и дисфункции у пациентов, получающих иммунодепрессанты, эти препараты связаны с тяжелыми и опасными для жизни побочными эффектами [97]. Поэтому значительное количество исследований было сосредоточено на выявлении новой мишени с более безопасным терапевтическим профилем. Знаковое исследование, проведенное Lau и соавторами на модели трансплантата мы-

шиной почки, обнаружило, что некроптоз играет значительную роль в уменьшении выживаемости аллотрансплантата. В этом исследовании подавление каспазы-8 увеличивало некроптоз и ускоряло отторжение. Кроме того, трансплантация RIP3-/- почек привела к улучшению выживаемости и почечной функции по сравнению с контрольной группой. Также было обнаружено, что некроптоз играет значительную роль в хроническом отторжении сердечного аллотрансплантата. Используя модель трансплантации сердечного аллотрансплантата мыши, группа обнаружила, что сердечное отторжение меньше у RIP3-/- доноров [98]. Хотя точная роль некроптоза в отторжении аллотрансплантата еще нуждается в выяснении, результаты доступных исследований являются многообещающими. RIP3-/- мыши не имеют иммунодефицитного фенотипа. Таким образом, ингибирование некроптоза потенциально может обеспечить более безопасный терапевтический профиль, чем у современных иммуномодулирующих препаратов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тщательный анализ литературных данных подтверждает представление о некроптозе как о перспективной мишени для таргетного воздействия при широком спектре заболеваний. По-видимому, некроптоз является наиболее неблагоприятным для органов и тканей видом программируемой клеточной гибели, так как, в отличие, например, от апоптоза, сопровождается выраженным воспалением. Более того, в отличие от апоптоза и аутофагии, для некроптоза не характерен так называемый Switch-феномен, когда попытка заблокировать молекулярные механизмы одного вида клеточной гибели переключает клеточную гибель на другой механизм. В настоящее время получены высокоселективные и низкотоксичные ингибиторы некроптоза, которые с полным правом можно рассматривать как перспективные в зеркале персонализированной трансляционной медицины.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/ REFERENCES

1. Kaczmarek A, Vandenabeele P, Krysko DV. Necroptosis: the release of damage-associated molecular patterns and its physiological relevance. *Immunity*. 2013;38:209–223.

2. Ofengeim D, et al. Activation of necroptosis in multiple sclerosis. *Cell Rep*. 2015;10:1836–1849.
3. Yuan J, Amin P, Ofengeim D. Necroptosis and RIPK1-mediated neuroinflammation in CNS diseases. *Nat. Rev. Neurosci*. 2019;20:19–33.
4. Ofengeim D, et al. RIPK1 mediates a disease-associated microglial response in Alzheimer's disease. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2017;114: E8788–E8797.
5. Ito Y, et al. RIPK1 mediates axonal degeneration by promoting inflammation and necroptosis in ALS. *Science*. 2016;353:603–608.
6. Xu D, et al. TBK1 Suppresses RIPK1-Driven Apoptosis and Inflammation during Development and in Aging Cell. 2018;174: 1477–1491e1419.
7. Fan H, et al. Reactive astrocytes undergo M1 microglia/macrophages-induced necroptosis in spinal cord injury. *Mol. Neurodegener*. 2016;11, 14.
8. Lo EH, Dalkara T, Moskowitz MA: Neurological diseases: mechanisms, challenges and opportunities in stroke. *Nat Rev Neurosci*. 2003; 4:399e415.
9. Iannielli A, Bido S, Folladori L, Segnali A, Cancellieri C, Maresca A, Massimino L, Rubio A, Morabito G, Caporali L, Tagliavini F, Musumeci O, Gregato G, Bezard E, Carelli V, Tiranti V, Broccoli V. Pharmacological inhibition of necroptosis protects from dopaminergic neuronal cell death in Parkinson's disease models. *Cell Rep*. 2018; 22: 2066e2079.
10. Jiang T, Yu JT. Novel disease-modifying therapies for Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2012; 31:475e492.
11. Yang S, Lee DK, Shin J, Lee S, Baek S, Kim J, Jung H, Hah J, Kim Y. Nec-1 alleviates cognitive impairment with reduction of Ab and tau abnormalities in APP/PS1 mice. *EMBO Mol Med*. 2017; 9:61e77.
12. Caccamo A, Branca C, Piras IS, Ferreira E, Huentelman MJ, Liang WS, Readhead B, Dudley JT, Spangenberg EE, Green KN, Belfiore R, Winslow W, Oddo S. Necroptosis activation in Alzheimer's disease. *Nat Neurosci*. 2017; 20:1236e1246.
13. Li J, McQuade T, Siemer AB, Napetschnig J, Moriawaki K, Hsiao YS, Damko E, Moquin D, Walz T, McDermott A, Chan FKM, Wu H. The RIP1/RIP3 necrosome forms a functional amyloid signaling complex required for programmed necrosis. *Cell*. 2012; 27:1640e1649.
14. Pasparakis M, Vandenabeele P: Necroptosis and its role in inflammation. *Nature*. 2015; 517:311e320.
15. Ito Y, Ofengeim D, Najafov A, Das S, Saberi S, Li Y, Hitomi J, Zhu H, Chen H, Mayo L, Geng J, Amin P, DeWitt JP, Mookhtiar AK, Florez M, Ouchida AT, Fan JB, Pasparakis M, Kelliher MA, Ravits J, Yuan J. RIPK1 mediates axonal degeneration by promoting inflammation and necroptosis in ALS. *Science*. 2016; 353:603e608.

16. Eisenberg D, Jucker M. The amyloid state of proteins in human diseases. *Cell*. 2012; 148:1188e1203.
17. Cameron B, Landreth GE. Inflammation, microglia, and Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis*. 2010; 37:503e509.
18. Lee CY, Landreth GE. The role of microglia in amyloid clearance from the AD brain. *J Neural Transm*. 2010; 117:949e960.
19. Cho MH, Cho K, Kang HJ, Jeon EY, Kim HS, Kwon HJ, Kim HM, Kim DH, Yoon SY. Autophagy in microglia degrades extracellular amyloid fibrils and regulates the NLRP3 inflammasome. *Autophagy*. 2014; 10:1761e1775.
20. Ofengeim D, Mazzitelli S, Ito Y, DeWitt JP, Mifflin L, Zou C, Das S, Adiconis X, Chen H, Zhu H, Kelliher MA, Levin JZ, Yuan J. RIPK1 mediates a disease-associated microglial response in Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci*. 2017; 41:8788e8797.
21. Degterev A, Huang Z, Boyce M, Li Y, Jagtap P, Mizushima N, Cuny GD, Mitchison TJ, Moskowitz MA, Yuan J. Chemical inhibitor of nonapoptotic cell death with therapeutic potential for ischemic brain injury. *Nat Chem Biol*. 2005; 2:112e119.
22. Newton K, Dugger DL, Maltzman A, Greve JM, Hedehus M, Martin-McNulty B, Carano RA, Cao TC, Van Bruggen N, Bernstein L, Lee WP, Wu X, Devoss J, Zhang J, Jeet S, Peng I, McKenzie BS, Roose-Girma M, Caplazi P, Diehl L, Webster JD, Vucic D. RIPK3 deficiency or catalytically inactive RIPK1 provides greater benefit than MLKL deficiency in mouse models of inflammation and tissue injury. *Cell Death Differ*. 2016; 23:1565e1576.
23. Петрищев Н.Н., Шляхто Е.В., Цырлин В.А., Власов Т.Д., Сыренский А.В., Галагудза М.М. Роль свободных радикалов кислорода в механизмах локального и дистантного ишемического preconditionирования миокарда // Вестник РАМН, 2006. — № 8. — С. 10–15.
24. Сыренский А.В., Галагудза М.М., Егорова Е.И., Морозова Л.Ю., Полумисков В.Ю., Цырлин В.А. Влияние изменения метаболического и антиоксидантного статуса миокарда на выраженность его ишемического и реперфузионного повреждения // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова, 2008. — Т. 94. — № 10. — С. 1171–1180.
25. Kalogeris T, Baines CP, Krenz M, Korthuis RJ. Cell biology of ischemia/reperfusion injury. *Int Rev Cell Mol Biol*. 2012; 298:229e317.
26. Luedde M, Lutz M, Carter N, Sosna J, Jacoby C, Vucur M, Gautheron J, Roderburg C, Borg N, Reisinger F, Hippe HJ, Linkermann A, Wolf MJ, Rose-John S, Lüllmann-Rauch R, Adam D, Flögel U, Heikenwalder M, Luedde T, Frey N. RIP3, a kinase promoting necroptotic cell death, mediates adverse remodeling after myocardial infarction. *Cardiovasc Res*. 2014; 103: 206e216.
27. Zhang T, Zhang Y, Cui M, Jin L, Wang Y, Lv F, Liu Y, Zheng W, Shang H, Zhang J, Zhang M, Wu H, Guo J, Zhang X, Hu X, Cao CM, Xiao RP. CaMKII is a RIP3 substrate mediating ischemia- and oxidative stress-induced myocardial necroptosis. *Nat Med*. 2016; 22:175e182.
28. Oerlemans MI, Liu J, Arslan F, Den Ouden K, Van Middelaar BJ, Doevendans PA, Sluijter JP. Inhibition of RIP1-dependent necrosis prevents adverse cardiac remodeling after myocardial ischemiareperfusion in vivo. *Basic Res Cardiol*. 2012; 107:270.
29. Smith CC, Davidson SM, Lim SY, Simpkin JC, Hotherhall JS, Yellon DM. Necrostatin: a potentially novel cardioprotective agent? *Cardiovasc Drugs Ther*. 2007; 21:227e233.
30. Dmitriev YV, Minasian SM, Demchenko EA, Galagudza MM. Study of cardioprotective effects of necroptosis inhibitors on isolated rat heart subjected to global ischemia-reperfusion. *Bull Exp Biol Med*. 2013; 155:245e248.
31. Solomon CG, Kent KC. Abdominal aortic aneurysms. *N Engl J Med*. 2014; 371:2101e2108.
32. Henderson EL, Geng YJ, Sukhova GK, Whittemore AD, Knox J, Libby P. Death of smooth muscle cells and expression of mediators of apoptosis by T lymphocytes in human abdominal aortic aneurysms. *Circulation*. 1999; 99:96e104.
33. López-Candales A, Holmes DR, Liao S, Scott MJ, Wickline SA, Thompson RW. Decreased vascular smooth muscle cell density in medial degeneration of human abdominal aortic aneurysms. *Am J Pathol*. 1997; 150:993e1007.
34. Wang Q, Zhou T, Liu Z, Ren J, Phan N, Gupta K, Stewart DM, Morgan S, Assa C, Kent KC, Liu B. Inhibition of Receptor-Interacting Protein Kinase 1 with Necrostatin-1s ameliorates disease progression in elastase-induced mouse abdominal aortic aneurysm model. *Sci Rep*. 2017; 7:42159.
35. Wang Q, Liu Z, Ren J, Morgan S, Assa C, Liu B. Receptor-interacting protein kinase 3 contributes to abdominal aortic aneurysms via smooth muscle cell necrosis and inflammation. *Circ Res*. 2015; 116:600e611.
36. Pyo R, Lee JK, Shipley JM, Curci JA, Mao D, Ziporin SJ, Ennis TL, Shapiro SD, Senior RM, Thompson RW. Targeted gene disruption of matrix metalloproteinase-9 (gelatinase B) suppresses development of experimental abdominal aortic aneurysms. *J Clin Invest*. 2000; 105:1641e1649.
37. Wang Q, Zhou T, Liu Z, Ren J, Phan N, Gupta K, Stewart DM, Morgan S, Assa C, Kent KC, Liu B. Inhibition of Receptor-Interacting Protein Kinase 1 with Necrostatin-1s ameliorates disease progression in elastase-induced mouse abdominal aortic aneurysm model. *Sci Rep*. 2017; 7:42159.
38. Zhou T, Wang Q, Phan N, Ren J, Yang H, Feldman CC, Feltenberger JB, Ye Z, Wildman SA, Tang

W, Liu B. Identification of a novel class of RIP1/RIP3 dual inhibitors that impede cell death and inflammation in mouse abdominal aortic aneurysm models. *Cell Death Dis.* 2019; 10:226.

39. Jouan-Lanhouet S, et al. Necroptosis, in vivo detection in experimental disease models. *Semin Cell Dev. Biol.* 2014;35:2–13.

40. Saeed WK, et al. Decrease in fat de novo synthesis and chemokine ligand expression in non-alcoholic fatty liver disease caused by inhibition of mixed lineage kinase domain-like pseudokinase. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2019. <https://doi.org/10.1111/jgh.14740>.

41. n human and experimental murine models of non-alcoholic steatohepatitis. *Clin. Sci.* 2015;129:721–739.

42. Wang H, et al. Mixed lineage kinase domain-like protein MLKL causes necrotic membrane disruption upon phosphorylation by RIP3. *Mol. Cell.* 2014;54: 133–146.

43. Afonso MB, et al. Activation of necroptosis in human and experimental cholestasis. *Cell Death Dis.* 2016;7: e2390.

44. Pierdomenico M, et al. Necroptosis is active in children with inflammatory bowel disease and contributes to heighten intestinal inflammation. *Am. J. Gastroenterol.* 2014;109: 279–287.

45. Whitcomb DC. Acute pancreatitis. *N Engl J Med.* 2006; 354: 2142e2150.

46. Wu J, Huang Z, Ren J, Zhang Z, He P, Li Y, Ma J, Chen W, Zhang Y, Zhou X, Yang Z, Wu SQ, Chen L, Han J. Mlkl knockout mice demonstrate the indispensable role of Mlkl in necroptosis. *Cell Res.* 2013; 23:994e1006.

47. He S, Wang L, Miao L, Wang T, Du F, Zhao L, Wang X. Receptor interacting protein kinase-3 determines cellular necrotic response to TNF- α . *Cell.* 2009; 137:1100e1111.

48. Louhimo JM, Steer ML, Perides G. Necroptosis is an important severity determinant and potential therapeutic target in experimental severe pancreatitis. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2016; 2:519e535.

49. Günther C, Martini E, Wittkopf N, Amann K, Weigmann B, Neumann H, Waldner MJ, Hedrick SM, Tenzer S, Neurath MF, Becker C. Caspase-8 regulates TNF- α -induced epithelial necroptosis and terminal ileitis. *Nature.* 2011; 477:335e339.

50. Negroni A, Colantoni E, Pierdomenico M, Palone F, Costanzo M, Oliva S, Tiberti A, Cucchiara S, Stronati L. RIP3 AND pMLKL promote necroptosis-induced inflammation and alter membrane permeability in intestinal epithelial cells. *Dig Liver Dis.* 2017; 49:1201e1210.

51. von Massenhausen A, et al. Phenytoin inhibits necroptosis. *Cell Death Dis.* 2018; 9:359.

52. Gong YN, et al. ESCRT-III acts downstream of MLKL to regulate necroptotic cell death and its consequences. *Cell.* 2017; 169: 286–300 e216.

53. Yang B, et al. Interleukin-1 receptor activation aggravates autosomal dominant polycystic kidney disease by modulating regulated necrosis. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, 2019. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00104.2019>.

54. Zhao J, et al. Mixed lineage kinase domain-like is a key receptor interacting protein 3 downstream component of TNF-induced necrosis. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2012;109:5322–5327.

55. Newton K, Dugger DL, Maltzman A, Greve JM, Hedehus M, Martin-McNulty B, Carano RA, Cao TC, Van Bruggen N, Bernstein L, Lee WP, Wu X, Devoss J, Zhang J, Jeet S, Peng I, McKenzie BS, Roose-Girma M, Caplazi P, Diehl L, Webster JD, Vucic D. RIPK3 deficiency or catalytically inactive RIPK1 provides greater benefit than MLKL deficiency in mouse models of inflammation and tissue injury. *Cell Death Differ.* 2016; 23:1565e1576.

56. Linkermann A, De Zen F, Weinberg J, Kunzendorf U, Krautwald S. Programmed necrosis in acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant.* 2012; 27:3412e3419.

57. Linkermann A, Brasen JH, Darding M, Jin MK, Sanz AB, Heller J-O, De Zen F, Weinlich R, Ortiz A, Walczak H, Weinberg JM, Green DR, Kunzendorf U, Krautwald S. Two independent pathways of regulated necrosis mediate ischemia-reperfusion injury. *Proc Natl Acad Sci.* 2013; 110:12024e12029.

58. Guo C, et al. Pathogenesis of lupus nephritis: RIP3 dependent necroptosis and NLRP3 inflammasome activation. *J. Autoimmun.*, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2019.05.014>.

59. Fan H, et al. Activation-induced necroptosis contributes to B-cell lymphopenia in active systemic lupus erythematosus. *Cell Death Dis.* 2014;5: e1416.

60. Wang X, He Z, Liu H, Yousefi S, Simon HU. Neutrophil necroptosis is triggered by ligation of adhesion molecules following GM-CSF priming. *J. Immunol.* 2016;197: 4090–4100.

61. Wang X, Yousefi S, Simon HU. Necroptosis and neutrophil-associated disorders. *Cell Death Dis.* 2018; 9:111.

62. Kim SK, et al. Upregulated RIP3 Expression Potentiates MLKL Phosphorylation-Mediated Programmed Necrosis in Toxic Epidermal Necrolysis. *J. Invest Dermatol.* 2015;135:2021–2030.

63. Matthay MA, Zemans RL. The acute respiratory distress syndrome: pathogenesis and treatment. *Annu Rev Pathol.* 2011; 6:147e163.

64. Pan L, Yao D, Yu YZ, Chen BJ, Li SJ, Xi C, Wang ZH, Li JH, Long J, Tu YS: Activation of necroptosis in a rat model of acute respiratory distress syndrome induced by oleic acid. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2016; 68:661e668.

65. Wang L, Wang T, Li H, Liu Q, Zhang Z, Xie W, Feng Y, Socorburam T, Wu G, Xia Z, Wu Q. Receptor interacting protein 3-mediated necroptosis promotes lipopolysaccharide- induced inflammation and acute respiratory distress syndrome in mice. *PLoS One*. 2016; 11:e0155723.
66. Pan L, Yao DC, Yu YZ, Li SJ, Chen BJ, Hu GH, Xi C, Wang ZH, Wang HY, Li JH, Tu YS. Necrostatin-1 protects against oleic acid-induced acute respiratory distress syndrome in rats. *Biochem Biophys Res Commun*. 2016; 478:1602e1608.
67. Soriano JB, Abajobir AA, Abate KH, Abera SF, Agrawal A, Ahmed MB, et al. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990e2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respir Med*. 2017; 5:691e706.
68. Kasahara Y, Tuder RM, Cool CD, Lynch DA, Flores SC, Voelkel NF. Endothelial cell death and decreased expression of vascular endothelial growth factor and vascular endothelial growth factor receptor 2 in emphysema. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 163:737e744.
69. Imai K, Mercer BA, Schulman LL, Sonett JR, D'Armiento JM. Correlation of lung surface area to apoptosis and proliferation in human emphysema. *Eur Respir J*. 2005; 25:250e258.
70. Mizumura K, Cloonan SM, Nakahira K, Bhashyam AR, Cervo M, Kitada T, Glass K, Owen CA, Mahmood A, Washko GR, Hashimoto S, Ryter SW, Choi AM. Mitophagy- dependent necroptosis contributes to the pathogenesis of COPD. *J Clin Invest*. 2014;124:3987e4003.
71. Pouwels SD, Zijlstra GJ, van der Toorn M, Hesse L, Gras R, ten Hacken NH, Krysko DV, Vandenabeele P, de Vries M, van Oosterhout AJM, Heijink IH, Nawijn MC. Cigarette smoke-induced necroptosis and DAMP release trigger neutrophilic airway inflammation in mice. *Am J Physiol Cell Mol Physiol*. 2015; 310:377e386.
72. Kaiser WJ, et al. Toll-like receptor 3-mediated necrosis via TRIF, RIP3, and MLKL. *J. Biol. Chem*. 2013;288:31268–31279.
73. Cho YS, Challa S, Moquin D, Genga R, Ray TD, Guildford M, Chan FK. Phosphorylation-driven assembly of the RIP1-RIP3 complex regulates programmed necrosis and virus-induced inflammation. *Cell*. 2009; 137:1112e1123.
74. Chan FK, Shisler J, Bixby JG, Felices M, Zheng L, Appel M, Orenstein J, Moss B, Lenardo MJ. A role for tumor necrosis factor receptor-2 and receptor-interacting protein in programmed necrosis and antiviral responses. *J Biol Chem*. 2003;278: 51613e51621.
75. Daniels BP, Snyder AG, Olsen TM, Orozco S, Oguin TH, Tait SW, Martinez J, Gale M, Loo YM, Oberst A. RIPK3 restricts viral pathogenesis via cell death-independent neuroinflammation. *Cell*. 2017;169:301e313.
76. Qin X, Ma D, Tan YX, Wang HY, Cai Z. The role of necroptosis in cancer: A double-edged sword? *Biochim Biophys. Acta Rev. Cancer*. 2019; 1871:259–266.
77. Messmer MN, Snyder AG, Oberst A. Comparing the effects of different cell death programs in tumor progression and immunotherapy. *Cell Death Differ*. 2019;26: 115–129.
78. Conev NV, et al. RIPK3 expression as a potential predictive and prognostic marker in metastatic colon cancer. *Clin. Invest Med*. 2019; 42, E31–E38.
79. Dziedzic SA, et al. ABIN-1 regulates RIPK1 activation by linking Met1 ubiquitylation with Lys63 deubiquitylation in TNF-RSC. *Nat. Cell Biol*. 2018;20: 58–68.
80. Hu B, et al. Prognostic and clinicopathological significance of MLKL expression in cancer patients: a meta-analysis. *BMC Cancer*. 2018;18; 736.
81. Cerhan JR, et al. Genetic variation in 1253 immune and inflammation genes and risk of non-Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2007;110: 4455–4463.
82. Strilic B, et al. Tumour-cell-induced endothelial cell necroptosis via death receptor 6 promotes metastasis. *Nature*. 2016; 536: 215–218.
83. Weisel K, Scott NE, Thompson DJ, Votta BJ, Madhavan S, Povey K, Wolstenholme A, Simeoni M, Rudo T, Richards-Peterson L, Sahota T, Wang JG, Lich J, Finger J, Verticelli A, Reilly M, Gough PJ, Harris PA, Bertin J, Wang ML. Randomized clinical study of safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of RIPK1 inhibitor GSK2982772 in healthy volunteers. *Pharmacol Res Perspect*. 2017; 5:6.
84. Alinia H, Moradi Tuchayi S, Smith JA, Richardson IM, Bahrami N, Jaros SC, Sandoval LF, Farhangian ME, Anderson KL, Huang KE, Feldman SR. Long-term adherence to topical psoriasis treatment can be abysmal: a 1-year randomized intervention study using objective electronic adherence monitoring. *Br J Dermatol*. 2017; 176:759e764.
85. Gisondi P, Del Giglio M, Girolomoni G. Treatment approaches to moderate to severe psoriasis. *Int J Mol Sci*. 2017; 18:e2427.
86. Armstrong AW, Robertson AD, Wu J, Schupp C, Lebwohl MG. Undertreatment, treatment trends, and treatment dissatisfaction among patients with psoriasis and psoriatic arthritis in the United States: findings from the National Psoriasis Foundation Surveys, 2003–2011. *JAMA Dermatol*. 2013; 149:1180e1185.
87. Lande R, Gregorio J, Facchinetti V, Chatterjee B, Wang YH, Homey B, Cao W, Wang YH, Su B, Nestle FO, Zai T, Mellman I, Schröder JM, Liu YJ, Gilliet M. Plasmacytoid dendritic cells sense self-DNA coupled with antimicrobial peptide. *Nature*. 2007; 449:564e569.

88. Kryczek I, Bruce AT, Gudjonsson JE, Johnston A, Aphale A, Vatan L, Szeliga W, Wang Y, Liu Y, Welling TH, Elder JT, Zou W. Induction of IL-17 β T cell trafficking and development by IFN- γ : mechanism and pathological relevance in psoriasis. *J Immunol*. 2008; 181:4733e4741.

89. Nogales KE, Davidovici B, Krueger JG. New insights in the immunologic basis of psoriasis. *Semin Cutan Med Surg*. 2010; 29:3e9.

90. Saito N, Honma M, Shibuya T, Iinuma S, Igawa S, Kishibe M, Ishida-Yamamoto A. RIPK1 downregulation in keratinocyte enhances TRAIL signaling in psoriasis. *J Dermatol Sci*. 2018; 91:79e86.

91. Guo Q, Wang Y, Xu D, Nossent J, Pavlos NJ, Xu J. Rheumatoid arthritis: pathological mechanisms and modern pharmacologic therapies. *Bone Res*. 2018; 6:15.

92. Rutherford A, Nikiphorou E, Galloway J. Rheumatoid arthritis. Edited by Miedany YE. In *Comorbidity in Rheumatic Diseases*. Cham, Switzerland: Springer, 2017. pp. 53e79.

93. Conos SA, Chen KW, De Nardo D, Hara H, Whitehead L, Núñez G, Masters SL, Murphy JM, Schroder K, Vaux DL, Lawlor KE, Lindqvist LM, Vince JE. Active MLKL triggers the NLRP3 inflammasome in a cell-intrinsic manner. *Proc Natl Acad Sci*. 2017; 114:e961ee969.

94. Vince JE, Wong WW, Gentle I, Lawlor KE, Allam R, O'Reilly L, Mason K, Gross O, MaS, Guarda G, Anderton H, Castillo R, Häcker G, Silke J, Tschopp J. Inhibitor of apoptosis proteins limit RIP3 kinase-dependent interleukin-1 activation. *Immunity*. 2012; 36:215e227.

95. Matthys P, Vermeire K, Heremans H, Billiau A. The protective effect of IFN- γ in experimental autoimmune diseases: a central role of mycobacterial adjuvant-induced myelopoiesis. *J Leukoc Biol*. 2000; 68:447e454.

96. Lee SH, Kwon JY, Kim SY, Jung KA, Cho ML. Interferon-gamma regulates inflammatory cell death by targeting necroptosis in experimental autoimmune arthritis. *Sci Rep*. 2017; 7:10133.

97. Klipa D, Mahmud N, Ahsan N. Antibody immunosuppressive therapy in solid organ transplant: part II. *MAbs*. 2010; 2:607e612.

98. Kwok C, Pavlosky A, Lian D, Jiang J, Huang X, Yin Z, Liu W, Haig A, Jevnikar AM, Zhang ZX. Necroptosis is involved in CD4 β T cell-mediated microvascular endothelial cell death and chronic cardiac allograft rejection. *Transplantation*. 2017, 101:2026e2037.

Информация об авторах:

Дмитриев Юрий Валерьевич, младший научный сотрудник НИЛ нанотехнологий Института экспериментальной медицины ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Галагудза Михаил Михайлович, д.м.н., член-корреспондент РАН, профессор РАН, директор Института экспериментальной медицины ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Dmitriev Yuri V., junior researcher at the research laboratory of Nanotechnology at the Institute of Experimental Medicine which is a structural unit of Almazov National Medical Research Centre;

Galagudza Mikhail M., MD, DSc, director of the Institute Experimental Medicine which is a structural unit of Almazov National Medical Research Centre, professor and corresponding member of the Russian Academy of Sciences.

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 616.24-008.444:616.12

СИНДРОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ: ОТ ДИАГНОСТИКИ К ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ (ЧАСТЬ 1)

Ионин В. А.¹, Павлова В. А.¹, Баранова Е. И.^{1,2}

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Ионин Валерий Александрович,
ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад.
И. П. Павлова Минздрава России,
ул. Льва Толстого, д. 6-8, Санкт-Петербург,
Россия, 197022.
E-mail: ionin.v.a@gmail.com

Статья поступила в редакцию 14.03.2022
и принята к печати 31.03.2022.

РЕЗЮМЕ

В обзоре обсуждаются актуальность проблемы синдрома обструктивного апноэ сна в реальной клинической практике, особенности диагностики и персонализированного подхода в терапии с учетом разных коморбидных состояний, рассматриваются результаты основных клинических исследований и рекомендации. Поиск литературы и отбор клинических исследований был проведен за период с 2000 по 2020 годы на сайтах Европейского и Российского обществ кардиологов, а также по базам данных PubMed, eLibrary, Google Scholar.

Ключевые слова: апноэ, гипопноэ, персонализированная терапия, сердечно-сосудистые заболевания.

Для цитирования: Ионин В.А., Павлова В.А., Баранова Е.И. Синдром обструктивного апноэ сна и сердечно-сосудистые заболевания: от диагностики к персонализированной терапии (часть 1). Российский журнал персонализированной медицины. 2022;2(2):46-53. DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-2-46-53

OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SYNDROME AND CARDIOVASCULAR DISEASES: FROM DIAGNOSIS TO PERSONALIZED THERAPY (PART 1)

Ionin V. A.¹, Pavlova V. A.¹, Baranova E. I.^{1, 2}

¹ Pavlov St-Petersburg State Medical University

² Almazov National Medical Research Centre

Corresponding author:

Ionin Valery A.,
Pavlov St-Petersburg State Medical
University,
Lva Tolstogo str., 6-8, Saint Petersburg,
Russia, 197022.
E-mail: ionin.v.a@gmail.com

Received 14 March 2022; accepted
31 March 2022.

ABSTRACT

The review discusses the relevance of the problem of obstructive sleep apnea syndrome in real clinical practice, features of diagnostics and a personalized approach to therapy considering various comorbid conditions, a review of the results of major clinical studies and recommendations. Literature search and selection of clinical studies was carried out for the period from 2000 to 2020 on the websites of the European and Russian Societies of Cardiology, as well as databases PubMed, eLibrary, Google Scholar.

Key words: apnea, cardiovascular diseases, hypopnea, personalized therapy.

For citation: Ionin VA, Pavlova VA, Baranova EI. Obstructive sleep apnea syndrome and cardiovascular diseases: from diagnosis to personalized therapy (part 1). Russian Journal for Personalized Medicine. 2022;2(2):46-53. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-2-46-53

Список сокращений: ВДП — верхние дыхательные пути, ИАГ — индекс апноэ/гипопноэ, ИМТ — индекс массы тела, СНС — симпатическая нервная система, СОАС — синдром обструктивного апноэ сна, СРАР — неинвазивная респираторная поддержка непрерывным потоком, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

ВВЕДЕНИЕ

Нарушения сна связаны с увеличением риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1]. По данным ряда исследований, в популяции распространенность нарушений сна составляет около 32,1 %: бессонница (8,2 %), парасомния (6,1 %), повышенная сонливость (5,9 %), синдром беспокойных ног (12,5 %) и расстройства дыхания (7,1 %), связанные со сном и, в частности, синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) [2]. СОАС характеризуется повторяющимися периодами полного (апноэ) или частично-го коллапса (гипопноэ) верхних дыхательных путей (ВДП) во время сна, вызывающих фрагментацию сна и частые пробуждения головного мозга, которые приводят к чрезмерной дневной сонливости [3]. СОАС с сопутствующей дневной сонливостью встречается с частотой от 2 % до 14 % в различных группах взрослого населения среднего возраста в зависимости от сопутствующих факторов риска [4]. Ранняя диагностика и коррекция СОАС — значимая проблема общественного здравоохранения, поскольку пациенты с некорригированным СОАС имеют более высокие показатели обращения за медицинской помощью, чаще госпитализируются, с чем связаны более высокие расходы на здравоохранение [3]. Для взрослых с СОАС характерно центральное ожирение, а распространенность сердечно-сосудистой патологии и смертность среди страдающих СОАС выше, чем у пациентов с ожирением без нарушений дыхания во время сна. Па-

циенты с СОАС часто имеют один или несколько сопутствующих факторов кардиоваскулярного риска и сердечно-сосудистых заболеваний, включая дислипидемию, инсулинорезистентность, артериальную гипертензию, сахарный диабет, нарушения ритма и проводимости, хроническую сердечную недостаточность [5]. В то же время частое сочетание СОАС с различными ССЗ в реальной клинической практике требует персонализации выбора терапевтической стратегии, поэтому в данном обзоре представлены критерии СОАС, методы диагностики данного синдрома и наиболее часто встречающиеся коморбидные состояния у пациентов с СОАС.

ДИАГНОСТИКА СОАС

На этапе первичной медицинской помощи врач любого профиля должен выявлять пациентов с высокой вероятностью СОАС, ориентируясь на характерные жалобы (табл. 1). Симптомы, характерные для СОАС, разделить на две группы: проявляющиеся во сне и отмечаемые во время бодрствования. Также настороженность должно вызывать наличие цереброваскулярной или сердечно-сосудистой патологии, трудно контролируемой резистентной артериальной гипертензии (АГ), гипертонических кризов или пароксизмов фибрилляции предсердий (ФП) в предутренние часы, сахарного диабета 2 типа (СД2Т) и ожирения.

Физикальное исследование не дает возможности достоверно диагностировать СОАС, но позволяет исключить другие причины жалоб. Необходимо оценить при первичном осмотре:

- индекс массы тела (ИМТ > 30 кг/м²);
- окружность шеи (более 43 см или менее 38 см у мужчин);
- строение лица (микрогнатия, ретрогнатия, узкая верхняя челюсть, вытянутое лицо с удлинённой нижней частью лица);

Таблица 1. Клинические признаки синдрома обструктивного апноэ сна

Симптомы, проявляющиеся во время бодрствования	Симптомы, проявляющиеся во время сна
Утомляемость Головные боли (утром) Сонливость Снижение памяти Снижение концентрации внимания Перепады настроения Угнетение либидо Изжога	Громкий храп Остановки дыхания Беспокойный сон Пробуждения с чувством удушья Потливость Частые позывы на мочеиспускание Изжога

- визуальные признаки нарушения носового дыхания (могут иметь место отек слизистой носа, искривление носовой перегородки, полипы носовой полости, аденоидные вегетации, снижение тонуса глоточных мышц);

- особенности структуры ротоглотки (анатомически узкая глотка, макроглоссия, удлинение язычка и увеличенное мягкое нёбо, гипертрофия миндалин, зубочелюстные аномалии);

- артериальное давление и оценка пульса.

При подозрении на СОАС необходимо его инструментальное подтверждение при помощи различных видов обследования.

Полисомнография (ПСГ), помимо регистрации дыхательных и сердечных показателей, позволяет мониторировать биоритмы головного мозга с определением фаз сна, а также регистрировать миограмму и окулограмму. ПСГ проводят при подозрении на наличие другого заболевания; атипичных симптомах; сомнительных результатах кардиореспираторного мониторинга ночного сна; отсутствии эффекта регулярно проводимой терапии.

Кардиореспираторное мониторирование ночного сна. Данная функциональная методика позволяет зарегистрировать воздушный поток дыхания, экскурсии грудной клетки и живота, звуковые характеристики храпа, положение тела, а также 3-х или 12-канальную электрокардиограмму.

Респираторное мониторирование во время сна позволяет зарегистрировать воздушный поток дыхания, экскурсии грудной клетки и живота, звуковые характеристики храпа, что в большинстве клинических ситуаций достаточно для оценки нарушений дыхания и оценки степени тяжести.

Единичный эпизод обструктивного апноэ — полное прекращение или временное нарушение респираторного потока воздуха при сохранном дыхательном усилии. Обструктивное событие должно удовлетворять сочетанию критерия 1 или 2 с критерием 3:

1. Снижение респираторного потока не менее чем на 50 % от исходного уровня. Исходный уровень — амплитуда колебаний давления респираторного потока при стабильном дыхании в течение 2 минут до начала события или средняя амплитуда трех максимальных вдохов при неравномерном дыхании за 2 минуты до эпизода.

2. Нарушение проходимости дыхательных путей со снижением респираторного потока более чем на 50 %, что сопровождается снижением сатурации периферической крови на 4 % и более или пробуждением.

3. Длительность события не менее 10 с.

Гипопноэ — снижение респираторного потока воздуха не менее чем на 30 % при длительности

эпизода не менее 10 с и снижении кислородного насыщения крови минимум на 4 %.

Различают 3 степени тяжести СОАС: легкий (5–15 событий/час), средней тяжести (15–30 событий/час) и тяжелый (30 и более событий/час).

ЛЕЧЕНИЕ

Целью терапии СОАС является устранение остановок дыхания. Эффективность терапии оценивают по степени снижения индекса апноэ/гипопноэ сна (ИАГ): терапия считается успешной, если ИАГ снижается более чем на 50 % или до величины менее 15 событий/час. Именно в этом случае существенно улучшается работоспособность пациента и его функциональные возможности, повышается качество жизни, достоверно снижается риск осложнений. Выбор метода лечения зависит от конкретной причины обструкции верхних дыхательных путей и от тяжести синдрома. Лечение должно быть предложено всем пациентам с комплексом симптомов СОАС. В случае бессимптомного течения СОАС лечение назначают при наличии тяжелых соматических заболеваний или при тяжелой форме синдрома у пациентов (ИАГ более 30), или при ИАГ более 20 в час при наличии выраженной дневной сонливости и сопутствующих заболеваний, обусловленных данным нарушением. Терапия постоянным положительным давлением в дыхательных путях (СРАР-терапия) заключается в создании дополнительного давления вдыхаемого потока при помощи устройства, подающего воздух через гибкую трубку в назальную маску и предотвращающего таким образом коллапс верхних дыхательных путей. В результате происходит увеличение остаточного дыхательного объема легких, что вызывает опосредованное расширение верхних дыхательных путей. Эффективность СРАР-терапии близка к 100 % при использовании аппарата не менее 5 ночей в неделю по 4 часа и более. Данный метод не излечивает от заболевания; большинству пациентов приходится пользоваться прибором пожизненно. Оценка эффективности лечения проводится не позже, чем через 2 недели от начала терапии при помощи сомнографического исследования в случае пользования неавтоматическим аппаратом или по данным, зарегистрированным автоматическим прибором.

В реальной клинической практике пациентам с СОАС требуется персонализированный подход для определения показаний и проведения неинвазивной респираторной поддержки с учетом коморбидных состояний.

СОАС, ожирение и сахарный диабет

Ожирение является одним из ведущих патогенетических факторов развития СОАС. По данным М. В. Горбуновой с соавторами, распространенность СОАС у пациентов с избыточной массой тела превышает 30 %, достигая 50–98 % у больных с морбидным ожирением, так как отложение висцерального жира в мягких тканях глотки способствует сужению верхних дыхательных путей [6]. Ранее было установлено, что окружность шеи является более значимым предиктором развития нарушений дыхания во сне, чем индекс массы тела (ИМТ), и этот факт отражает ключевую роль наличия жировых отложений в области глотки для развития СОАС [7]. В свою очередь, апноэ усугубляет тяжесть метаболических нарушений. В исследовании О. Ю. Чижовой с соавторами установлено, что проявления метаболического синдрома были выявлены у 36 % пациентов с СОАС, при этом тяжесть метаболических нарушений зависела от степени нарушения дыхания во сне. Было доказано, что действие интермиттирующей острой гипоксии приводит к активации НАДФН-оксидаз, что способствует окислительному повреждению и усилению провоспалительного ответа. Таким образом, замыкается порочный круг взаимодействия ожирения и СОАС. Оксидативный стресс является причинным фактором развития ожирения при нарушениях дыхания во сне посредством стимуляции накопления белой жировой ткани (пролиферация преадипоцитов и дифференциация адипоцитов) и нарушения механизмов, отвечающих за прием пищи, на уровне гипоталамуса [8]. Повторяющееся снижение насыщения кислородом и, что более важно, повторное насыщение, которое характеризует эпизоды апноэ при СОАС, также может способствовать развитию воспаления. Системное воспаление тесно связано с патогенезом атеросклероза и артериальной гипертензии, однако, его роль у пациентов с СОАС ассоциирована с ожирением. Циркулирующие маркеры воспаления, такие как фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α), С-реактивный белок (СРБ) и интерлейкин-6 (ИЛ-6), повышены у пациентов с СОАС, в особенности при ожирении. Тем не менее, в исследовании Исландской когорты с СОАС ($n = 454$) недавно обнаружено, что степень тяжести СОАС является независимым предиктором повышения уровней ИЛ-6 и СРБ в плазме крови пациентов без ожирения. Важно отметить, что индекс десатурации независимо ассоциирован с уровнем ФНО- α при СОАС, что подтверждает ключевую роль индекса десатурации как индуктора воспалительного ответа [9].

Среди больных сахарным диабетом 2 типа, особенно на фоне ожирения, широко распространен СОАС и встречается в 36 % случаев [10]. По совре-

менным представлениям, СОАС рассматривается как самостоятельный фактор риска инсулинорезистентности, предиабета и сахарного диабета 2 типа. Интермиттирующая гипоксемия стимулирует процессы глюконеолиза и глюконеогенеза, а также за счет высвобождения промедиаторов воспаления вызывает повреждения нейроэндокринной системы, лежащие в основе инсулинорезистентности и метаболического синдрома [8]. Механизм развития инсулинорезистентности при СОАС довольно сложен. Одной из патогенетических составляющих является окислительный стресс вследствие интермиттирующей гипоксии. Другим связующим звеном служит активация симпатической нервной системы (СНС), вследствие чего вырабатывается избыток катехоламинов, что стимулирует глюконеолиз, глюконеогенез и секрецию глюкагона. Кроме того, активация симпатической нервной системы стимулирует липолиз с повышением циркуляции свободных жирных кислот. Все это приводит к нарушению толерантности к глюкозе, гиперинсулинизму, инсулинорезистентности. Одной из возможных причин возникновения инсулинорезистентности авторы считают повышение уровня эндогенных глюкокортикоидов — контринсулярных гормонов [11]. Еще одним потенциальным путем нарушения метаболизма глюкозы у пациентов с СОАС может являться повышенная дневная сонливость. Согласно данным исследования A. Barcelo, дневная сонливость ассоциирована с инсулинорезистентностью независимо от наличия у пациентов ожирения [12].

Оценить изолированное влияние СОАС на риск развития сахарного диабета сложно из-за ключевой роли ожирения в развитии этих состояний. Тем не менее, в исследовании McNicholas с соавторами был установлен более высокий уровень гликированного гемоглобина и глюкозы натощак у пациентов с СОАС независимо от ИМТ [13]. В то же время М. В. Горбунова с соавторами выявили нарушения углеводного обмена у 29,6 % пациентов с легким СОАС, у 50 % пациентов с СОАС средней степени тяжести и у 61,8 % больных с тяжелым его течением, что подтверждает наличие влияния СОАС и степени тяжести этого синдрома на течение сахарного диабета 2 типа [13].

С учетом персонализации терапии у всех пациентов с СОАС и ожирением терапевтическая тактика должна начинаться со снижения массы тела. При ИМТ 25,0–29,9 кг/м² снижение веса требуется, когда имеет место ожирение по центральному типу (окружность талии > 88 см у женщин и > 102 см у мужчин). В исследованиях ранее было установлено, что снижение веса на 10 % приводит к сниже-

нию ИАГ на 18–34 % [14]. Таким образом, целью лечения пациентов с СОАС и ожирением является достижение стабильного снижения веса, как минимум на 5–10 %, и его удержание. Использование СРАР-терапии позволяет устранить интермиттирующую гипоксию и восстановить структуру сна, что способствует снижению гиперактивации симпатической системы и нормализации продукции соматотропного гормона и тестостерона, играющих важную роль в активации метаболических процессов и поддержании гомеостаза [15]. Однако снижение массы тела до нормальных значений обычно является невыполнимой задачей для пациентов с морбидным ожирением. При тяжелом, патологическом ожирении в сочетании с СОАС для снижения веса может потребоваться лечение в специализированном лечебном учреждении, а при индексе массы тела (ИМТ) $> 40 \text{ кг/м}^2$ и неэффективности иных методов лечения может ставиться вопрос о бариатрической хирургии. Наличие СОАС у пациентов с ожирением является фактором риска периоперационных осложнений. Этот риск увеличивается с повышением степени тяжести нарушений дыхания во сне и становится значительным именно у пациентов с тяжелой степенью СОАС. Ранее было установлено, что тяжелый СОАС и предоперационная гипоксемия являются факторами риска послеоперационных осложнений в бариатрической хирургии, поэтому пациенты, демонстрирующие сочетание обоих факторов, подвержены более высокому периоперационному риску и требуют коррекции СОАС до и после оперативного лечения [16]. Таким образом, лечение ожирения требует мультидисциплинарного подхода и включает психотерапию, диетотерапию, неинвазивную респираторную поддержку и медикаментозную терапию с применением препаратов, обладающих безопасным профилем в отношении ССЗ, в частности из группы агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1. Ранее было установлено, что терапия препаратом лираглутид в дозе 3,0 мг, согласно рандомизированному исследованию SCALE Sleep Apnea, у пациентов с ИМТ $\geq 30 \text{ кг/м}^2$, которые не получали СРАР-терапии, приводила к уменьшению веса у пациентов с СОАС на 10 %, что снижало степень тяжести апноэ на 30 % [17]. По данным исследования Н. В. Струевой с соавторами установлено, что на фоне проведения комплексного лечения ожирения, включающего регулярную СРАР-терапию, отмечалось клинически значимое снижение массы тела у большинства больных ожирением [18].

В результате изучения роли СРАР-терапии у пациентов с нарушением углеводного обмена при неизменном режиме сахароснижающей терапии

был установлен позитивный эффект нормализации ночного дыхания на снижение уровня гликозилированного гемоглобина на 0,7 % [13, 19]. Это влияние реализуется, вероятнее всего, за счет снижения инсулинорезистентности. Подобные данные о снижении уровня гликозилированного гемоглобина на фоне СРАР-терапии у больных сахарным диабетом 2 типа с сопутствующим СОАС были получены и в другом исследовании [20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания и метаболические нарушения, связанные с СОАС, включая метаболический синдром, ожирение и сахарный диабет 2 типа, являются серьезной проблемой и ухудшают прогноз таких пациентов, а также представляют сложность в оказании интегрированной медицинской помощи при СОАС. Неинвазивная респираторная поддержка (СРАР-терапия) — основной метод коррекции СОАС, который эффективен для уменьшения симптомов и улучшения качества жизни, а также положительно влияет на функцию эндотелия и чувствительность к инсулину, что важно в комплексной терапии, так как специфические механизмы, связанные с СОАС, такие как гипоксия, воспаление, окислительный стресс и резистентность к инсулину, также являются ключевыми патогенетическими факторами развития сердечно-сосудистых заболеваний. Однако терапия коморбидного пациента с СОАС в реальной клинической практике чаще всего требует мультидисциплинарного подхода, включая изменение образа жизни, модификацию факторов риска ССЗ и коррекцию СОАС с персонализацией терапевтической стратегии в различных клинических ситуациях.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/ REFERENCES

1. Ge L, Guyatt G, Tian J, Pan B, Chang Y, Chen Y, et al. Insomnia and risk of mortality from all-cause, cardiovascular disease, and cancer: Systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Sleep Medicine Reviews* 2019;48. <https://doi.org/10.1016/J.SMRV.2019.101215>.
2. Kerkhof GA. Epidemiology of sleep and sleep disorders in The Netherlands. *Sleep Medicine* 2017;30:229–39. <https://doi.org/10.1016/J.SLEEP.2016.09.015>.

3. Qaseem A, Holty JEC, Owens DK, Dallas P, Starkey M, Shekelle P. Management of obstructive sleep apnea in adults: A clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Annals of Internal Medicine* 2013;159:471–83. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-159-7-201310010-00704>.
4. Myers KA, Mrkobrada M, Simel DL. Does this patient have obstructive sleep apnea?: The Rational Clinical Examination systematic review. *JAMA* 2013;310:731–41. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2013.276185>.
5. Kasai T, Floras JS, Bradley TD. Sleep apnea and cardiovascular disease: a bidirectional relationship. *Circulation* 2012;126:1495–510. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.070813>.
6. Gorbunova MV, Babak SL, Malyavin AG. Rational antihypertensive therapy in patients with obstructive sleep apnea. *The Russian Archives of Internal Medicine* 2019;9:85–92. [Горбунова М.В., Бабак С.Л., Малавин А.Г. Рациональная антигипертензивная терапия пациентов с обструктивным апноэ сна. *Архивъ Внутренней Медицины* 2019;9:85–92. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2019-9-2-85-92>.]
7. Duarte RLM, Magalhães-da-Silveira FJ, Gozal D. Predictive Factors for Obstructive Sleep Apnea Diagnosis in Bariatric Surgery Candidates with or Without Chronic Insomnia Complaints. *Obesity Surgery* 2022;32:33–41. <https://doi.org/10.1007/S11695-021-05748-5>.
8. Chizhova OYu. The role of obstructive sleep apnea in the development of metabolic syndrome and obesity. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2019;11(2):49–52. [Чижова О.Ю. Значение обструктивных апноэ сна в развитии метаболического синдрома и ожирения. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова*. 2019;11:49–52. <https://doi.org/10.17816/mechnikov201911249-52>.]
9. Arnardottir ES, Maislin G, Schwab RJ, Staley B, Benediktssdottir B, Olafsson I, et al. The interaction of obstructive sleep apnea and obesity on the inflammatory markers C-reactive protein and interleukin-6: the Icelandic Sleep Apnea Cohort. *Sleep* 2012;35:921–32. <https://doi.org/10.5665/SLEEP.1952>.
10. Punjabi NM. Do sleep disorders and associated treatments impact glucose metabolism? *Drugs* 2009;69 Suppl 2:13–27. <https://doi.org/10.2165/11531150-000000000-00000>.
11. Meslier N. [Sleep apnea syndromes, metabolic syndrome and insulin resistance]. *Revue Des Maladies Respiratoires* 2006;23 Spec No 2. [https://doi.org/10.1016/S0761-8425\(06\)72487-1](https://doi.org/10.1016/S0761-8425(06)72487-1).
12. Barceló A, Barbé F, de La Peña M, Martinez P, Soriano JB, Piérola J, et al. Insulin resistance and daytime sleepiness in patients with sleep apnoea. *Thorax* 2008;63:946–50. <https://doi.org/10.1136/THX.2007.093740>.
13. McNicholas WT, Bonsignore MR. Sleep apnoea as an independent risk factor for cardiovascular disease: current evidence, basic mechanisms and research priorities. *The European Respiratory Journal* 2007;29:156–78. <https://doi.org/10.1183/09031936.00027406>.
14. Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA* 2000;284:3015–21. <https://doi.org/10.1001/JAMA.284.23.3015>.
15. Hoyos CM, Killick R, Keenan DM, Baxter RC, Veldhuis JD, Liu PY. Continuous positive airway pressure increases pulsatile growth hormone secretion and circulating insulin-like growth factor-1 in a time-dependent manner in men with obstructive sleep apnea: a randomized sham-controlled study. *Sleep* 2014;37:733–41. <https://doi.org/10.5665/SLEEP.3580>.
16. Deflandre E, Gerdorf A, Lamarque C, Bertrand B. Understanding Pathophysiological Concepts Leading to Obstructive Apnea. *Obesity Surgery* 2018;28:2560–71. <https://doi.org/10.1007/S11695-018-3325-6>.
17. Blackman A, Foster GD, Zammit G, Rosenberg R, Aronne L, Wadden T, et al. Effect of liraglutide 3.0 mg in individuals with obesity and moderate or severe obstructive sleep apnea: the SCALE Sleep Apnea randomized clinical trial. *International Journal of Obesity (2005)* 2016;40:1310–9. <https://doi.org/10.1038/IJO.2016.52>.
18. Strueva NV, Melnichenko GA, Poluektov MG, Savelyeva LV. The efficiency of obesity treatment in patients with insomnia and obstructive sleep apnea syndrome. *Obesity and metabolism*. 2016;13(2): 26–32. [Струева Н.В., Мельниченко Г.А., Полуэктов М.Г., Савельева Л.В. Эффективность лечения ожирения у больных с инсомнией и синдромом обструктивного апноэ сна. *Ожирение и Метаболизм*. 2015;13:25–32. <https://doi.org/10.14341/OMET2016225-32>.]
19. Burchakov DI, Mayorov AY. CPAP-THERAPY DECREASES GLYCATED HEMOGLOBIN IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND SLEEP APNOEA. *Medical Council* 2017:132–5. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-10-132-135>.
20. Hassaballa HA, Tulaimat A, Herdegen JJ, Mokhlesi B. The effect of continuous positive airway pressure on glucose control in diabetic patients with severe obstructive sleep apnea. *Sleep & Breathing = Schlaf & Atmung* 2005;9:176–80. <https://doi.org/10.1007/S11325-005-0033-Y>.

Информация об авторах:

Ионин Валерий Александрович, к.м.н., доцент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии,

кардиологии с клиникой им. акад. Г. Ф. Ланга, старший научный сотрудник НИИССЗ НКЦа ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России;

Павлова Виктория Александровна, клинический ординатор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г. Ф. Ланга ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России;

Баранова Елена Ивановна, д.м.н., профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г. Ф. Ланга, директор ИССЗ ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, заведующий НИЛ метаболического синдрома Института эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Ionin Valery A., MD, PhD, Senior Researcher, Associate Professor, Department of Faculty Therapy, Pavlov St-Petersburg State Medical University;

Pavlova Victorya A., MD, Resident, Department of Faculty Therapy, Pavlov St-Petersburg State Medical University;

Baranova Elena I., MD, PhD, DSc, FESC, Professor, Head of Research Laboratory for Metabolic Syndrome, Almazov National Medical Research Centre, Professor, Department of Faculty Therapy, Pavlov St-Petersburg State Medical University.

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 616.24-008.444:616.12

СИНДРОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ: ОТ ДИАГНОСТИКИ К ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ (ЧАСТЬ 2)

Ионин В. А.¹, Павлова В. А.¹, Баранова Е. И.^{1,2}

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Ионин Валерий Александрович,
ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад.
И. П. Павлова Минздрава России,
ул. Льва Толстого, д. 6-8, Санкт-Петербург,
Россия, 197022.
E-mail: ionin.v.a@gmail.com

Статья поступила в редакцию 14.03.2022
и принята к печати 31.03.2022.

РЕЗЮМЕ

В обзоре обсуждаются актуальность проблемы синдрома обструктивного апноэ сна в реальной клинической практике, особенности диагностики и персонализированного подхода в терапии с учетом разных коморбидных состояний, рассматриваются результаты основных клинических исследований и рекомендации. Поиск литературы и отбор клинических исследований был проведен за период с 2000 по 2020 годы на сайтах Европейского и Российского обществ кардиологов, а также по базам данных PubMed, eLibrary, Google Scholar.

Ключевые слова: апноэ, гипопноэ, персонализированная терапия, сердечно-сосудистые заболевания.

Для цитирования: Ионин В.А., Павлова В.А., Баранова Е.И. Синдром обструктивного апноэ сна и сердечно-сосудистые заболевания: от диагностики к персонализированной терапии (часть 1). Российский журнал персонализированной медицины. 2022;2(2):54-62. DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-2-54-62

OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SYNDROME AND CARDIOVASCULAR DISEASES: FROM DIAGNOSIS TO PERSONALIZED THERAPY (PART 2)

Ionin V. A.¹, Pavlova V. A.¹, Baranova E. I.^{1, 2}

¹ Pavlov St-Petersburg State Medical University

² Almazov National Medical Research Centre

Corresponding author:

Ionin Valery A.,
Pavlov St-Petersburg State Medical
University,
Lva Tolstogo str., 6-8, Saint Petersburg,
Russia, 197022.
E-mail: ionin.v.a@gmail.com

Received 14 March 2022; accepted
31 March 2022.

ABSTRACT

The review discusses the relevance of the problem of obstructive sleep apnea syndrome in real clinical practice, features of diagnostics and a personalized approach to therapy considering various comorbid conditions, a review of the results of major clinical studies and recommendations. Literature search and selection of clinical studies was carried out for the period from 2000 to 2020 on the websites of the European and Russian Societies of Cardiology, as well as databases PubMed, eLibrary, Google Scholar.

Key words: apnea, cardiovascular diseases, hypopnea, personalized therapy.

For citation: Ionin VA, Pavlova VA, Baranova EI. Obstructive sleep apnea syndrome and cardiovascular diseases: from diagnosis to personalized therapy (part 1). Russian Journal for Personalized Medicine. 2022;2(2):54-62. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-2-54-62

Список сокращений: АВ — атриовентрикулярный, АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ИАГ — индекс апноэ/гипопноэ, СД2Т — сахарный диабет 2 типа, СНС — симпатическая нервная система, СОАС — синдром обструктивного апноэ сна, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, СССУ — синдром слабости синусового узла, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ФП — фибрилляция предсердий.

ВВЕДЕНИЕ

В соответствии с современными представлениями обструктивное апноэ сна признается независимым фактором риска ССЗ, метаболических и гормональных нарушений. По ряду данных, СОАС у пациентов с избыточной массой тела превышает 30 %, достигая 50–98 % у больных с морбидным ожирением, так как отложение висцерального жира в мягких тканях глотки способствует сужению верхних дыхательных путей [1]. В свою очередь, СОАС усугубляет тяжесть метаболических нарушений. Ранее проявления метаболического синдрома были обнаружены у 36 % пациентов с СОАС, при этом тяжесть метаболических нарушений зависела от степени нарушения дыхания во сне [2]. В национальных рекомендациях 2013 года по диагностике и лечению МС нарушения дыхания во время сна рассматриваются не только в рамках МС и его осложнений, не исключается самостоятельный вклад сонного апноэ в развитие метаболических нарушений, ожирения, гиперинсулинемии, инсулинорезистентности, дислипидемии. СОАС сопряжен с признаками метаболического синдрома, компоненты которого — липидные нарушения, ожирение, повышенное АД, опосредуют связь нарушений дыхания во сне с сердечно-сосудистым риском. Для взрослых с СОАС характерно центральное ожирение, а распространенность сердечно-сосудистой патологии и смертность среди страдающих СОАС выше, чем у пациентов с ожирением без нарушений дыхания во время сна. Пациенты с СОАС часто имеют один или несколько сопутствующих факторов кардиоваскулярного риска и сердечно-сосудистых заболеваний, включая дислипидемию, инсулинорезистентность, артериальную гипертензию, сахарный диабет, нарушения ритма и проводимости, хроническую сердечную недостаточность [3]. В то же время частое сочетание СОАС с различными ССЗ в реальной клинической практике требует персонализации выбора терапевтической стратегии, поэтому в данном обзоре представлены критерии СОАС, методы диагностики данного синдрома и наиболее часто встречающиеся коморбидные состояния у пациентов с СОАС.

СОАС и артериальная гипертензия

Распространенность СОАС при артериальной гипертензии (АГ), по данным различных исследований, составляет 5–10 %, пациентам впоследствии был поставлен диагноз коморбидного СОАС с уровнем до 71 % среди лиц с резистентной АГ. Более того, СОАС, согласно Европейским рекомендациям по диагностике и лечению артериальной гипертензии, является наиболее распространенной причиной вторичной АГ [4].

В последние два десятилетия различные исследования были сосредоточены на поиске патогенетических механизмов влияния СОАС на риск сердечно-сосудистых заболеваний. Ранее было установлено, что наиболее значимый фактор влияния СОАС на риск ССЗ заключается в развитии и прогрессировании АГ (рис. 1).

Влияние обструкции верхних дыхательных путей и последующая гипоксия, гиперкапния, колебания отрицательного внутригрудного давления и микропробуждения головного мозга — все это приводит к резкому усилению периферической вазоконстрикции с повышением АД. Активация СНС также увеличивается, что, скорее всего, вызвано синергетическим влиянием гипоксии и гиперкапнии, а стимуляция центральных гиперкапнических хеморецепторов — мощный стимул для вентилиции и СНС. Также усиливается гипоксическая стимуляция периферических хеморецепторов вентилиции и вызывает системное сужение сосудов. При возобновлении вентилиции после повторного открытия дыхательных путей, часто совпадающего с пробуждением головного мозга от сна, наблюдается значительное увеличение ЧСС, которое на фоне периферической вазоконстрикции, вызванной гипоксией, приводит к еще большему повышению АД.

Возобновление вентилиции также влияет на резкое снижение активности СНС, и это происходит, скорее всего, из-за торможения через легочные афференты. Экспериментальные работы по изучению влияния СОАС на сердечно-сосудистую систему до и после обструкции верхних дыхательных путей у взрослых продемонстрировали резкое повышение АД и ЧСС, более чем на 20 мм рт. ст. и 15 ударов в минуту соответственно. Среднее АД после обструктивного апноэ увеличивается на 32 мм рт. ст. во время NREM-сна и на 42 мм рт. ст. во время быстрого сна (REM). В то время как эти отчеты у взрослых описывают большую реакцию ЧСС и АД в период REM-сна по сравнению с NREM, эти респираторные явления обычно более продолжительны и связаны с более глубокой десатурацией [5]. Еще один фактор гемодинамических изменений у пациентов с апноэ — пробуждение



Рис. 1. Механизмы развития артериальной гипертензии у пациентов с СОАС

от сна, которое часто совпадает с прекращением апноэ. Само состояние пробуждения характеризуется увеличением симпатической активации сердца и снижением парасимпатической активности. У взрослых установлено, что даже спонтанное пробуждение вызывает серьезные сердечно-сосудистые изменения, выходящие за рамки функциональных требований.

Самый важный механизм, с помощью которого СОАС может повышать АД, реализуется через острую и хроническую активацию симпатической нервной системы (СНС), связанную с этим состоянием, причем этот эффект не ограничивается только эпизодом острого апноэ, но и проявляется в виде устойчивого повышения симпатической активации, продолжающейся в течение всего дня. В экспериментальных работах показано активное влияние СНС на гладкую мускулатуру и установлено, что симпатическая активность, измеренная с помощью микронейрографии, повышается не только во время сна, но и сохраняется повышенной в течение дня по сравнению с контрольной группой, спустя длительное время после прямого гемодинамического влияния апноэ. Уровень катехоламинов в плазме также был повышен у бодрствующих пациентов с СОАС по сравнению с контрольной группой. Это повышение симпатической активности при артериальной гипертензии на фоне СОАС вызывает ремоделирование периферических артериол и повышение сосудистого сопротивления. Повышенная

симпатическая активность при СОАС, по-видимому, тесно связана с активацией хеморефлекса за счет апноэ/гипопноэ. Гипоксическая стимуляция сонной артерии приводит к рефлекторному повышению симпатической активности, вентиляции, ЧСС и АД. Артериальные барорецепторы — механорецепторы в основном располагаются в сонных артериях и дуге аорты. Они способны реагировать на изменения в растяжении сонной артерии или аорты, вызванные повышением или понижением артериального давления. Повторяющиеся ранее описанные выраженные колебания гемодинамических показателей сердечно-сосудистой системы могут играть важную роль в нарушении контроля барорефлекса, наблюдаемом у пациентов с СОАС. Этот дисбаланс между хеморефлексом и барорефлексом способствует активации СНС и может опосредованно влиять на образование активных форм кислорода с развитием окислительного стресса. Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) — еще один потенциальный механизм развития гипертонии при СОАС. РААС — сложная система регуляции АД. Известный факт, что ангиотензин II является сильнодействующим сосудосуживающим средством, которое также стимулирует секрецию гормона альдостерона, участвующего в реабсорбции натрия, что приводит к задержке жидкости и повышению АД. В ряде исследований установлено повышение уровня ангиотензина II и альдостерона в плазме у пациентов

с СОАС по сравнению с обследованными без этого синдрома, в то же время установлено, что повышение АД вследствие апноэ/гипопноэ снижается на фоне применения препаратов, блокирующих рецепторы ангиотензина II [6]. Это предполагает роль РААС в патофизиологии гипертензии, связанной с СОАС. Эпизоды апноэ при СОАС могут также способствовать развитию артериальной гипертензии за счет активации оксидативного стресса. Окислительный стресс приводит к образованию активных форм кислорода и снижает содержание циркулирующего оксида азота (NO) — ключевой молекулы эндотелия, которая опосредует контроль сосудистого тонуса. Нарушение высвобождения NO из эндотелиальных клеток приводит к сужению сосудов и считается инициатором и промотором сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с СОАС. Полагают, что эндотелиальная дисфункция играет фундаментальную роль при развитии атеросклероза и артериальной гипертензии, а также часто предшествует сердечно-сосудистым заболеваниям. Множество научно-исследовательских работ продемонстрировало роль дисфункции эндотелия — нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации у пациентов с СОАС независимо от ожирения. Это, вероятно, опосредовано снижением оксида азота, возможно, из-за повышенного окислительного стресса. Кроме того, как минимум в двух рандомизированных исследованиях с созданием постоянного положительного давления в дыхательных путях установлено улучшение эндотелиальной функции при лечении СОАС.

В персонализированном подходе к ведению пациентов с АГ, в первую очередь, следует исключать СОАС в качестве вторичной причины АГ и при выявлении СОАС средней и тяжелой степени тяжести предусмотреть проведение неинвазивной респираторной поддержки — СРАР-терапии для улучшения качества жизни и дополнительного контроля АД. Ранее, по данным многочисленных исследований и метаанализов, было установлено, что СРАР-терапия позволяет снижать повышенное систолическое АД на 5,06 мм рт. ст. (95 % ДИ — 7,98, — 2,13, $p < 0,001$) и диастолическое АД — на 4,21 мм рт. ст. (95 % ДИ — 6,5 и — 1,93, $p < 0,001$) [7]. В то же время антигипертензивную терапию препаратами из классов ингибиторов системы РААС в фиксированных комбинациях с кальциевыми антагонистами или диуретиками следует назначать пациенту с АГ и СОАС не только для контроля АД, но и для снижения риска ССЗ [8]. Использование эффективной СРАР-терапии и медикаментозной антигипертензивной терапии позволяет за более короткий промежуток времени у большего количества пациентов

достигнуть целевого АД [9]. Назначение бета-адреноблокаторов на ночь пациентам с СОАС и не обследованным на предмет исключения брадикардии и нарушений проводимости во время сна клинически представляется нецелесообразным. В качестве дополнительного антигипертензивного препарата возможно использование агонистов имидазолиновых рецепторов с учетом дополнительного благоприятного влияния на метаболический профиль пациентов с ожирением и инсулинорезистентностью, установленного ранее в клинических исследованиях с целью персонализации медикаментозной терапии пациентов с СОАС и коморбидными состояниями [10, 11].

СОАС и нарушения ритма и проводимости

Различные электрофизиологические параметры, включая аномальный автоматизм, триггерный автоматизм, укорочение предсердного эффективного рефрактерного периода, удлинение интервала QT и механизмы повторного входа импульса возбуждения, могут быть обусловлены патофизиологией СОАС и изучены достаточно давно [12]. Усиление аритмогенеза происходит либо вследствие снижения автоматизма, что приводит к брадисистолии, либо вследствие усиления автоматизма, что приводит к тахисистолии. Наиболее частым нарушением ритма, которое встречается у пациентов с СОАС, является фибрилляция предсердий (ФП) [13]. СОАС встречается у 21–74 % пациентов с ФП [14]. Механизмы развития ФП у пациентов с СОАС различны: интермиттирующая гипоксия, которая индуцирует электрическое и структурное ремоделирование миокарда с развитием фиброза, и механическое растяжение предсердий вследствие формирования отрицательного внутригрудного давления на фоне эпизодов апноэ. Следует подчеркнуть, что наличие СОАС у пациентов с ФП влияет на прогноз заболевания, увеличивая риск развития инсульта и отсутствия эффекта от антиаритмической терапии, в том числе интервенционных вмешательств [15, 16]. Персонализация терапии пациентов с ФП, согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (2020), заключается в активной диагностике СОАС у больных с ФП, и оптимизацию терапии СОАС следует проводить для снижения риска ФП, ее прогрессирования и профилактики повторных пароксизмов ФП [17]. Многочисленные обсервационные исследования и метаанализы показали, что соответствующее лечение СОАС с помощью СРАР-терапии может улучшить контроль ритма у пациентов с ФП, в том числе после проведения интервенционного лечения [18].

Длинные паузы и брадикардия также часто встречаются у пациентов с СОАС [19]. Almor M. J. и его коллеги провели двухлетнее проспективное исследование для изучения взаимосвязи между СОАС и синдромом слабости синусового узла (СССУ). В исследовании приняли участие 38 пациентов с СССУ, которым была проведена полисомнография. Результаты показали, что у 39 % участников были симптомы СОАС, то есть значительно чаще, чем в общей популяции (3 %), что подтверждает связь между СОАС и СССУ [20]. Многочисленные исследования были направлены на поиск потенциальных механизмов, посредством которых СОАС влияет на функцию проводящей системы сердца. Steiner с соавторами исследовали возможность аномалий функции синусового узла и атриовентрикулярной (АВ) проводимости, связанных с СОАС, на которые указывает ночная гипоксемия у пациентов с сердечной недостаточностью. Хотя примерно у половины лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями в той или иной степени было диагностировано апноэ во сне, между пациентами с диагнозом и без него не было выявлено статистически значимых различий, демонстрирующих нормальное время восстановления функции синусового узла и отсутствие структурных изменений и аномалий в АВ-проведении [21]. В то же время нельзя исключить влияние на АВ-проведение парасимпатической нервной системы, гиперактивация которой часто наблюдается у пациентов с СОАС на фоне интермиттирующей гипоксии и гиперкапнии в ночное время. В работе Grimm W. в 1995 году установлено, что вазовагальный рефлекс, вызванный апноэ во сне, может лежать в основе аномалии функционирования АВ-узла с развитием АВ-блокад [22]. С учетом персонализированного подхода к диагностике и терапии, согласно последним рекомендациям Европейского общества кардиологов показан скрининг СОАС у пациентов с наличием выраженной брадикардии или установленной АВ-блокадой во время сна. Если диагноз подтвержден, лечение апноэ во сне с помощью СРАР-терапии и снижение веса может быть эффективным при брадиаритмиях, возникающих во время сна. У пациентов с обратимыми причинами брадиаритмий, к которым относятся и СОАС, следует избегать постоянной электрокардиостимуляции. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (2021), электрокардиостимуляция не рекомендуется пациентам с брадиаритмиями, связанными с дисфункцией синусового узла, которые протекают бессимптомно или из-за транзиторных причин, которые можно устранить и предотвратить, как при сочетании с СОАС [23].

СОАС и хроническая сердечная недостаточность

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является серьезной проблемой общественного здравоохранения [24]. Установлено, что фрагментация сна у пациентов с СОАС, нарушения вегетативных функций в сочетании с активацией симпатической нервной системы, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и снижением чувствительности почек к натрийуретическому гормону способны усугублять развитие застойной сердечной недостаточности, а избыточное накопление эпикардiallyного жира при метаболических нарушениях на фоне СОАС, посредством продукции провоспалительных медиаторов, способствует кардиоваскулярному ремоделированию в долгосрочной перспективе [25].

В настоящее время СОАС рассматривается в качестве самостоятельного фактора риска прогрессирования диастолической дисфункции левого желудочка и ХСН вследствие прямого повреждения кардиомиоцитов в результате действия острой интермиттирующей гипоксии. Другой механизм развития ХСН при СОАС — увеличение преднагрузки, возникающее при эпизодах апноэ вследствие колебаний внутригрудного давления, что способствует повышению градиента трансмурального давления в полости левого желудочка и приводит к ухудшению его наполнения и диастолической дисфункции. Нарушение диастолической функции левого желудочка приводит к дилатации левого предсердия [26].

Острая гипоксия и гиперкапния стимулируют вазоактивные субстанции (эндотелин и вазопрессин), увеличивающие тонус сосудов, что вызывает повышение артериального давления, ишемию миокарда, увеличение постнагрузки на левый желудочек и развитие его гипертрофии. Хроническая гипоксемия вызывает снижение продукции эндогенных релаксирующих агентов, таких как простагландин Е2 и оксид азота. Указанные факторы лежат в основе вазоконстрикции легочных сосудов, способствуя развитию легочной гипертензии, увеличению постнагрузки на правый желудочек, а, следовательно, гипертрофии и дисфункции правого желудочка [27].

Что касается обратного влияния ХСН на СОАС, то, как известно, ХСН утяжеляет течение обструктивного апноэ сна за счет присоединения центральных нарушений дыхания (дисфункция мотонейронов, контролирующая мускулатуру глотки) и накопления жидкости в тканях с усилением обструкции верхних дыхательных путей. В течение дня жидкость накапливается в межтканевом и интрасосудистом пространствах под действием силы тяжести, а в положении лежа ночью перераспреде-

ляется в ростральном направлении, и часть жидкости может аккумулироваться в шее, увеличивая давление в тканях и вызывая сужение верхних дыхательных путей [28].

Основной терапевтической стратегией у пациентов с ХСН и СОАС в сочетании с метаболическими и гормональными нарушениями должна быть комбинированная терапия, сочетающая в себе меры лекарственного и немедикаментозного воздействия, такие как изменение образа жизни, антигипертензивная, гиполипидемическая терапия, а также методы восстановления проходимости дыхательных путей с помощью СРАР-терапии по показаниям. В то же время адаптивная сервовентиляция не рекомендуется пациентам с ХСН и низкой фракцией выброса и преобладающим центральным типом апноэ из-за повышения риска сердечно-сосудистой смертности. [29]. По данным McNicholas, у пациентов с ХСН и СОАС лечение СРАР в течение нескольких недель увеличивало фракцию выброса левого желудочка и снижало артериальное давление и симпатическую активацию [30]. Однако, может ли лечение СРАР благоприятно влиять на долгосрочный прогноз и качество жизни у пациентов с СОАС и ХСН, до сих пор неизвестно, так как имеются данные только краткосрочных наблюдений за этой когортой пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания и метаболические нарушения, связанные с СОАС, включая АГ, ФП, ХСН, инсульт, метаболический синдром и ожирение, являются серьезной проблемой и ухудшают прогноз таких пациентов, а также представляют сложность в оказании интегрированной медицинской помощи при СОАС. Неинвазивная респираторная поддержка (СРАР-терапия) — основной метод коррекции СОАС, который эффективен для уменьшения симптомов и улучшения качества жизни, а также положительно влияет на функцию эндотелия и чувствительность к инсулину, что важно в комплексной терапии, так как специфические механизмы, связанные с СОАС, такие как гипоксия, воспаление, окислительный стресс и резистентность к инсулину, также являются ключевыми патогенетическими факторами развития сердечно-сосудистых заболеваний. Однако терапия коморбидного пациента с СОАС в реальной клинической практике чаще всего требует мультидисциплинарного подхода, включая изменение образа жизни, модификацию факторов риска ССЗ и коррекцию СОАС с персонализацией терапевтической стратегии в различных клинических ситуациях.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/ REFERENCES

1. Gorbunova MV, Babak SL, Malyavin AG. Modern Algorithm for the Diagnosis and Treatment of Cardiovascular and Metabolic Disorders in Patients with Obstructive Sleep Apnea. *Lechebnoe delo*. 2019;20–9. [Горбунова М.В., Бабак С.Л., Малявин А.Г. Современный алгоритм диагностики и лечения сердечно-сосудистых и метаболических нарушений у пациентов с обструктивным апноэ сна. *Лечебное дело*. 2019;20–9. <https://doi.org/10.24411/2071-5315-2019-12086>.]
2. Chizhova OYu. The role of obstructive sleep apnea in the development of metabolic syndrome and obesity. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2019;11(2):49–52. [Чижова О.Ю. Значение обструктивных апноэ сна в развитии метаболического синдрома и ожирения. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова*. 2019;11:49–52. [<https://doi.org/10.17816/mechnikov201911249-52>.]
3. Kasai T, Floras JS, Bradley TD. Sleep apnea and cardiovascular disease: a bidirectional relationship. *Circulation* 2012;126:1495–510. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.070813>.
4. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European Heart Journal* 2018;39:3021–104. <https://doi.org/10.1093/EURHEARTJ/EHY339>.
5. Almeneessier AS, Alshahrani M, Aleissi S, Hammad OS, Olaish AH, BaHamam AS. Comparison between blood pressure during obstructive respiratory events in REM and NREM sleep using pulse transit time. *Scientific Reports* 2020;10. <https://doi.org/10.1038/S41598-020-60281-2>.
6. Pimenta E, Calhoun DA, Oparil S. Sleep apnea, aldosterone, and resistant hypertension. *Progress in Cardiovascular Diseases* 2009;51:371–80. <https://doi.org/10.1016/J.PCAD.2008.02.004>.
7. Labarca G, Schmidt A, Dreyse J, Jorquera J, Enos D, Torres G, et al. Efficacy of continuous positive airway pressure (CPAP) in patients with obstructive sleep apnea (OSA) and resistant hypertension (RH): Systematic review and meta-analysis. *Sleep Medicine Reviews* 2021;58. <https://doi.org/10.1016/J.SMRV.2021.101446>.

8. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal* 2018;39:3021–104. <https://doi.org/10.1093/EURHEARTJ/EHY339>.
9. Sviryaev YV, Zvartau N, Rotar O, Korostovtseva L, Konradi A, Kalinkin A. CPAP-therapy in pharmacologically-treated hypertensive patients with sleep apnea. *Arterial Hypertension*. 2008;14:264–269. [Сви́ряев Ю., Звартау Н., Ротарь О., Коростовцева Л., Конради А., Калинкин А. Использование CPAP-терапии на фоне медикаментозного лечения артериальной гипертензии у больных с синдромом апноэ во сне. *Артериальная гипертензия*. 2008;14(3):264–269. [<https://doi.org/10.18705/1607-419X-2008-14-3-264-269>].
10. Sanjuliani AF, de Abreu VG, Francischetti EA. Selective imidazoline agonist moxonidine in obese hypertensive patients. *International Journal of Clinical Practice* 2006;60:621–9. <https://doi.org/10.1111/J.1368-5031.2006.00951.X>.
11. Korostovtseva IS, Zvartau NE, Sviryaev YuV, Konradi AO. The choice of the antihypertensive drug in special conditions: evidence-based data in co-morbid hypertension and metabolic disorders (part 3). *Arterial Hypertension*. 2014;20(5):370–376. [Коростовцева Л.С., Звартау Н.Э., Сви́ряев Ю.В., Конради А.О. Выбор антигипертензивного препарата в особых группах пациентов: данные доказательной медицины при сочетании артериальной гипертензии и метаболических нарушений (часть 3). *Артериальная гипертензия*. 2014;20(5):370–376. [<https://doi.org/10.18705/1607-419X-2014-20-5->]
12. Shepard JW, Garrison MW, Grither DA, Dolan GF. Relationship of ventricular ectopy to oxyhemoglobin desaturation in patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 1985;88:335–40. <https://doi.org/10.1378/CHEST.88.3.335>.
13. Patel N, Donahue C, Shenoy A, Patel A, El-Sherif N. Obstructive sleep apnea and arrhythmia: A systemic review. *International Journal of Cardiology* 2017;228:967–70. <https://doi.org/10.1016/J.IJCARD.2016.11.137>.
14. Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, Marti-Soler H, Andries D, Tobback N, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *The Lancet Respiratory Medicine* 2015;3:310–8. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00043-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00043-0).
15. Ng CY, Liu T, Shehata M, Stevens S, Chugh SS, Wang X. Meta-Analysis of Obstructive Sleep Apnea as Predictor of Atrial Fibrillation Recurrence After Catheter Ablation. *The American Journal of Cardiology* 2011;108:47–51. <https://doi.org/10.1016/J.AMJCARD.2011.02.343>.
16. Yaranov DM, Smyrlis A, Usatii N, Butler A, Petrini JR, Mendez J, et al. Effect of Obstructive Sleep Apnea on Frequency of Stroke in Patients With Atrial Fibrillation. *The American Journal of Cardiology* 2015;115:461–5. <https://doi.org/10.1016/J.AMJCARD.2014.11.027>.
17. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal* 2020. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>.
18. Congrete S, Bintvihok M, Thongprayoon C, Bathini T, Boonpheng B, Sharma K, et al. Effect of obstructive sleep apnea and its treatment of atrial fibrillation recurrence after radiofrequency catheter ablation: A meta-analysis. *Journal of Evidence-Based Medicine* 2018;11:145–51. <https://doi.org/10.1111/JEBM.12313>.
19. Simantirakis EN, Schiza SI, Marketou ME, Chrysostomakis SI, Chlouverakis GI, Klapsinos NC, et al. Severe bradyarrhythmias in patients with sleep apnoea: the effect of continuous positive airway pressure treatment A long-term evaluation using an insertable loop recorder. *European Heart Journal* 2004;25:1070–6. <https://doi.org/10.1016/J.EHJ.2004.04.017>.
20. Martí Almor J, Félez Flor M, Balcells E, Cladellas M, Broquetas J, Bruguera J. Prevalence of Obstructive Sleep Apnea Syndrome in Patients With Sick Sinus Syndrome. *Revista Española de Cardiología (English Edition)* 2006;59:28–32. [https://doi.org/10.1016/S1885-5857\(06\)60045-5](https://doi.org/10.1016/S1885-5857(06)60045-5).
21. Obstructive sleep apnea in heart failure patients: EVIDENCE for persistent conduction disturbances or sinus node dysfunction n.d. https://www.researchgate.net/publication/24018081_Obstructive_sleep_apnea_in_heart_failure_patients_EVIDENCE_for_persistent_conduction_disturbances_or_sinus_node_dysfunction (accessed February 10, 2022).
22. Grimm W, Hoffmann J, Köhler U, Heitmann J, Peter JH, von Wichert P, et al. Invasive electrophysiological evaluation of patients with sleep apnoea-associated ventricular asystole — methods and preliminary results. *Journal of Sleep Research* 1995;4:160–5. <https://doi.org/10.1111/J.1365-2869.1995.TB00207.X>.
23. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, Michowitz Y, Auricchio A, Barbash IM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy Developed by the Task Force on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA). *European Heart Journal* 2021;42:3427–520. <https://doi.org/10.1093/EURHEARTJ/EHAB364>.

24. Piccinni C, Antonazzo IC, Simonetti M, Mennuni MG, Parretti D, Cricelli C, et al. The Burden of Chronic Heart Failure in Primary Care in Italy. *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention: The Official Journal of the Italian Society of Hypertension* 2017;24:171–8. <https://doi.org/10.1007/S40292-017-0193-4>.

25. Gami AS, Witt BJ, Howard DE, Erwin PJ, Gami LA, Somers VK, et al. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Journal of the American College of Cardiology* 2007;49:403–14. <https://doi.org/10.1016/J.JACC.2006.09.032>.

26. Parati G, Lombardi C, Castagna F, Mattaliano P, Filardi PP, Agostoni P. Heart failure and sleep disorders. *Nature Reviews Cardiology* 2016;13:389–403. <https://doi.org/10.1038/NRCARDIO.2016.71>.

27. Gorbunova MV, Babak SL, Malyavin AG. Rational antihypertensive therapy in patients with obstructive sleep apnea. *The Russian Archives of Internal Medicine* 2019;9:85–92. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2019-9-2-85-92>.

28. Medvedeva EA, Korostovtseva LS, Sazonova YV, Bochkarev MV, Sviryaev YV, Konradi AO. Obstructive sleep apnea syndrome in congestive heart failure: Cardiologist perspective. *Russian Journal of Cardiology* 2018;153:78–82. [Медведева Е.А., Коростовцева Л.С., Сазонова Ю.В., Бочкарёв М.В., Свириев Ю.В., Конради А.О. Синдром обструктивного апноэ во сне при хронической сердечной недостаточности: взгляд кардиолога. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(1):78–82. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-1-78-82>.]

29. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal* 2021;42:3599–726. <https://doi.org/10.1093/EURHEARTJ/EHAB368>.

30. McNicholas WT, Bonsignore MR. Sleep apnoea as an independent risk factor for cardiovascular disease: current evidence, basic mechanisms and research priorities. *The European Respiratory Journal* 2007;29:156–78. <https://doi.org/10.1183/09031936.00027406>.

Информация об авторах:

Ионин Валерий Александрович, к.м.н., доцент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г. Ф. Ланга, старший научный сотрудник НИИССЗ НКИЦа ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России;

Павлова Виктория Александровна, клинический ординатор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г. Ф. Ланга ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России;

Баранова Елена Ивановна, д.м.н., профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г. Ф. Ланга, директор ИССЗ ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, заведующий НИЛ метаболического синдрома Института эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Ionin Valery A., MD, PhD, Senior Researcher, Associate Professor, Department of Faculty Therapy, Pavlov St-Petersburg State Medical University;

Pavlova Victorya A., MD, Resident, Department of Faculty Therapy, Pavlov St-Petersburg State Medical University;

Baranova Elena I., MD, PhD, DSc, FESC, Professor, Head of Research Laboratory for Metabolic Syndrome, Almazov National Medical Research Centre, Professor, Department of Faculty Therapy, Pavlov St-Petersburg State Medical University.

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 616.5-002.525.2-092.19

ПАТОЛОГИЯ ИММУННОГО НАДЗОРА КАК ОСНОВА ПАТОГЕНЕЗА СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ

Кучинская Е. М.¹, Костик М. М.^{1, 2}, Любимова Н. А.¹

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

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Кучинская Екатерина Михайловна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
kuchinskaya.link@gmail.com

Статья поступила в редакцию 01.03.2022
и принята к печати 14.03.2022.

РЕЗЮМЕ

Системная красная волчанка (СКВ) — гетерогенное иммунопатологическое заболевание, характеризующееся вариабельными клиническими проявлениями и сложным, не до конца изученным патогенезом. Важную роль в нем играют различные формы клеточной смерти, ведущие к презентации аутоантигена иммунокомпетентным клеткам, выработке провоспалительных цитокинов и дисбалансу между эффекторным и регуляторным звеном клеточного иммунитета. Изучение путей патогенеза СКВ является ключом к поиску потенциальных точек приложения для таргетной терапии. Настоящий обзор кратко освещает современные знания о патогенетических механизмах этого заболевания, включая данные новейших научных исследований.

Ключевые слова: аутоиммунные заболевания, инфламмосома, клеточная смерть, патогенез, системная красная волчанка, таргетная терапия.

Для цитирования: Кучинская Е.М., Костик М.М., Любимова Н.А. Патология иммунного надзора как основа патогенеза системной красной волчанки. Российский журнал персонализированной медицины. 2022;2(2):63-71. DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-2-63-71

IMPAIRED IMMUNE FUNCTION IN THE PATHOGENESIS OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Kuchinskaya E. M.¹, Kostik M. M.^{1, 2}, Lyubimova N. A.¹

¹ Almazov National Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russia

² Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

Corresponding author:

Kuchinskaya Ekaterina M.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg,
Russia, 197314.
kuchinskaya.link@gmail.com

Received 01 March 2022; accepted 14
March 2022.

ABSTRACT

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a heterogeneous autoimmune disease characterized by variable clinical manifestations and a complex pathogenesis not fully understood at the moment. Various forms of cell death play an important role, eventually leading to the presentation of the autoantigen to immunocompetent cells, the production of pro-inflammatory cytokines, and an imbalance between the effectors and regulators of cellular immunity. The study of SLE pathogenesis pathways includes the search for potential objects for targeted therapy. This review briefly discusses the current knowledge about the pathogenetic mechanisms of this disease, including the researches latest to-date.

Key words: autoimmune diseases, cell death, inflammasome, pathogenesis, systemic lupus erythematosus, targeted therapy.

For citation: Kuchinskaya EM, Kostik MM, Lyubimova NA. Impaired immune function in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. Russian Journal for Personalized Medicine. 2022;2(2):63-71. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-2-63-71

Список сокращений: СКВ — системная красная волчанка, HMGB1 — негистоновый хромосомный белок с высокой электрофоретической подвижностью (high-mobility group protein B1), IFN — интерферон (interferon), Ig — иммуноглобулин (immunoglobulin), IL — интерлейкин (Interleukin), NET — внеклеточная нейтрофильная ловушка (neutrophil extracellular trap), NLRP — NOD-подобный рецептор (NOD-like receptor protein), SNEC — вторично-некротический клеточный материал (secondary necrotic cell-derived material), TGF- β — трансформирующий фактор роста бета (transforming growth factor beta), TLR — толл-подобный рецептор (Toll-like receptor).

Системная красная волчанка (СКВ) — системное заболевание неизвестной этиологии, для которого характерны многочисленные нарушения иммунной регуляции, приводящие в итоге к аутоиммунному повреждению различных органов и тканей. В очень сложном, не до конца на сегодняшний день изученном патогенезе СКВ участвуют все механизмы как врожденного, так и приобретенного иммунитета (которые в свою очередь подвержены как влиянию генетических и гормональных факторов, так и воздействиям внешней среды).

В самом общем виде патогенез СКВ можно рассматривать как сценарий «презентация аутоантигена — продукция аутоантител — хроническое воспаление — повреждение тканей — презентация аутоантигена», представляющий собой порочный круг [1] (при более детальном изучении становится очевидно, что таких «кругов» несколько, и определить ключевое звено патогенеза СКВ затруднительно) (рис. 1). Настоящий обзор — попытка кратко изложить современную концепцию патогенеза системной красной волчанки с учетом данных исследований последних нескольких лет; эти данные уточняют некоторые аспекты патологического процесса, касающиеся механизмов клеточной смерти, структуры и функции клеточных рецепторов и работы инфламасом, определяя потенциальные мишени для дальнейшей разработки таргетной терапии.

ДЕФЕКТЫ АПОПТОЗА И ВТОРИЧНЫЙ НЕКРОЗ

Апоптоз — «программируемая» клеточная смерть, которую запускает повреждение клетки либо же воздействие на поверхностные клеточные рецепторы. Сигнальные молекулы (аденозинтри-

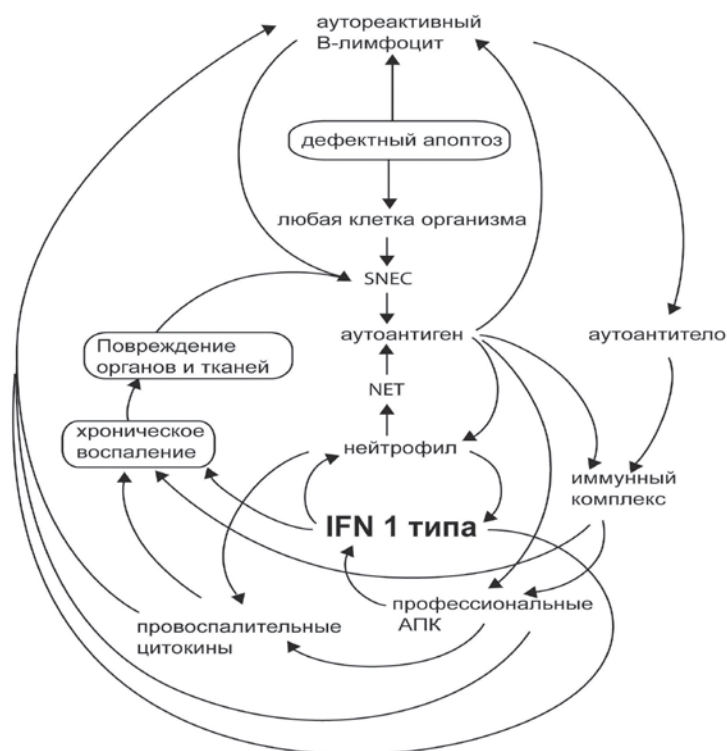


Рис. 1. Общая схема патогенеза СКВ

NET — neutrophil extracellular trap, нейтрофильная внеклеточная ловушка; SNEC — secondary necrotic cell-derived material, вторично-некротический клеточный материал; IFN — интерферон

фосфат, фосфатидилсерин и некоторые другие) активируют передвижение фагоцитов к умирающей клетке и образование фагосомы. Апоптоз в норме — «иммунологически тихий» процесс, так как он не сопровождается нарушением целостности клеточной мембраны и выходом внутриклеточных антигенов в окружающие ткани и, кроме того, сопровождается выделением противовоспалительных цитокинов. Трансформирующий фактор роста бета (transforming growth factor beta, TGF- β), интерлейкин (IL)-10 создают «зону толерантности» и блокируют дальнейшую миграцию макрофагов к месту событий, а каспаза-3 (протеолитический фермент, играющий ключевую роль в процессе апоптоза) ингибирует, как было установлено недавно, продукцию интерферона 1 типа [2, 3].

По данным многочисленных исследований, у больных системной красной волчанкой как *in vitro*, так и *in vivo* активность макрофагов, участвующих в апоптозе, и их способность к адгезии значительно снижена, а сами макрофаги меньше в размерах, чем у здоровых доноров [4, 5]. В норме потенциально аутореактивные клетки подвергаются апоптозу и элиминируются макрофагами герминальных центров. У пациентов же с нарушенным клиренсом погибших лимфоцитов ядерные аутоантигены могут накапливаться в герминальных центрах и с некоторой вероятностью «поддерживать» аутореактивные клоны В-лимфоцитов, которые при встрече с соответствующим Т-хелпером начинают вырабатывать аутоантитела [6]. Аутоантитела, в свою очередь, откладываются в тканях в составе иммунных комплексов, активируют комплемент и провоцируют хроническое воспаление. Кроме этого, согласно результатам исследований, у больных СКВ нарушено само распознавание клеток в процессе апоптоза и их поглощение фагоцитами за счет дефектов определенных рецепторов и сигнальных молекул (тирозинкиназы, связанные с фосфатидилсерином) [7].

Одна из мышиных моделей, воспроизводящих СКВ, была создана путем введения мышам насыщенного алкана пристана. Множественные клеточные смерти, превышающие естественные возможности клиренса, привели к выработке аутоантител и характерной клинической картине, включающей артрит, нефрит, кровоизлияния в альвеолы и серозит [8].

Снижение клиренса апоптозного материала может быть связано и с дефектами опсонизации. Исследования показывают, что у больных СКВ страдают функции таких опсонинов (протеинов, делающих объект «привлекательным» для фагоцита), как С-реактивный белок, сывороточный амилоид Р и пентраксин-3 [9].

Результатом апоптоза в условиях недостаточного клиренса может являться вторичный некроз. Некроз — клеточная смерть, которая сопровождается выходом в ткани сигнальных молекул DAMPs (молекулярный фрагмент, ассоциированный с повреждениями — damage-associated molecular patterns). Такими молекулами являются аденозинтрифосфорная кислота (АТФ), белки теплового шока, HMGB1 (негистоновый хромосомный белок с высокой электрофоретической подвижностью — high-mobility group protein B1), мочевая кислота. Они стимулируют процессы воспаления либо непосредственно, либо в качестве хемоаттрактантов. Вторичный некроз может возникать как итог апоптоза в условиях недостаточного клиренса. Клетки, частично разрушенные в процессе вторичного некроза, называют SNEC (вторично-некротический клеточный материал, secondary necrotic cell-derived material). Именно они могут провоцировать появление аутореактивных клонов В-лимфоцитов в герминальных центрах [10].

ДЕФЕКТЫ НЕТОЗА

Нетоз (NETosis) — особая форма клеточной смерти нейтрофила, сопровождающаяся образованием внеклеточной нейтрофильной ловушки (NET — Neutrophil Extracellular Trap); в условиях нарушения клиренса нейтрофильные ловушки рассматриваются как потенциальный триггер образования аутоантител у больных СКВ [11].

Нетоз запускается инфекционными либо неинфекционными факторами, включая провоспалительные цитокины, основным из которых является альфа-интерферон (IFN- α), а также активированные тромбоциты, аутоантитела и иммунные комплексы. Нейтрофил выпускает сеть конденсированного хроматина, содержащую такие внутриклеточные компоненты, как нейтрофильная эластаза, миелопероксидаза, протеиназа-3, HMGB1, кателицидин (LL-37). Нейтрофильные ловушки потенциально иммуногенны: так, выявлено, что комплекс из ДНК и LL-37 может провоцировать продукцию аутоантител В-лимфоцитами, а также активировать инфламмасому и систему комплемента, различными путями приводить к дисфункции эндотелия [12, 13].

В норме для успешного фагоцитоза нейтрофильной ловушки необходимо предварительное воздействие фермента ДНКазы. У больных СКВ этот фермент может ингибироваться антителами к двуспиральной ДНК (дсДНК), антителами непосредственно к нейтрофильным ловушкам (антиNET-антитела), аутоантителами к хроматину

и белками, модифицирующими NET (HMGB1, LL-37, C1q) [14, 15].

Для нейтрофилов пациентов, больных СКВ, характерны различные структурные и функциональные аномалии. Доля нейтрофилов, находящихся в процессе апоптоза, у таких пациентов повышена, способность их к фагоцитозу в целом снижена [16]. Нейтрофилы больных СКВ способны вырабатывать интерферон в ответ на свободно циркулирующий хроматин и сами же на него реагируют, в том числе — выработкой NET, образуя один из патогенетически значимых порочных кругов [17]; аналогичным образом действует IL-18 — провоспалительный цитокин, продукция которого является результатом активации инфламмасы [13].

В условиях нарушенного клиренса у больных СКВ SNEC и NET подвергаются различным посттрансляционным модификациям, что увеличивает их иммуногенность; образуются иммунные комплексы (аутоантиген + аутоантитело), одно из ключевых звеньев патогенеза СКВ.

Процесс, изначально служащий защитным целям — усилению фагоцитоза посредством запуска воспалительного процесса через Fc-рецепторы и комплемент, в условиях перегрузки клиренса порождает самоподдерживающийся каскад аутовоспалительных реакций. Процесс фагоцитоза комплекса IgG+SNEC/ IgG+NET сопровождается синтезом большого количества провоспалительных цитокинов — IL-8, IL-1 β , TNF- β , IL-18, IL-6 и IFN- α [18].

Синтез IFN- α , а также IL-6 в избыточных количествах у больных СКВ запускается реакцией иммунного комплекса с рецептором Fc γ RIIa на дендритных клетках и последующей активацией толл-подобных рецепторов (Toll-like receptors, TLRs) TLR9 и TLR7. IFN- α способствует дифференцировке аутореактивных В-лимфоцитов в плазмобласты, а IL-6 — плазмобластов в плазматические клетки, синтезирующие аутоантитела [19]. Возрастающее количество иммунных комплексов циркулирует в кровотоке и депонируется в сосудистой стенке, провоцируя аутоиммунное воспаление и повреждение органов-мишеней; поврежденные и умирающие клетки служат, в свою очередь, источником аутоантигенов.

ТОЛЛ-ПОДОБНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ И ИНФЛАММАСОМА В ПАТОГЕНЕЗЕ СКВ

Толл-подобные рецепторы играют ключевую роль в распознавании и презентации антигенов. Они располагаются как внутриклеточно, так и в клеточной мембране макрофагов, дендритных клеток и В-лимфоцитов и способны распознавать

определенные структуры бактерий, грибов и вирусов (pathogen-associated molecular patterns, PAMP). У человека существует 10 типов толл-подобных рецепторов, обозначаемых аббревиатурами от TLR1 до TLR10 [20].

TLR2 и TLR4 связываются с PAMP грамположительных и грамотрицательных бактерий соответственно. Экспрессия этих рецепторов у больных СКВ выше, чем у здоровых из контрольной группы. Предполагается, что TLR4 и TLR2 участвуют в патогенезе почечного поражения при СКВ, обусловленного антителами к ДНК, за счет своей способности распознавать HMGB1, аутоантитела к ДНК и нейтрофильные ловушки [21].

Исследования *in vitro* показали, что иммунные комплексы, содержащие РНК и ДНК, взаимодействуют с рецепторами TLR 7 и TLR9, соответственно, через В-клеточный рецептор на В-лимфоцитах или через Fc γ -рецептор на дендритной клетке. Результатом этого взаимодействия является усиленная продукция антител В-лимфоцитами и IFN- α плазмацитоидными дендритными клетками (IFN- α , в свою очередь, стимулирует выработку фактора роста В-лимфоцитов миелоидными дендритными клетками и дальнейшую пролиферацию аутореактивных клонов).

Экспрессия мРНК для синтеза TLR 7 и TLR9 выше у больных СКВ по сравнению со здоровыми и коррелирует с выработкой IFN- α [22].

Активация TLR в иммунокомпетентных клетках запускает образование сложного цитозольного белкового комплекса — инфламмасы. Инфламмама содержит сенсорные молекулы, связанные с каспазой-1 через адапторный белок-активатор каспазы (ASC, apoptosis-associated speck-like protein containing a. caspase recruitment domain). Активация каспазы-1 в свою очередь активирует синтез провоспалительных цитокинов IL-1 β и IL-18. Большинство из описанных инфламмасом, кроме белка ASC, содержат NOD-подобные рецепторы (NLRP, NOD-like receptor protein). Активация инфламмасы вызывает быструю провоспалительную форму клеточной гибели — пироптоз [10]. Инфламмама рассматривается как одно из ключевых звеньев патогенеза СКВ.

В биоптатах почек больных люпус-нефритом отмечается повышенная экспрессия компонентов инфламмасы, таких как NLRP3 и каспаза-1 [23]. Активация инфламмасы у больных СКВ осуществляется несколькими путями. Первый путь: через стимуляцию NF κ B (ядерного фактора «каппа-би») — белкового комплекса с большим спектром провоспалительных эффектов, которые осуществляются через регуляцию транскрипции.

Этот путь запускается описанным выше взаимодействием иммунного комплекса и TLR, а также ультрафиолетовым излучением, TNF, IL-1, свободными радикалами кислорода [24]. Второй путь запускается С3а-компонентом комплемента через регуляцию синтеза АТФ. Недавние исследования показали, что нейтрофильные ловушки (NETs) также активируют инфламмасому посредством активации каспазы-1; и, наконец, третий возможный путь активации — через каспазу-3.

И каспаза-1, и каспаза-3 расщепляют гасдермин-D, субъединицы которого, взаимодействуя с фосфолипидами клеточной мембраны, способствуют образованию в ней микропор диаметром 10–14 нМ. Мембрана теряет разность потенциалов, клетка набухает и разрушается, выделяя провоспалительные факторы [25].

С1q-компонент комплемента, дефицит которого является фактором риска развития СКВ, подавляет выработку NLRP3 в макрофагах. Также отмечено, что фагоцитоз лимфоцита в процессе апоптоза, опсонизированного С1q, блокирует также активацию инфламмасы липополисахаридами и АТФ.

Конечным продуктом активации инфламмасы являются IL-18 и IL-1 β . Связь IL-1 β с патогенезом СКВ не уточнена, но известно, что он сам по себе может активировать инфламмасому через стимуляцию NF κ B; а IL-18 в сыворотке больных СКВ обнаруживается в повышенных концентрациях, положительно коррелирующих с активностью заболевания, степенью протеинурии при люпус-нефрите [10, 13, 26, 27].

С активацией TLR3 и TLR4 связана другая программируемая форма клеточной гибели (опосредованная не каспазами, а протеинкиназой-3) — некроптоз. В норме некроптоз провоцируется в основном инфекционными агентами и несет защитную функцию; при этом недавние исследования продемонстрировали, что у больных СКВ некроптоз запускается сигнальными путями интерферона, в результате чего возникает повреждение тканей [28]. Кроме того, процесс некроптоза может активировать NLRP3-инфламмасому (без участия каспаз), что усиливает сильный воспалительный ответ [29].

Исследования последних лет показали, что сигнальные пути, активирующие инфламмасому, являются перспективной мишенью для таргетной терапии. В частности, было обнаружено, что экспрессия протеинкиназы Pim-1, активирующей NLRP3-инфламмасому через стимуляцию NF κ B, повышена как в почечной ткани у мышиных моделей люпус-нефрита, так и в биоптатах почек и иммунокомпетентных клетках периферической крови пациентов с СКВ. Блокировка этого фермента в экс-

перименте существенно снижает степень протеинурии и уровень антител к двуспиральной ДНК [30].

ЛИМФОЦИТЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ СКВ

На клеточном уровне активность СКВ поддерживается сочетанием гиперстимуляции эффекторных клеток (В-лимфоцитов и Т-хелперов) и нарушением работы иммуносупрессорного звена (Т-регуляторных клеток).

Известно, что от 55 до 75 % В-клеточных рецепторов незрелых В-лимфоцитов у человека аутореактивны. Первый этап формирования аутоотолерантности происходит в костном мозге, где при распознавании незрелыми клетками аутоантигенов запускается повторная перестройка рецепторных генов. При неэффективности процесса происходит либо делеция аутореактивных клонов, либо стойкая утрата способности к активации (анергия). Отрицательный отбор продолжается во вторичных лимфоидных органах в процессе созревания, то есть контакта с антигеном [31]. Аутореактивные клетки возникают также в процессе соматических гипермутаций, повышающих точность иммунного ответа. Было показано, что аутореактивные клоны В-лимфоцитов выживают, если аутоантиген присутствует, во-первых, в больших количествах, во-вторых — в непосредственной близости от герминального центра [32].

Исследования показали, что у больных СКВ и наивные, и зрелые В-лимфоциты аутореактивны в отношении дсДНК вне зависимости от степени активности заболевания, что предполагает дефект и на ранней, и на поздней стадиях формирования толерантности. Значимую роль в этом играет, по-видимому, эпигенетический профиль аутореактивных популяций [33].

Согласно последним данным, значимая роль в отрицательной селекции как В-, так и Т-аутореактивных клеток принадлежит Vim — протеину из семейства Bcl-2. У мышей с «выключенным» соответствующим геном уровни Т- и В-лимфоцитов превышают таковые в контрольной группе в 2–4 раза; отмечается повышенная смертность от гломерулонефрита и легкое развитие СКВ-подобного заболевания. И у таких мышей, и у пациентов с СКВ макрофаги почечной ткани имеют схожий профиль экспрессии и продуцируют большее, чем в норме, количество провоспалительных цитокинов [34]. Vim, как и Pim-1 (см. выше), может рассматриваться как перспективная цель таргетной терапии СКВ [34].

Активность В-клеток у больных СКВ связана с большим количеством сигнальных путей. Так, на-

рушение дифференцировки плазматических клеток обусловлено продолжительным воздействием стимулятора В-лимфоцитов (B-Cell Activation Factor, BAFF) по трем рецепторным путям: через рецепторы BCMA, BAFF-R и трансмембранный комплекс TACI. Другим стимулятором TACI и BCMA является APRIL (A proliferation-inducing ligand — лиганд А, индуцирующий пролиферацию).

Результатом гиперстимуляции является образование двух групп аутореактивных клеток. Первая из них — короткоживущие плазмобласты, несущие маркеры зрелых В-лимфоцитов (CD19, CD20, CD40); вторая — В-клетки памяти, сохраняются в организме на месяцы и годы (маркеры зрелых В-лимфоцитов на них отсутствуют, поэтому на клетки памяти не действует анти-CD20-таргетная терапия). Вероятнее всего, плазмобласты продуцируют антитела к дсДНК, а В-клетки памяти производят антинуклеарный фактор, антитела к кардиолипину, анти-Ro, анти-La и анти-Sm антитела [36].

В-лимфоциты и плазматические клетки в числе прочих рецепторов экспрессируют FcγRIIb — единственный рецептор семейства FcγR, несущий иммуносупрессивную функцию (предотвращает аномальную активацию FcγR в отсутствие антигена). Ряд исследований, касающихся роли рецепторов FcγRIIb, показал возможность изменения их активности у больных СКВ, связанную с некоторыми вариантами *FCGR2B*. Четыре однонуклеотидных полиморфизма (два из них локализованы в промоторе гена и два — в интроне) проявляются снижением уровня экспрессии либо функции FcγRIIb [37, 38, 39].

В связи с СКВ активно изучаются Т-регуляторные лимфоциты (Т-супрессоры, Tregs) — гетерогенная популяция клеток, в норме предотвращающих аутоиммунные процессы. Их дифференцировка и функция тесно связаны с противовоспалительным цитокином IL-2. Данные исследований не подтверждают наличия у Tregs больных СКВ каких-либо структурных аномалий, при этом соотношение субпопуляций у них изменено по сравнению со здоровыми: меньше клеток 1 группы (активированных), больше — 2 группы (неактивных) и намного больше клеток 3 группы (эффекторных); при этом даже повышенное их количество не способно эффективно купировать аутовоспалительный процесс. Перспективные исследования посвящены делеции гена *Samk4* (ведущего к снижению продукции протеинкиназы-4, который блокирует синтез IL-2), а также снижению уровня лептина, ингибирующего Т-регуляторные клетки у больных СКВ [40].

Т-лимфоциты (а также нейтрофилы и дендритные клетки) экспрессируют на своей поверхности рецептор из семейства CD28, несущий иммуносупрессивные функции — PD-1H (гомолог программируемой клеточной смерти-1), он же VISTA. Недавние исследования продемонстрировали, что нарушение его функции провоцирует аутоиммунный процесс (у пристан-индуцированной мышинной модели СКВ), а активация — напротив, ведет к купированию кожных симптомов, снижению титров аутоантител и провоспалительных цитокинов. В настоящее время PD-1H рассматривается в контексте потенциальной таргетной терапии [41].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Патогенез системной красной волчанки находится в процессе изучения. Это сложный вероятностный процесс; его изучение помогает не только определить потенциальные мишени для терапии иммунопатологических заболеваний, но и лучше понять принципы работы систем гомеостаза в норме и патологии.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/ REFERENCES

1. Tsokos GC. Autoimmunity and organ damage in systemic lupus erythematosus. *Nat Immunol.* 2020; 21:605–614.
2. Nagata S. Apoptosis and clearance of apoptotic cells. *Annual Review of Immunology.* 2018; 36: 489–517.
3. Ning X, Wang Y, Jing M, et al. Apoptotic caspases suppress type I interferon production via the cleavage of cGAS, MAVS, and IRF3. *Molecular Cell.* 2019; 74(1):19–31.
4. Munoz LE, Chaurio RA, Gaipul US, et al. MoMa from patients with systemic lupus erythematosus show altered adhesive activity. *Autoimmunity.* 2009; 42(4):269–71.
5. Smith JP, Burton GF, Tew JG, et al. Tingible body macrophages in regulation of germinal center reactions. *Dev Immunol.* 1998; 6(3–4):285–94.
6. Baumann I, Kolowos W, Voll RE, et al. Impaired uptake of apoptotic cells into tingible body macrophages in germinal centers of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2002; 46(1):191–201.
7. Tajbakhsh A, Gheibi HS, Butler AE, et al. Effect of soluble cleavage products of important receptors/ligands on efferocytosis: their role in inflammatory, au-

toimmune and cardiovascular disease. *Ageing Research Reviews*. 2019; 50:43–57.

8. Satoh M, Reeves WH. Induction of lupus-associated autoantibodies in BALB/c mice by intraperitoneal injection of pristane. *J Exp Med*. 1994; 180(6):2341–6.

9. Mattekka S, Bock C, Vogt B, et al. CRP and SAP from different species have different membrane ligand specificities. *Autoimmunity*. 2013; 46(5):347–50.

10. Yang F, He Y, Zhai Z, et al. Programmed cell death pathways in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *J Immunol Res*. 2019; 3638562.

11. Lee KH, Kronbichler A, Park DD, et al. Neutrophil extracellular traps (NETs) in autoimmune diseases: a comprehensive review. *Autoimmunity Reviews*. 2017; 16(11): 1160–1173.

12. Papayannopoulos V. Neutrophil extracellular traps in immunity and disease. *Nature Reviews Immunology*. 2018; 18(2): 134–147.

13. Kahlenberg JM, Carmona-Rivera C, Smith CK, et al. Neutrophil extracellular trap-associated protein activation of the NLRP3 inflammasome is enhanced in lupus macrophages. *Journal of Immunology*. 2013; 190(3): 1217–1226.

14. Hakkim A, Furnrohr BG, Amann K, et al. Impairment of neutrophil extracellular trap degradation is associated with lupus nephritis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010; 107(21):9813–8.

15. Pieterse E, van der Vlag J. Breaking immunological tolerance in systemic lupus erythematosus. *Front Immunol*. 2014; 5:164.

16. Mahajan A, Herrmann M, Muñoz LE. Clearance deficiency and cell death pathways: a model for the pathogenesis of SLE. *Front Immunol*. 2016;7:35.

17. Lindau D, Mussard J, Rabsteyn A, et al. TLR9 independent interferon alpha production by neutrophils on NETosis in response to circulating chromatin, a key lupus autoantigen. *Ann Rheum Dis*. 2014; 73(12):2199–207.

18. Munoz LE, Janko C, Grossmayer GE, et al. Remnants of secondarily necrotic cells fuel inflammation in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2009; 60(6):1733–42.

19. Banchereau J, Pascual V. Type I interferon in systemic lupus erythematosus and other autoimmune diseases. *Immunity*. 2006; 25(3):383–92.

20. Wu YW, Tang W, Zuo JP. Toll-like receptors: potential targets for lupus treatment. *Acta Pharmacol Sin*. 2015; 36(12):1395–407.

21. Park JS, Svetkauskaite D, He Q, et al. Involvement of toll-like receptors 2 and 4 in cellular activation by high mobility group box 1 protein. *J Biol Chem*. 2004; 279: 7370–7.

22. Komatsuda A, Wakui H, Iwamoto K, et al. Up-regulated expression of Toll-like receptors mRNAs

in peripheral blood mononuclear cells from patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol*. 2008; 152: 482–7.

23. Kahlenberg JM, Thacker SG, Berthier CC, et al. Inflammasome activation of IL-18 results in endothelial progenitor cell dysfunction in systemic lupus erythematosus. *J Immunol*. 2011; Dec 1; 187(11):6143–56.

24. Shin MS, Kang Y, Lee N, et al. U1-small nuclear ribonucleoprotein activates the NLRP3 inflammasome in human monocytes. *The journal of immunology*. 2012; May 15; 188(10): 4769–75.

25. Wang Y, Gao W, Shi X, et al. Chemotherapy drugs induce pyroptosis through caspase-3 cleavage of a gasdermin. *Nature*. 2017; 547(7661): 99–103.

26. Benoit ME, Clarke EV, Morgado P, et al. Complement protein C1q directs macrophage polarization and limits inflammasome activity during the uptake of apoptotic cells. *The Journal of Immunology*. 2012; 188(11):5682–93.

27. Hatef MR, Sahebari M, Rezaieyazdi Z, et al. Stronger correlation between interleukin 18 and soluble FAS in lupus nephritis compared with mild lupus. *ISRN rheumatology*. 2013; 850851.

28. Sarhan J, Liu BC, Muendlein HI, et al. Constitutive interferon signaling maintains critical threshold of MLKL expression to license necroptosis. *Cell Death and Differentiation*. 2019; 26(2): 332–347.

29. Lawlor KE, Khan N, Mildenhall A, et al. RIPK3 promotes cell death and NLRP3 inflammasome activation in the absence of MLKL. *Nature Communications*. 2015; vol. 6, no. 1, p. 6282.

30. Fu R, Xia Y, Li M, et al. Pim-1 as a Therapeutic Target in Lupus Nephritis. *Arthritis Rheumatol*. 2019; 71: 1308–1318.

31. Sang A, Zheng YY, Morel L. Contributions of B-cells to lupus pathogenesis. *Mol Immunol*. 2014; 62(2):329–38.

32. Chan TD, Wood K, Hermes JR, et al. Elimination of germinal-center-derived self-reactive B cells is governed by the location and concentration of self-antigen. *Immunity*. 2012; 37:893–904.

33. Scharer CD, Blalock EL, Mi T, et al. Epigenetic programming underpins B cell dysfunction in human SLE. *Nat Immunol*. 2019; 20:1071–1082.

34. Tsai F, Homan PJ, Agrawal H, et al. Bim suppresses the development of SLE by limiting myeloid inflammatory responses. *J Exp Med*. 2017; 214(12): 3753–3773.

35. Luo S, Long H, Lu Q. Recent advances in understanding pathogenesis and therapeutic strategies of Systemic Lupus Erythematosus. *Int Immunopharmacol*. 2020; 89(Pt A):107028.

36. Grammer AC, Lipsky PE. B cell abnormalities in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2003; 5(Suppl 4):S22–7.

37. Su K, Yang H, Li X, et al. Expression profile of FcγRIIb on leukocytes and its dysregulation in systemic lupus erythematosus. *The Journal of Immunology*. 2007; 178 (5): 3272–3280.
38. Zhou X, Cheng F, Qi Y, et al. FCGR2B and FCRLB gene polymorphisms associated with IgA nephropathy. *PLoS ONE*. 2013; 8(4): e61208.
39. Hu W, Zhang Y, Sun X, et al. FcγRIIB-I232T polymorphic change allosterically suppresses ligand binding. *Elife*. 2019; 8: e46689.
40. La Cava A. Tregs in SLE: an Update. *Curr Rheumatol Rep*. 2018; Feb 21;20(2):6.
41. Han X, Vesely MD, Yang W, et al. PD-1H (VISTA)–mediated suppression of autoimmunity in systemic and cutaneous lupus erythematosus. *Science translational medicine*. 2019; 11(522).

Информация об авторах:

Кучинская Екатерина Михайловна, к.м.н., врач-ревматолог амбулаторно-консультативного отделения для детей ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Костик Михаил Михайлович, д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России;

Любимова Наталья Андреевна, к.м.н., врач-ревматолог отделения педиатрии и медицинской реабилитации для детей № 1 ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Kuchinskaya Ekaterina M., Ph.D. of Medical Sciences, rheumatologist in outpatient department for children Almazov National Medical Research Centre;

Kostik Mikhail M., MD, PhD, professor of hospital pediatry department of Saint-Petersburg State Pediatric Medical University;

Lyubimova Natalia A., Ph.D. of Medical Sciences, rheumatologist in pediatric department № 1 Almazov National Medical Research Centre.

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 616-039.42

РЕДКИЕ И НЕИЗВЕСТНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ — СОВРЕМЕННЫЙ ТРЕНД МЕДИЦИНЫ

Васичкина Е. С., Костарева А. А.

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

Контактная информация:

Васичкина Елена Сергеевна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: Vasichkina_ES@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию 01.03.2022
и принята к печати 18.03.2022.

РЕЗЮМЕ

Редкие и неизвестные заболевания многочисленны и гетерогенны по своей природе, характеризуются низкой распространенностью и относительно высокими показателями смертности и инвалидизации. В настоящее время научному сообществу известно 6000–8000 редких болезней, при этом ежегодно описывается еще 250–280 новых нозологий. Актуальными проблемами здравоохранения во всем мире являются как трудность диагностики, так и отсутствие эффективного лечения для многих таких патологий.

Растущий глобальный интерес к данной проблеме и поиск ее решения привел к инициации проектов по редким, неизвестным и малоизученным заболеваниям во многих странах.

Ключевые слова: геномное секвенирование, модельные животные, редкие и неизвестные заболевания, экзомное секвенирование.

Для цитирования: Васичкина Е.С., Костарева А.А. Редкие и неизвестные заболевания — современный тренд медицины. Российский журнал персонализированной медицины. 2022;2(2):72-83. DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-2-72-83

RARE AND UNKNOWN DISEASES ARE A MODERN TREND IN MEDICINE

Vasichkina E. S., Kostareva A. A.

Almazov National Medical Research Centre, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Vasichkina Elena S.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg,
Russia, 197341.
E-mail: Vasichkina_ES@almazovcentre.ru

Received 1 March 2022; accepted
18 March 2022.

ABSTRACT

Rare and unknown diseases are numerous and heterogeneous, characterized by low prevalence and relatively high mortality and disability rates. There are currently 6000–8000 rare diseases known to the scientific community, with an additional 250–280 new diseases being described each year. Both the difficulty of diagnosis and the lack of effective treatment for many of these diseases are pressing health problems throughout the world. The growing global interest in the problem of rare and unknown diseases and the search for its solution has led to the initiation of projects on rare, unknown and little-studied diseases in many countries.

Key words: exome sequencing, genomic sequencing, model animals, rare and unknown diseases.

For citation: Vasichkina ES, Kostareva AA. Rare and unknown diseases are a modern trend in medicine. Russian Journal for Personalized Medicine. 2022;2(2):72-83. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-2-72-83

Список сокращений: ГС — геномное секвенирование, РЗ — редкие заболевания, РНЗ — редкие и неизвестные заболевания, ЦСМО — центр скрининга модельных организмов, ЭС — экзомное секвенирование.

Одним из вызовов современной медицины является диагностика и лечение пациентов с редкими и неизвестными/недиагностированными заболеваниями (РНЗ).

Хотя универсального определения редкого заболевания (РЗ) не существует, тем не менее, они представляют собой весьма неоднородную группу клинических форм, характеризующихся низкой распространенностью и относительно высокими показателями смертности и инвалидизации [1, 2].

Редкие, малоизученные и неизвестные заболевания многочисленны и гетерогенны по своей природе [1, 2]. По данным разных авторов, около 80 % из них генетически детерминированы, хотя, согласно недавнему обзору ORPHADATA 2018 года, было продемонстрировано, что по меньшей мере 39 % пациентов имеют идентифицированную генетическую этиологию, которая может быть отождествлена с редкими генетическими заболеваниями [3]. Довольно часто эти заболевания носят семейный характер. Безусловно, медико-генетические и лабораторно-генетические методы исследования и, в частности, новые технологии секвенирования ДНК и РНК расширили границы понимания многих редких и малоизученных заболеваний, а также помогли в установлении ранее не известных и не описанных нозологических форм [4]. Нередко они ассоциированы с тяжелой клинической картиной. Так, было подсчитано, что почти 50 % зарегистрированных РЗ диагностируются у детей, из них 30 % умирают в возрасте до 5 лет и 12 % пациентов — в возрасте от 5 до 15 лет [5].

По данным литературы, наличие РЗ у пациента приводит к снижению продолжительности жизни в 57–67 % случаев [6, 7]. Ранняя и точная диагностика заболевания является обязательным условием для обоснованного лечения и ведения. Однако на сегодня реальность такова, что пациенты с редким или неизвестным заболеванием и их семьи часто проводят в среднем более пяти лет в диагностической «одиссее», при этом в результате многие состояния так и остаются недиагностированными [8, 9].

В 2015 году Black N. изобразил путь — «одиссею» пациентов с редкими заболеваниями от дебюта до установления диагноза в виде схемы, которая представлена на рисунке 1 [8].

Понятие (или термин) «неизвестное/недиагностированное» заболевание возникло не так давно,

и его введение было определено необходимостью маршрутизации пациентов с целью сокращения времени до установления правильного диагноза [8]. Пациент с «недиагностированным» заболеванием должен быть сразу направлен в специализированный центр, который занимается комплексным исследованием проблемы РНЗ, минуя этапы обследования в первичном звене здравоохранения. Время до постановки диагноза является важным фактором, влияющим на прогноз детей с редкими генетическими заболеваниями, особенно для новорожденных в критическом состоянии, находящихся в отделениях интенсивной терапии [10].

Основные проблемы РНЗ связаны, во-первых, с их низкой распространенностью, что приводит к недостатку знаний и опыта со стороны специалистов. Вторым фактором, затрудняющим диагностику, является то, что в большинстве случаев у пациентов с РЗ наблюдаются неспецифические клинические проявления, которые не позволяют поставить диагноз. Это приводит к тому, что в течение долгого времени пациент подвергается большому числу дорогостоящих обследований, лабораторных тестов, зачастую инвазивных, консультируется большим количеством специалистов, увеличивая шанс получить очередной ошибочный диагноз и ложась тяжелым бременем на здравоохранение. Важно помнить, что большинство этих заболеваний являются хроническими, прогрессирующими с развитием серьезных осложнений, что может не позволить пациенту выздороветь даже после установления диагноза, и часто приводят к инвалидизации, если в процессе длительного диагностического поиска было упущено много времени [11–14]. Помимо прямого эффекта на здоровье пациента, данная ситуация нередко приводит к тяжелому психологическому и социально-экономическому кризису семьи [8, 9, 15].

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ

Точных данных о том, сколько сегодня пациентов с редкими и неизвестными заболеваниями во всем мире, нет, что обусловлено различными критериями определения РЗ в разных странах. Так, США еще в 1983 году определили пороговое значение для редкого заболевания как менее 200 000 людей в стране, это в среднем 86 человек на 100 000 [16]. В Японии любая болезнь, поражающая менее 50 000 человек в стране, считается редкой, что соответствует менее чем 1 на 2500 человек [17]. В странах Европейского союза болезнь считается редкой, если ею страдает не более 5 человек из 10 000 [18, 19]. Согласно закону о РЗ от 2016 года,

в Корее заболевание считается редким, если поражает менее 20 000 пациентов или его распространенность неизвестна из-за редкости [20]. В России, согласно Федеральному закону № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (2011 г.), распространенность 1 пациент на 10 000 человек населения является достаточным показателем для РЗ [21]. Кроме того, некоторым РЗ присуща определенная эндемичность и специфичность для конкретной популяции, несмотря на их редкую встречаемость [4].

В настоящее время научному сообществу известно 6000–8000 РЗ [15], при этом ежегодно описывается еще 250–280 новых заболеваний [1]. Согласно европейскому регистру Orphanet, на сегодня зарегистрирована информация о 6172 уникальных РЗ, 71,9 % из которых являются генетическими и 69,9 % из них имеют дебют исключительно в детском возрасте [15, 18]. На основании анализа регистра были получены фактические данные о распространенности РЗ в популяции, которая составляет 3,5–5,9 %, что соответствует 263–446 млн человек по всему миру. Принимая во внимание, что в данном анализе не учитывались редкие виды рака и инфекционных заболеваний, число людей, страдающих от РЗ, скорее всего, значительно выше [18].

По данным Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) (URL: <https://www.omim.org/>), по состоянию на август 2020 года зарегистрировано 9173 наследственных заболевания, из которых 3308 относятся к заболеваниям, классифицируемым как фенотипы с неизвестной молекулярной основой [17].

По результатам двух исследований, проведенных Японским агентством медицинских исследований и разработок, число случаев редких и еще не диагностированных заболеваний было более 37 000 [17]. В Китае зарегистрировано около 15,6 млн человек с РЗ, что является довольно большой группой [22]. Все вышеперечисленное в очередной раз свидетельствует об актуальности и масштабности проблемы пациентов с РНЗ [23, 24].

ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ И МИРОВОЙ ОПЫТ

Растущий глобальный интерес к проблеме редких и неизвестных заболеваний и поиск ее решения привел к инициации проектов по РНЗ во многих странах. Пионером в развитии данного направления стали США. В 2008 году была запущена новаторская программа по ведению и разрешению недиагностированных случаев РЗ усилиями Национального института исследования генома челове-

ка, Национального института здоровья человека и еще нескольких других центров США. Главная цель данной программы — определение диагноза у пациентов, которым долгие годы, несмотря на проводимые обследования, не получалось его установить. Кроме того, важнейшими задачами этой структуры было получение представления о новых механизмах и путях развития заболеваний; внесение вклада в создание стандартов диагностики и лечения редких и неизвестных заболеваний; своевременное и максимально полное предоставление полученных результатов исследований широкой общественности [25, 26]. Успех программы послужил поводом для создания в 2014 году «Сети изучения недиагностированных заболеваний» Национального института здоровья с целью распространения этой модели на другие медицинские центры в США. Данная сеть состоит из координационного центра, 7 клинических центров (включая Программу по недиагностированным заболеваниям Национального института здоровья), двух центров секвенирования, центра метаболизма, центра моделирования и биобанка [25, 27]. Так, по результатам практически 4-летнего ретроспективного анализа (с июля 2015 г. по сентябрь 2019 г.) в программу было включено 964 пациента с РНЗ. Фенотипическая и генотипическая диагностика полностью завершена у 791 участника, оставшиеся 173 продолжают обследование. Из 791 обследованного пациента 231 участнику (29 %) поставлено 240 диагнозов и обнаружено 17 новых ассоциаций болезней и генов. Методом экзомного секвенирования (ЭС) был идентифицирован диагноз в 116 случаях, в 74 — методом геномного секвенирования (ГС). При этом, в 190 (79 %) случаях из 240 диагнозы были установлены в результате повторного ЭС или ГС. С помощью моделирования было открыто 8 из 17 новых генов, ассоциированных с заболеваниями. Развитая инфраструктура Сети, скоординированный и трансляционный подход имели решающее значение для постановки многих диагнозов и открытия новых генов [28].

Еще одним примером успешного развития данного направления является испанская программа по недиагностированным РЗ, которая была реализована Институтом исследований редких заболеваний Института здоровья имени Карлоса III и правительственной организацией. Пилотный проект данного направления был запущен в 2013 году [29]. Программа предлагает междисциплинарный подход к пациентам, пребывающим длительное время в безуспешной диагностической «одиссее». В команду включены врачи разных медицинских специальностей: генетики, биологи, биохимики,

биоинформатики и дисморфологи. Кроме того, программа сотрудничает с испанским биобанком РЗ, испанским реестром пациентов с РЗ и Испанским обществом по мутациям. Реализация программы основана на трех основных принципах: 1) исчерпывающее и индивидуальное изучение каждого случая; 2) использование методов секвенирования нового поколения; 3) создание систем обмена данными на международном уровне [29].

С момента официального старта программы (октябрь 2015 г.) по май 2018 года было зарегистрировано 147 случаев РЗ, из них 109 (74,1 %) у детей. При этом глубокое фенотипирование в сочетании с ЭС позволило поставить диагноз 20 пациентам. Лишь в 55 % случаев диагноз был поставлен в течение одного года. В оставшихся случаях период с начала заполнения медицинской документации до постановки диагноза в среднем занял около 13,7 месяца. Следует отметить, что эта междисциплинарная программа направлена на содействие в диагностике и открытии новых РЗ с помощью трансляционного подхода [29].

Созданная в Японии программа по РНЗ установила единую общую схему диагностики и исследований редких заболеваний, которая охватывает всю территорию Японии, а также все специальности. Для реализации программы созданы координационный центр, клинический центр, подгруппа клинических специальностей, аналитический центр, центр обработки данных и ресурсный центр. Благодаря данной программе было выявлено множество родословных с РНЗ (5359 к марту 2020 г.), установлены их диагнозы, идентифицированы новые причинные гены и нозологические единицы [24].

Так, в марте 2020 года Программа по РНЗ включала в себя 487 учреждений, в том числе 37 клинических центров, 15 поликлинических центров и 435 больниц. Пять клинических центров выполняют также функции аналитических, и один из них отвечает за обработку данных. В марте 2020 года была организована 21 подгруппа клинических специальностей, включающая 469 клинических специалистов для поддержки диагностических комитетов клинических центров. Ресурсный центр состоит из хранилища для образцов геномной ДНК (3753) и колоний лимфобластных клеток (2512). Создание Программы способствовало широкому обмену данными и международному сотрудничеству и играет важную роль в национальной сети медицинской поддержки при редких и трудноизлечимых заболеваниях вместе с научными обществами и национальными центрами [24].

В рамках годовичного пилотного проекта в январе 2017 года Корейским национальным институтом

здравоохранения была запущена Корейская программа по недиагностированным заболеваниям. В экспертный консорциум данной программы было включено более 20 специалистов, охватывающих практически все разделы педиатрии и смежные специальности в шести институтах. Всего на исследование было направлено 99 пациентов, и в 38,9 % случаев был достигнут диагностический успех [20].

Огромный прогресс, продемонстрированный китайскими исследователями за последние годы в области РНЗ, стал возможен благодаря поддержке правительства КНР. Так, принятие закона о профилактике и лечении РЗ и создание Китайской организации РЗ, открытие нескольких центров по изучению РЗ привели к повышению осведомленности как граждан, так и исследователей в данной области [22].

В 2014 году была создана Международная сеть по недиагностированным заболеваниям для повышения уровня окончательной диагностики лиц с РНЗ. На данный момент в нее входит 26 стран (Австралия, Австрия, Болгария, Канада, Венгрия, Индия, Италия, Япония, Южная Корея, Испания, Швеция, США, Израиль, Норвегия, Китай и др.) [25]. Целями Международной сети являются повышение уровня диагностики и лечения пациентов с РНЗ за счет создания единых протоколов; развитие исследований по поиску причин РНЗ путем сбора и обмена стандартизированными, высококачественными клиническими и лабораторными данными, включая генотипирование, фенотипирование и сведения о воздействии окружающей среды; создание интегрированных и совместных исследовательских сообществ в нескольких клинических центрах, а также среди лабораторных и клинических исследователей, подготовленных к изучению патофизиологии этих новых и РЗ, и, конечно, обмен опытом для совершенствования и разработки оптимальных алгоритмов ведения пациентов [25]. Международная сеть тесно сотрудничает с Международным консорциумом по исследованию РЗ, основанным в 2011 году (IRDiRC, <http://www.irdirc.org/>) [30, 31]. Одной из основных и амбициозных целей Международного консорциума на 2017–2027 гг. является постановка окончательного диагноза РНЗ в течение одного года с момента выявления [32, 33].

ДИАГНОСТИКА

Диагностика — это краеугольный камень РНЗ. Так, диагностическая оценка включает проведение полного глубокого фенотипирования на первом этапе. Далее пациенты проходят комплексный генетический анализ [34]. После идентификации генов-кандидатов причинно-следственная связь

доказывается с помощью исследования клеток ин-витро и выполнения функционального анализа с использованием моделирования [35, 36].

Глубокое фенотипирование пациентов с недиagnostированными редкими генетическими заболеваниями и членов их семей, если это необходимо, имеет решающее значение для последующих диагностических подходов. Основываясь на подробной клинической оценке, специалисты должны изучить все возможные известные заболевания, которые могут объяснить клиническую картину пациента. Важно, чтобы были учтены атипичные проявления, фенотипическая вариабельность, возможность сосуществования нескольких редких генетических заболеваний и недавно обнаруженные ассоциации генов и болезней [34].

После того как фенотип пациента проанализирован, следует пересмотр стратегии лабораторного и генетического тестирования, которая ранее не позволила поставить диагноз. Необходимо тщательно изучить все результаты проведенных исследований для понимания, использовался ли полно-

ценный и комплексный подход в отношении всех возможных генов и механизмов заболевания [37].

Безусловно, ключевым этапом прорыва в диагностике РНЗ стало секвенирование ДНК нового (следующего) поколения (полное ЭС/ГС, секвенирование длинного считывания, РНК-секвенирование) и другие омиксные технологии (протеомика, гликомика, липидомика, эпигеномика) [10, 25, 34]. Так, ЭС нацелено на часть генома, кодирующего белок, и позволяет поставить диагноз в 29–57 % случаев [34]. Необходимо иметь в виду, что отрицательный результат ЭС является важной отправной точкой для пациента, у которого диагноз остается неизвестным [38]. Ряд авторов в качестве инструмента первой линии для диагностики редких генетических заболеваний рекомендуют использовать ГС, так как оно может обнаружить большинство вариаций в одном тесте. В таблице 1 представлено сравнение различных методов генетического тестирования [10, 39].

По данным Бика с соавторами, ГС исследует примерно 90 % человеческого генома и, соответ-

Таблица 1. Сравнение регистрируемых типов вариантов, обнаруженных с помощью различных методов генетического тестирования. Адаптировано из Murdock DR, Rosenfeld JA, Lee B (2022) [39]

Генетический тест	ОВ	Вариация числа копий	Мозаичные варианты	Экспансия повторов	Сбалансированный и комплексный структурный вариант	Митохондриальная ДНК	Проверенные гены	ВНЗ
По Сенгеру	да	нет	ограничен	нет	нет	если включена	один-несколько	+
ХМА	нет	да	да (только вариация числа копий)	нет	нет	нет	не менее 20 000	++
Панель ССП	да	да	да	нет	нет	если включена	несколько-сотни	++
Полное ЭС	да	ограничен	ограничен (зависит от покрытия)	нет	нет	если включена	20 000 (только кодирующие области)	+++
Полное ГС	да	да	ограничен (зависит от покрытия)	да	да	да	20 000 (кодирующие и некодирующие области)	++++

Примечания: ХМА — хромосомный матричный анализ, ССП — секвенирование следующего поколения, ЭС — экзомное секвенирование, ГС — геномное секвенирование, ОВ — однонуклеотидный вариант, ВНЗ — вариант неопределенного значения

ственно, может предоставить более полный анализ, в том числе молекулярный, нежели ЭС. Помимо редких менделевских заболеваний, ГС в некоторых случаях позволяет идентифицировать мозаицизм, фармакогеномные варианты, однородительскую дисомию, шкалу полигенного риска, родословную и др., что не может быть определено при ЭС [10]. Однако трудность биоинформатической интерпретации данных ГС, малая изученность функциональной значимости большинства интергенных участков и невозможность однозначной трактовки полученных данных не позволяет сегодня применять его в качестве рутинного лабораторного метода первой линии исследований.

Было показано, что повторный анализ данных полного секвенирования в сотрудничестве с лечащим врачом повышает диагностическую ценность исследования на 10 %, в первую очередь, в связи с пониманием медиком клинических признаков заболевания и их коллегиальным обсуждением [38]. Кроме того, использование ГС у детей, особенно новорожденных в критическом состоянии, сокращает время диагностического поиска. Тесты, основанные на секвенировании следующего поколения, также позволяют оценить митохондриальный геном с последующим ЭС ядерных генов. При этом следует отметить, что ни один из современных генетических методов исследования не может обнаружить все хромосомные аномалии и для комплексного полноценного диагностического поиска требуется одновременное сочетание применения нескольких методов [10].

РНК-секвенирование — еще один инструмент в арсенале методов генетической диагностики [10, 38]. Для секвенирования РНК требуется преобразование РНК в комплементарную ДНК, за которым следует секвенирование следующего поколения и анализ для определения уровней транскриптов матричной РНК, ее сплайсинга и некодирующих последовательностей РНК. Варианты, кодирующие геномные белки, также могут быть идентифицированы с использованием данных РНК-секвенирования. В ряде исследований было продемонстрировано его успешное применение для диагностики редких заболеваний, например, в рецессивных случаях, когда одна мутация была обнаружена, а вторая — нет [34]. Для проведения РНК-секвенирования используется материал органов и тканей, максимально вовлеченных в патологический процесс. При этом основной задачей исследования является не поиск генетических поломок и причинных мутаций, а возникшие в результате этого отклонения в генной экспрессии и возможные точки приложения таргетных препаратов. По мере совершенствования секвенирования РНК, алгоритмов анализа и контрольных когорт станет ясным оптимальное позиционирование этой технологии на пути диагностической помощи в случае РНЗ [34].

В целом использование РНК-секвенирования совместно с ЭС и ГС привело к улучшению диагностики РЗ на 7,5–36 %. Использование данного метода помогает в идентификации вариантов неопределенной значимости и способствует диагностике



Рис. 1. Схематическое изображение «одиссеи» пациента с редким или недиагностированным заболеванием. Адаптировано из Black N, et al. Diagnostic Odyssey for Rare Diseases: Exploration of Potential Indicators. Policy Innovation Research Unit. 2015

новых случаев [39]. Планируется, что секвенирование РНК будет частью многоэтапного подхода для идентификации причинных вариантов ДНК вблизи выявленных аномальных транскриптов [34].

В диагностике РЗ также используются несколько методов оценки метилирования ДНК в масштабах всего генома. Эти методы начинаются с бисульфитной конверсии ДНК, при которой неметилированные основания цитозина дезаминируются до урацила. Обработанную последовательность ДНК затем оценивают либо с помощью микропанелей, либо с помощью секвенирования и сравнивают с большим количеством контрольных образцов, соответствующих возрасту и тканям. Наибольший диагностический потенциал данные методы могут продемонстрировать среди пациентов с клиническим подозрением на нарушение импринтинга или мутацию зародышевой линии в эпигенетическом регуляторе, для которого существует определенная эпи-сигнатура. Эти эпи-сигнатуры относятся к новому диагностическому инструменту и были определены для некоторых аномалий и синдромов (пороки сердца, аномалии половых органов, альфа-талассемии умственной отсталости, синдром Сотоса и др.). Для пациентов с РНЗ с неизвестной вероятностью варианта в известном гене метилирования наличие или отсутствие специфической

сигнатуры метилирования может служить функциональным доказательством для классификации данного варианта как патогенного или доброкачественного [34].

Таким образом, клиническое использование секвенирования нового (следующего) поколения в качестве диагностического теста может привести к раннему и обоснованному, а иногда и к спасительному лечению и предотвращает и сокращает неблагоприятные последствия РНЗ [10]. Тем не менее, будущие исследования должны ответить на вопрос, при каких заболеваниях и синдромах ГС имеет наибольшую диагностическую значимость, что также может повлиять на терапию этих состояний [10, 35].

Еще одной группой диагностических методов при изучении РЗ являются масс-спектрометрия и хроматография, которые могут применяться для определения протеомного, липидного и метаболомного спектра биологических жидкостей и тканей. Сущность этих методов заключается в изучении химических процессов и гомеостаза веществ в организме, включая низкомолекулярные субстраты, промежуточные продукты и продукты метаболизма. И если секвенирование РНК и метилирование могут выявить последствия действия геномных вариантов, то метаболомика дает представления

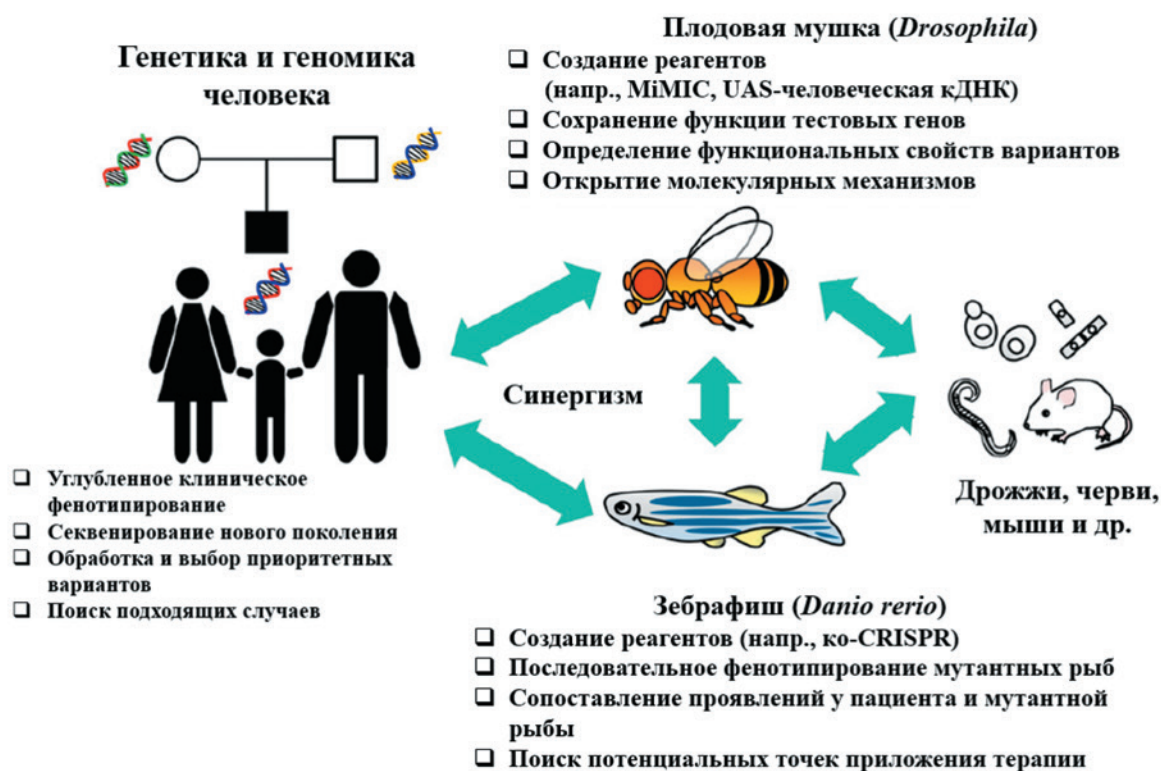


Рис. 2. Схема сотрудничества клиницистов, генетиков и исследователей модельных объектов. Адаптировано из Wangler M, Yamamoto S, et al. (2017) [40]

о результатах их действия на уровне конкретных соединений, например, в случае быстрого и чувствительного скрининга новорожденных [34].

Следует отметить, что внедрение секвенирования следующего поколения выявило ошеломляющее количество вариантов одного и того же гена у разных людей. Каждый человеческий геном содержит в среднем более 3 млн однонуклеотидных вариантов по сравнению с эталонной последовательностью. Из примерно 20 000 человеческих генов только около 4000 в настоящее время связаны с моногенными заболеваниями и/или РЗ в Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) и Orphanet [39, 40]. Безусловно, открытие и идентификация атипичных проявлений РНЗ расширяет представление о фенотипическом спектре заболеваний. Знания об ассоциации генов РЗ меняются практически ежедневно, и ежегодно сообщается примерно о 300 новых открытиях. Однако проблема интерпретации полученных геномных вариантов неопределенной значимости остается весьма существенна [40]. В случае идентификации варианта неопределенной значимости необходимо начать с поиска новых доказательств патогенности, например, в литературе или базах данных, таких как ClinVar [37], или доброкачественности вариации, например, в таких базах данных, как gnomAD [41]. Действительно, идентификация нескольких пациентов с аналогичным заболеванием, у которых есть предполагаемые патогенные варианты в одном и том же гене, можно рассматривать как вариант решения, однако, этот процесс может оказаться слишком медленным, дорогостоящим и часто безуспешным. В связи с этим еще в 2015 году в США было предложено использовать Центр скрининга модельных организмов (ЦСМО) в первую фазу исследования, в дальнейшем расширив его функции на втором этапе с 2018 года. С помощью моделирования оценивается гипотеза о том, что определенные гены и варианты, идентифицированные у пациентов, могут вызывать клинические фенотипы [40].

Первоначально ЦСМО состоял из центра биоинформатики, а в качестве организмов для моделирования использовались плодовая мушка и рыбка Данио (*D. rerio*). В компетенции центра биоинформатики входит анализ представленных генов и вариантов, в том числе с использованием общедоступных баз данных по моногенным заболеваниям, таких как ExAC и gnomAD, и баз данных менделевских болезней, таких как центры менделевской геномики для поиска совпадающих случаев и вариантов. ЦСМО разработал надежную интегрированную платформу под названием

MARRVEL (Агрегированные ресурсы модельных организмов для исследования редких вариантов), которая поддерживает интеграцию более 20 запросов в онлайн-базах данных в один поиск. Так, в первую фазу функционирования ЦСМО было изучено 59 генов на плодовых мушках и 16 на рыбках *D. rerio*, два гена изучались на обеих моделях. В результате функционального анализа с помощью моделирования были получены подробные данные о биологических механизмах для 19 генов [40].

ЦСМО — это уникальный ресурс, который с помощью мультидисциплинарного подхода в биоинформатике, генетике человека и моделировании, используя достижения современных технологий геномной инженерии в моделировании, позволяет провести функциональный анализ *in vivo*, оценить фенотипическую картину, тем самым ускорив диагностику РЗ, и поставить точку в диагностической «одиссее». Исследования, проводимые в ЦСМО, предоставляют колоссальные возможности для открытия новых генов, изучения и лучшего понимания основных закономерностей заболевания. Это в свою очередь позволит разработать новые методы лечения [40]. На рисунке 2 схематично изображено сотрудничество между клиницистами, генетиками и исследователями модельных животных в рамках работы такого центра.

Успех геномной медицины и внедрение секвенирования следующего поколения изменили способ обнаружения новых генов, вызывающих заболевания, к тому же сократили время до постановки диагноза [10]. Кроме того, получение диагноза на молекулярном уровне имеет большое значение для семей пациентов, страдающих РЗ, и оказывает благоприятное психологическое воздействие. Теперь такие семьи могут контактировать с другими лицами с аналогичным диагнозом в группах поддержки по РНЗ, также наличие основного диагноза позволяет использовать консультационные услуги, которые помогают в ведении таких пациентов [42].

Тем не менее, несмотря на достигнутые успехи в диагностической «одиссее», к сожалению, существует ряд проблем на всех этапах поиска. В первую очередь, это определенные технологические барьеры: ограничение в проведении анализа секвенирования следующего поколения, ограничения в биоинформатических алгоритмах, используемых для сопоставления полученных данных с референсным (эталонным) геномом, и т. д. [34]. Кроме того, современное секвенирование следующего поколения и связанные с ним информационные анализы в большей части не способны обнаруживать генетические варианты, связанные с неменделев-

ским наследованием, такие как тканеспецифический соматический мозаицизм, эпигенетические изменения, олигогенное наследование или взаимодействия генов с окружающей средой. Эпигенетические изменения, включая дефекты метилирования, однополую дисомию и измененные паттерны экспрессии родительского происхождения в импринтированном локусе, требуют специальных технологических подходов для обнаружения. Помимо этого, в настоящее время не существует методов, позволяющих надежно идентифицировать олигогенное или сложное наследование, когда совокупный эффект различных распространенных и редких вариантов в сочетании с факторами окружающей среды в контексте сложного заболевания вызывает клиническую картину конкретного пациента [34].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование редких, малоизученных и неизвестных заболеваний стало одной из основных современных мировых тенденций клинической медицины и биомедицины. При этом актуальными проблемами здравоохранения во всем мире являются как трудность диагностики, так и отсутствие эффективного лечения для многих таких патологий. К сожалению, иногда путь к установлению диагноза является очень длинным, что приводит к развитию необратимых изменений и, возможно, даже преждевременной смерти пациента. Нетипичная клиническая картина, недостаточная осведомленность части врачей о таких заболеваниях, трудности с адекватным лабораторным тестированием приводят к поздней диагностике и неправильному лечению.

Несмотря на беспрецедентный результат ведущих мировых практик по изучению редких и неизвестных заболеваний в США, Англии, Канаде и др., к сожалению, в большинстве стран проблема диагностики и, соответственно, лечения пациентов с РНЗ достигла колоссального масштаба. Эта группа патологий часто включает в себя серьезные мультисистемные заболевания, которые требуют непропорционально большого количества ресурсов здравоохранения. Даже по сравнению с распространенными хроническими детскими заболеваниями, такими как астма и диабет, редкие генетические состояния сопряжены с более высокими прямыми затратами со стороны здравоохранения (в 3,5–8,3 раза больше на одного пациента) и увеличенным использованием ресурсов [43].

Из-за сложности диагностики РНЗ трудно точно оценить расходы, связанные с ними. Но имеющиеся

исследования показывают, что эти затраты могут быть значительными. Согласно данным Счетной палаты США, на лечение РНЗ в 2019 году в стране потрачено 966 млрд долларов, включая прямые медицинские расходы (например, лекарства, визиты к врачу) и другие немедицинские и косвенные расходы (например, потерю дохода) [44].

Конечно, диагностика РНЗ на ранней, в идеале доклинической, стадии является оптимальной, и обязательным методом верификация диагноза должны стать молекулярно-генетические методы исследования. Расширение панели неонатального скрининга и внедрение современных методов генетической диагностики в клиническую практику на законодательном уровне поможет своевременному установлению диагноза.

Следует помнить, что каждое РНЗ представляет собой возможность открыть новую область биологических знаний, и, по мере увеличения числа выявленных новых генов и патогенных вариантов, будет сокращаться и время достижения диагностического результата [27]. Для этих целей были разработаны различные веб-платформы, такие как PhenoDB (2012 г.), GeneMatcher (2013 г.), VariantMatcher (2019 г.), которые позволяют пользователям, не знакомым с биоинформатикой, собирать, хранить, анализировать и обмениваться фенотипическими и генными данными [45].

Необходимо продолжить дальнейшее развитие глобальных сетей, международное сотрудничество, создание сообществ как для пациентов, так и для врачей, разработку новых технологий. Безусловно, нужна поддержка государства в виде создания соответствующих программ на базах национальных центров; развития национальных проектов, внедрения новых платформенных решений с использованием достижений цифровой революции в здравоохранении, современных информационно-коммуникационных технологий, в том числе телемедицины, искусственного интеллекта.

Предстоит большая работа в оптимизации поиска новых диагностических решений в отношении редких, малоизученных и неизвестных заболеваний. Открытие новых генов будет продолжаться еще много лет. По недавним оценкам, исследователям предстоит определить еще 6000–13 000 моногенных заболеваний [46]. Будущее обещает большие достижения с внедрением новых методов лечения и подходов к ведению таких пациентов.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Valdez R, Ouyang L, Bolen J. Public health and rare diseases: oxymoron no more. *Prev Chronic Dis*. 2016;13:E05.
2. European Organisation for Rare Diseases (EURODIS). Rare diseases: understanding this public health priority. *Eurordis*, November 2005; 1–14.
3. Ferreira CR. The burden of rare diseases. *Am J Med Genet*. 2019;179A:885–892.
4. Vaisitti T, Peritore D, Magistrone P, et al. The frequency of rare and monogenic diseases in pediatric organ transplant recipients in Italy. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16:374.
5. Angural A, Spolia A, Mahajan A, et al. Review: Understanding Rare Genetic Diseases in Low Resource Regions Like Jammu and Kashmir — India. *Front Genet*. 2020;11:415.
6. Costa T, Scriver CR, Childs B, et al. The effect of Mendelian disease on human health: a measurement. *Am. J. Med. Genet*. 1985;21:231.
7. Valle DL, Antonarakis S, Ballabio A, et al. The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. McGraw Hill; 2019. Accessed February 18, 2022.
8. Black N, Martineau F, Manacorda T. Diagnostic Odyssey for Rare Diseases: Exploration of Potential Indicators. Policy Innovation Research Unit. 2015;1–65.
9. Glob. Comm. End Diagn. Odyssey Child. Rare Dis. 2019. Global Commission year one report. Rep., Glob. Comm. End Diagn. Odyssey Child. Rare Dis. <https://globalrareiseasecommission.com/Report>
10. Bick D, Jones M, Taylor SL, et al. Case for genome sequencing in infants and children with rare, undiagnosed or genetic diseases. *J Med Genet*. 2019 Dec; 56(12):783–791.
11. Huyard C. How did uncommon disorders become 'rare diseases'? History of a boundary object. *Soc Health Illn*. 2009;31:463–77.
12. Van Weely S, Leufkens HGM. Priority Medicines for Europe and the World: a Public Health Approach to Innovation. WHO Background Paper 6.19. Rare Diseases. 2004. https://www.who.int/medicines/areas/priority_medicines/BP6_19Rare.pdf.
13. Directive 2011/24/EU of the European Parliament and of the Council of 9 March 2011 on the application of patients' rights in cross-border healthcare OJ L 88. 2011;45–65.
14. Undiagnosed rare diseases Content type: Review Orphanet Journal of Rare Diseases. 2021;16:446.
15. Procedural document on Epidemiology of rare disease in Orphanet, Orphanet, February 2019, Version 01.
16. Rare Diseases Act of 2002. United States Congress. 2002. <https://history.nih.gov/research/downloads/pl107-280.pdf>. Accessed Jan 2020.
17. Makoto S, Kiyohito N. Development of orphan drugs in Japan: effects of a support system for development of orphan drugs in Japan. *Drug Inf J*. 2000;34:829–37.
18. Wakap S, Lambert DM, et al. Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database *European Journal of Human Genetics*. 2020;28:165–173.
19. Aymé and Rodwell. The European Union Committee of Experts on Rare Diseases: three productive years at the service of the rare disease community. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2014;9:30.
20. Kim SY, Lim BC, Lee JS, et al. The Korean undiagnosed diseases program: lessons from a one-year pilot project. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14:68.
21. Зинченко Р.А., Васильева Т.П., Коновалов О.Е. и др. Распространенность и вопросы диагностики редких (орфанных) заболеваний среди детского населения Российской Федерации. *Педиатрия им. Г. Н. Сперанского*. 2020;99(4):229–237.
22. Yang L, Su C, Lee AM, et al. Focusing on rare diseases in China: are we there yet? *Orphanet J Rare Dis*. 2015 Nov;10:142.
23. Adachi T, Imanishi N, Ogawa Y, et al. Survey on patients with undiagnosed diseases in Japan: potential patient numbers benefiting from Japan's initiative on rare and undiagnosed diseases (IRUD). *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13(1):208.
24. Takahashi Y, Mizusawa H. Initiative on Rare and Undiagnosed Disease in Japan. *JMA J*. 2021 Apr;4(2):112–118.
25. Taruscio D, Baynam G, Cederroth H, et al. The Undiagnosed Diseases Network International: Five years and more! *Mol Genet Metab*. 2020;129(4):243–254.
26. Macnamara EF, D'Souza P. Undiagnosed Diseases Network, Tifft CJ. The undiagnosed diseases program: Approach to diagnosis. *Transl Sci Rare Dis*. 2019 Apr;4(3–4):179–188.
27. Gainotti S, Mascalzoni D, Bros-Facer V, et al. Meeting Patients' Right to the Correct Diagnosis: Ongoing International Initiatives on Undiagnosed Rare Diseases and Ethical and Social Issues. *Int J Environ Res Public Health*. 2018 Sep;15(10):2072.
28. Schoch K, Esteves C, Bican A, et al. Clinical sites of the Undiagnosed Diseases Network: unique contributions to genomic medicine and science. *Genet Med*. 2021 Feb;23(2):259–271.
29. López-Martín E, Martínez-Delgado B, Bermejo-Sánchez E, et al. SpainUDP: The Spanish Undiagnosed Rare Diseases Program. *Int J Environ Res Public Health*. 2018 Aug;15(8):1746.
30. Austin CP, Cuttillo CM, Lau LL, et al. Future of rare diseases research 2017–2027: an IRDiRC perspective. *Clinical and Transplantation Science*. 2018;11:21–27.

31. Boycott KM, Hartley T, Biesecker LG, et al. A diagnosis for all rare genetic diseases: the horizon and the next frontiers. *Cell*. 2019;177(1):32–37.
32. Taruscio D, et al. Undiagnosed Diseases Network International (UDNI): White paper for global actions to meet patient needs, *Mol. Genet. Metab.* 2015;116(4).
33. Hartley T, Lemire G, Kernohan KD, et al. New Diagnostic Approaches for Undiagnosed Rare Genetic Diseases. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2020 Aug; 21:351–372.
34. Burdick KJ, Cogan JD, Rives LC, et al. Undiagnosed Diseases Network. Limitations of exome sequencing in detecting rare and undiagnosed diseases. *Am J Med Genet A.* 2020 Jun; 182(6):1400–1406.
35. Splinter K, Adams DR, et al. Effect of Genetic Diagnosis on Patients with Previously Undiagnosed Disease. *N Engl J Med.* 2018; 379:2131–2139.
36. Harrison SM, Riggs ER, Maglott DR, et al. Using ClinVar as a resource to support variant interpretation. *Curr. Protoc. Hum. Genet.* 2016;89(8):1–23.
37. Salmon LB, Orenstein N, Markus-Bustani K, et al. Improved diagnostics by exome sequencing following raw data reevaluation by clinical geneticists involved in the medical care of the individuals tested. *Genet. Med.* 2018;21:1443–51.
38. Murdock DR, Rosenfeld JA, Lee B. What Has the Undiagnosed Diseases Network Taught Us About the Clinical Applications of Genomic Testing? *Annu Rev Med.* 2022 Jan; 73:575–585.
39. Baldrige D, Wangler MF, Bowman AN, et al. Model organisms contribute to diagnosis and discovery in the undiagnosed diseases network: current state and a future vision. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16:206.
40. Karczewski KJ, Francioli LC, Tiao G, et al. Variation across 141,456 human exomes and genomes reveals the spectrum of loss-of-function intolerance across human protein-coding genes. *BioRxiv.* 2019.
41. Studwell CM, Kelley EG. Family genetic result communication in rare and undiagnosed disease communities: Understanding the practice. *J Genet Couns.* 2021;30(2):439–447.
42. Marshall DA, Benchimol EI, MacKenzie A, et al. Direct health-care costs for children diagnosed with genetic diseases are significantly higher than for children with other chronic diseases. *Genet. Med.* 2018. 21:1049–5713.
43. Rare Diseases: Although Limited, Available Evidence Suggests Medical and Other Costs Can Be Substantial. GAO-22-104235. 2021.
44. Wohler E, Martin R, Griffith S, et al. PhenoDB, GeneMatcher and VariantMatcher, tools for analysis and sharing of sequence data. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16:365.
45. Bamshad MJ, Nickerson DA, Chong JX. Mendelian gene discovery: fast and furious with no end in sight. *Am. J. Hum. Genet.* 2019;105:448–55.
46. Groft SC, Posada de la Paz M. Preparing for the Future of Rare Diseases. *Adv Exp Med Biol.* 2017; 1031:641–648.

Информация об авторах:

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

Васичкина Елена Сергеевна, д.м.н., руководитель НИЦ неизвестных, редких и генетически обусловленных заболеваний НЦМУ «Центр персонализированной медицины», профессор кафедры детских болезней лечебного факультета Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Kostareva Anna A., MD, Director of the Institute of Molecular Biology and Genetics, Associate Professor of the Department of Internal Diseases of the Institute of Medical Education of the Almazov National Medical Research Centre;

Vasichkina Elena S., MD, Head of the Scientific Research Center for Unknown, Rare and Genetically Caused Diseases of the World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Professor of the Department of Pediatric Diseases of the Medical Faculty of the Institute of Medical Education of the Almazov National Medical Research Centre.

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 577.121:576.311.347:575.1

МЕТАБОЛОМНОЕ ПРОФИЛИРОВАНИЕ В ИЗУЧЕНИИ МИТОХОНДРИАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Мурашко Е. А., Мартышкина Ю. С., Дубровский Я. А.

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

Контактная информация:

Дубровский Ярослав Александрович,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: dubrovskiy_yaa@almazovcentre.
ru, dubrovskiy.ya@gmail.com

Статья поступила в редакцию
15.03.2022 и принята к печати
29.03.2022.

РЕЗЮМЕ

В обзоре представлены метаболомные исследования, направленные на изучение первичных митохондриальных заболеваний. Основное внимание уделено наследственной оптической нейропатии Лебера (НОНЛ), синдромам Лея, Барта и MELAS (Mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes; митохондриальная энцефаломиопатия, молочнокислый ацидоз, инсультоподобные эпизоды). Изменение метаболома, характерное для первичных митохондриальных заболеваний, происходит за счет нарушения процесса окислительного фосфорилирования в различных тканях и проявляется в дефиците АТФ, а также в дефектах ряда метаболических путей, таких как циклы трикарбоновых кислот, гликолиз, метаболизм жирных кислот/фосфолипидов, метаболизм ацилкарнитина и одноуглеродный метаболизм.

Ключевые слова: масс-спектрометрия, метаболомика, низкомолекулярные биомаркеры, редкие заболевания, хроматография.

Для цитирования: Мурашко Е.А., Мартышкина Ю.С., Дубровский Я.А. Метаболомное профилирование в изучении митохондриальных заболеваний. Российский журнал персонализированной медицины. 2022;2(2):84-96. DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-2-84-96

METABOLOMIC PROFILING OF MITOCHONDRIAL DISEASES

Murashko E. A., Martyshkina Yu. S., Dubrovskii Ya. A.

Almazov National Medical Research Centre, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Dubrovskii Yaroslav A.,
Almazov National Medical Research
Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg,
Russia, 197314.
E-mail: dubrovskiy_yaa@almazovcentre.
ru, dubrovskiy.ya@gmail.com

Received 15 March 2022; accepted
29 March 2022.

ABSTRACT

The review presents metabolomic studies of primary mitochondrial diseases. The focus is on Leber's hereditary optic neuropathy (LHON), Leigh syndrome, Barth syndrome and MELAS (Mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes). Changes in the metabolome characteristic of primary mitochondrial diseases occur due to disruption of the process of oxidative phosphorylation in various tissues and ATP deficiency, as well as in defects in a number of metabolic pathways, such as tricarboxylic acid cycles, glycolysis, fatty acid / phospholipid metabolism, acylcarnitine metabolism and one carbon metabolism.

Key words: chromatography, mass spectrometry, metabolomics, low molecular weight biomarkers, rare diseases.

For citation: Murashko EA, Martyshkina YS, Dubrovskii YaA. Metabolomic profiling of mitochondrial diseases. Russian Journal for Personalized Medicine. 2022;2(2):84-96. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-2-84-96

Список сокращений: ВЭЖХ-МС — высокоэффективная жидкостная хроматография – масс-спектрометрия, ГХ-МС — газовая хроматография – масс-спектрометрия, ЛПВП — липопротеины высокой плотности, 3-МГА — 3-метилглутаровая кислота, 3-МГК — 3-метилглутаконовая кислота, НОНЛ — наследственная оптическая нейропатия Лебера, ЭТЦ — электрон-транспортная цепь, ЯМР — ядерный магнитный резонанс, BTHS — Barth syndrome (синдром Барта), CL — cardiolipin (кардиолипин), IBM — inclusion body myositis (миозит с включенными тельцами), IOSCA — infantile-onset spinocerebellar ataxia (инфантильная спиноцеребеллярная атаксия), L4CL — tetralinoleoyl cardiolipin (тетралинолеоил кардиолипин), MELAS — mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (митохондриальная энцефаломиопатия, лактатацидоз, инсультподобные эпизоды), MIDD — Maternally inherited diabetes and deafness (наследуемый по материнской линии сахарный диабет и глухота), MIRAS — mitochondrial recessive ataxia syndrome (синдром митохондриальной рецессивной атаксии), MLCL — monolysocardiolipin (монолизокардиолипин), NMD — neuromuscular disorder (нервно-мышечные заболевания), PEO — progressive external ophthalmoplegia (прогрессирующая наружная офтальмоплегия).

ВВЕДЕНИЕ

Метабомика направлена на систематическое изучение низкомолекулярных соединений (до 1500 Да) в различных системах, от клеток до целого организма. В метабомике выделяют два подхода — целевой и обзорный. Первый вариант направлен на выявление и количественное определение заранее выбранных низкомолекулярных соединений. Такой подход целесообразен в тех случаях, когда есть сформулированная гипотеза и ее необходимо проверить. Второй вариант (обзорная метабомика) нацелен на определение как можно большего количества сигналов, соответствующих низкомолекулярным соединениям, с последующим биоинформатическим анализом полученного массива данных и выявлением различий между несколькими группами. Такой подход позволяет сформировать гипотезу для последующих исследований. Оба подхода могут быть использованы для поиска биомаркеров развития или протекания различных заболеваний [1].

Основными инструментами для изучения низкомолекулярных соединений являются высокоэффективная жидкостная или газовая хроматогра-

фия в tandem с масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС, ГХ-МС) и спектроскопия ядерного магнитного резонанса (ЯМР). Каждый метод имеет свои преимущества и ограничения. В случае газовой хроматографии чаще всего требуется более сложная пробоподготовка, включающая дериватизацию, большим плюсом является возможность применять базы данных для идентификации компонентов. При использовании ЯМР основным недостатком является ограниченное количество детектируемых метаболитов и низкая чувствительность в сравнении с масс-спектрометрией. Системы ВЭЖХ-МС позволяют выявлять тысячи метаболитов, чаще всего не требуют дополнительной дериватизации, но при этом не предоставляют возможность проводить количественное определение при обзорных исследованиях. Как результат возникает сложность стандартизации и гармонизации метаболомных исследований [2].

Несмотря на все сложности, метаболомных исследований с каждым годом становится все больше. В данном обзоре внимание сфокусировано на работах по изучению митохондриальных заболеваний.

Митохондрии функционируют как центры многих метаболических путей. В результате митохондриальные заболевания часто сопровождаются нарушениями на уровне метаболитов, таких как аминокислоты, нейротрансмиттеры, жирные кислоты, липиды, органические кислоты [3]. Изменения затрагивают циклы трикарбоновых кислот, гликолиза, окисления жирных кислот и другие ключевые метаболические пути [4].

Митохондриальные заболевания классифицируются как первичные и вторичные [5]. Первичные митохондриальные заболевания — это заболевания с нарушениями дыхательной цепи, приводящие к недостаточному синтезу АТФ в митохондриях, вызванному митохондриальными и/или ядерными вариантами. К ним относятся наследственная оптическая нейропатия Лебера (НОНЛ), синдром Лея, синдром MELAS (Mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes; митохондриальная энцефаломиопатия, молочнокислый ацидоз, инсультподобные эпизоды), синдром Барта и др.

Вторичные митохондриальные заболевания могут быть вызваны мутациями в генах, не кодирующих субъединицы, участвующие в окислительном фосфорилировании, стрессовыми факторами окружающей среды и/или старением, что приводит к снижению функций митохондрий [5]. Нарушение динамики и биоэнергетики митохондрий является основной отличительной чертой вторичных митохондриальных нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Паркинсона, болезнь Аль-

цгеймера и болезнь Хантингтона. Подробно вклад митохондриальной дисфункции в данные патологии рассмотрен в обзорах Li H. и соавторов (2021) и Sun N. и соавторов (2016) [6, 7].

Первичные митохондриальные заболевания, возникающие в результате нарушения процесса окислительного фосфорилирования в различных тканях, что является их отличительной чертой, характеризуются комплексным изменением метаболизма, которое проявляется не только в дефиците АТФ, но и дефектах ряда метаболических путей, таких как циклы трикарбоновых кислот, гликолиз, метаболизм жирных кислот/фосфолипидов, метаболизм ацилкарнитина и одноуглеродный метаболизм. Наиболее ярким проявлением влияния митохондриальных заболеваний на метаболизм является увеличение соотношения лактат/пируват. Пониженное соотношение NADH/NAD^+ приводит к накоплению и повышенным концентрациям промежуточных продуктов цикла трикарбоновых кислот, а также метаболитов, в которые они впоследствии превращаются. Нарушения в глутамате, пирувате, лактате, ацилкарнитинах, жирных кислотах и аминокислотах (в частности, аланине) при митохондриальных дисфункциях хорошо известны, хотя все еще необходимо подтверждение на большой когорте людей, чтобы исключить их из других митохондриальных заболеваний и выявить специфические метаболомные профили для отдельных конкретных фенотипических проявлений нарушений функций и работы митохондрий [8, 9].

Митохондриальные заболевания имеют множество фенотипических проявлений с различной симптоматикой [10–12]. Таким образом, выяснение особенностей изменения метаболизма при различных синдромах, связанных с митохондриальной дисфункцией, является чрезвычайно важной и актуальной задачей, которой в настоящее время занимаются многие исследователи. Так, Buzkova J. и соавторы (2018) провели комплексный анализ метаболизма крови 7 групп пациентов с митохондриальными заболеваниями (инфантильная спиноцеребеллярная атакия — IOSCA, синдром митохондриальной рецессивной атаксии — MIRAS; носительство MIRAS (гетерозиготное состояние), прогрессирующая наружная офтальмоплегия/митохондриальная миопатия — PEO, митохондриальная энцефаломиопатия с молочнокислым ацидозом и инсультподобными эпизодами/диабет и глухота, наследуемые по материнской линии — MELAS/MIDD, миозит с включенными тельцами — IBM), а также пациентов с немитохондриальными нервно-мышечными заболеваниями — NMD. Методом высокоэффективной жидкостной хроматографии – масс-спектрометрии

(ВЭЖХ-МС) было установлено, что изменения концентраций некоторых метаболитов оказались общими для разных фенотипических проявлений митохондриальных заболеваний (как первичных, так и вторичных), а также и для немитохондриальных заболеваний (табл. 1). Так, например, почти для всех исследованных групп пациентов были характерны повышенные уровни цистатинина и аланина. Низкий уровень креатинина и повышенное отношение креатин/креатинин характерны как для групп пациентов с первичным и вторичным митохондриальным заболеванием (IOSCA и IBM), так и для группы с немитохондриальным заболеванием (NMD). Наблюдалось значительное перекрытие метаболомных профилей при различных проявлениях митохондриальной дисфункции и немитохондриальных расстройств, следовательно, очевидно, что диагностика заболевания по единственному метаболиту является практически невозможной. В свете этого на основании полученных данных был предложен мультибиомаркер, позволяющий отличить пациентов с первичными митохондриальными заболеваниями от здоровых людей, пациентов с вторичными митохондриальными заболеваниями (в данном исследовании IBM) и носителей мутации (на примере гетерозиготного состояния MIRAS). Описанный мультибиомаркер представляет собой повышенные в крови концентрации четырех соединений — сорбитола, аланина, миоинозитола и цистатинина и характеризуется чувствительностью 76 % и специфичностью 95 % [13].

Esterhuizen K. и коллеги (2019) провели фундаментальные исследования влияния синдромов MELAS, MIDD и миопатии на изменение метаболомного состава мочи, применив мультиплатформенный подход и проанализировав данные, полученные методами ВЭЖХ-МС/МС, ГХ-МС и ЯМР [14]. У пациентов с MELAS, которые являлись носителями одной из самых распространенных мутаций $\text{m.3243A}>\text{G}$, приводящих к развитию митохондриальных заболеваний (около 80 % всех случаев выявления MELAS), были обнаружены повышенные уровни цистеина, триметилглицина (бетаина), таурина и триметиламин N-оксида. Эти результаты свидетельствуют не только о нарушении одноуглеродного метаболизма, но и об изменении пути транссульфирования и цикла метилирования. Согласно данным исследования, синдром MELAS также затрагивает β -окисление жирных кислот, на что указывают измененные уровни глицерина, масляной/валериановой кислоты, капроовой/каприловой кислоты, карнитина, ацетил-карнитина (C2) и бутаноил-карнитина (C4). Измененные уровни изовалерил-карнитина (C5) и пропионил-карнитина (C3)

свидетельствуют об изменении неравноцепочечных жирных кислот и/или изменении катаболизма аминокислот. Усиленный катаболизм аминокислот подтверждается повышенными уровнями аргинина, N2-сукцинил-л-глутаминовой кислоты 5-семиальдегида, аспаргиновой кислоты и мочевины. Кроме того, повышенный уровень ксантина свидетельствует о нарушении пуринового пути. Данное исследование также выявило повышенный уровень 2,3-бутандиола, что согласуется с высоким уровнем глюкозы у пациентов с MELAS [14] (табл. 1). На следующем этапе исследований Esterhuizen и коллеги (2021) изучали метаболомный состав мочи при различных фенотипических проявлениях (MELAS, MIDD и миопатия) мутации m.3243A>G в гене MT-TL1 и сосредоточились не только на поиске общих изменений в метаболоме, но и на выявлении отличительных особенностей метаболомных профилей пациентов с различными симптоматическими проявлениями митохондриальных заболеваний [15]. Анализ с применением методов ЯМР, ВЭЖХ-МС/МС и ГХ-МС показал, что из 336 проанализированных метаболитов для фенотипа MELAS оказались характерны изменения 27 соединений, 22 — для MIDD и 5 — для миопатии. Изменение метаболома при миопатии выражено в меньшей степени, чем при MELAS и MIDD, что хорошо согласуется с данными о более тяжелом клиническом проявлении этих синдромов. Esterhuizen K. и коллеги (2021) показали, что общим для всех трех фенотипов проявления мутации является повышение уровней 2-гидроксиглутаровой и 4-пентеновой кислот и снижение концентрации гликолевой кислоты. Кроме того, согласно результатам исследования, изменения 7 метаболитов характерны для фенотипов MELAS и MIDD и 1 — для MIDD и миопатии. Интересно, что общих изменений в метаболомном профиле не было обнаружено для фенотипов MELAS и миопатии [15]. Были выявлены также и метаболиты, отличающие эти синдромы. Так, только в группе MIDD определяются повышенные уровни сорбита, мио-инозитола и глюкуроновой кислоты, что указывает на сильное нарушение метаболизма глюкозы. Пациентов с MELAS отличает сильное нарушение β -окисления жирных кислот, на что указывает значительное снижение уровней глицерина, додеканойлкарнитина и C12-карнитина. Вместе с тем у пациентов с MELAS были обнаружены более высокие уровни капроновой кислоты, масляной кислоты, а также ацетилкарнитина и уксусной кислоты (вероятно, связанные с повышенным уровнем ацетил-КоА), что свидетельствует о более активном синтезе жирных кислот. Как при MELAS, так и в группе MIDD, но не при миопатии, были

обнаружены изменения в метаболоме, подтверждающие результаты предыдущего исследования [19], в ходе которого были показаны нарушения в одноуглеродном метаболизме, цикле метилирования и пути транссульфирования. Так, сниженный уровень глицерина, цистатионина и цистеина выявлен при MELAS, пониженные концентрации саркозина и гомоцистеина и пироглутаминовой кислоты — как при MELAS, так и при MIDD [20] (табл. 1).

Наследственная оптическая нейропатия Лебера (НОНЛ) — одно из самых распространенных первичных митохондриальных заболеваний. Нарушение зрения является тяжелым, затрагивает центральное поле зрения при сохранности периферического зрения. Заболевание передается по материнской линии. В связи с неполной пенетрантностью НОНЛ развивается у 50–60 % мужчин и 8–32 % женщин в течение жизни [16]. Частота НОНЛ — 1 на 31 000–50 000 в североευропейских популяциях и примерно 1 на 1 000 000 в японской популяции [17]. НОНЛ характеризуется наличием трех наиболее распространенных мутаций митохондриальной ДНК: m.3460G>A, m.11778G>A и m.14484T>C в генах, кодирующих субъединицы I комплекса дыхательной цепи митохондрий. Вопрос о том, как дисфункция комплекса I вызывает своеобразную клиническую картину, остается открытым. Основной мишенью поражения при НОНЛ являются ганглиозные клетки сетчатки глаза, богатые митохондриями, гибель (потеря) которых приводит к слепоте [17].

В настоящее время метаболомные исследования наследственной оптической нейропатии Лебера представлены только в ряде работ [9, 18–20]. Метаболомные исследования, представленные Восса С. и соавторами (2021), проведены на группе из 18 пациентов [9]. Другие работы выполнены на фибробластах пациентов [18–19], цибридах [21] и на индуцированных плюрипотентных стволовых клетках [22–24], так как ткань сетчатки глаза не доступна для исследования по очевидным этическим причинам.

В работе de la Barca J. M. C. и соавторов (2016) проведено метаболомное профилирование фибробластов 16 пациентов с НОНЛ с использованием коммерческих наборов Biocrates AbsoluteIDQ p180 kit (Biocrates Life Sciences) [18]. Данный набор предназначен для целевой количественной оценки 188 метаболитов. В результате использования ВЭЖХ-МС были идентифицированы и количественно определены 124 метаболита. Использование дискриминантного анализа позволило установить профиль НОНЛ, который характеризуется 38 метаболитами, а именно: снижением концентраций всех протеиногенных аминокислот, спермидина, путресцина, изо-

валерил-карнитина, пропионил-карнитина и пяти видов сфингомиелина, а также повышением концентрации 10 видов фосфатидилхолина (табл. 1) [18].

Снижение уровня аминокислот при НОНЛ было показано также и методом ЯМР на фибробластах 9 пациентов (5 с патологией и 4 условно здоровых) [19]. Наиболее сильные изменения касались таких аминокислот, как глицин, глутамат, глутамин и аланин. Наряду с этим авторы отмечали увеличение уровня жирных кислот, полиненасыщенных жирных кислот и фосфатидилхолинов [19].

В работе Восса С. и коллег (2021) представлены результаты исследования плазмы крови пациентов с НОНЛ. Методом ВЭЖХ-МС авторы выявили 13 метаболитов, характеризующих патологию: основные диетические метаболиты (никотинамид, таурин, холин, 1-метилгистидин и гиппурат), митохондриальные энергетические субстраты (ацетоацетат, глутамат и фумарат) и участника пуринового метаболизма (инозин). Метаболиты глутамат, ацетоацетат, фумарат, таурин, холин, инозин и никотинамид оказались общими в профилях митохондриальных заболеваний [9]. Как промежуточный продукт катаболизма лизина, который частично происходит в митохондриях, пипекولات является биомаркером нарушений биогенеза пероксисом. Для трех метаболитов установлена только брутто-формула и класс соединений: $C_5H_4N_4O$ (пурины), $C_8H_8O_3$ (ароматические углеводороды), $C_{10}H_{13}N_5O_5$ (пуриновые нуклеозиды). Идентификация данных соединений позволит точнее определить метаболический профиль НОНЛ [9].

Синдром Барта (BTNS или 3-метилглутаконовая ацидурия II типа) был впервые описан Barth P. G. и соавторами (1983) и представляет собой редкое X-сцепленное наследственное заболевание, которое проявляется кардио- и скелетной миопатией, задержкой роста и нейтропенией [25]. Хорошо известно, что для синдрома Барта характерны повышенные в моче уровни 3-метилглутаконовой кислоты (3-МГК) и 3-метилглутаровой кислоты (3-МГА), а также 2-этилгидракриловой кислоты. Однако 3-МГК не может рассматриваться в качестве чувствительного биомаркера BTNS, так как выявлено множество случаев, когда это заболевание не сопровождалось 3-МГК ацидурией. Специфичность 3-МГК и 3-МГА как биомаркеров BTNS ограничена тем, что их повышенные уровни могут обнаруживаться и при других генетических заболеваниях [26].

Kulik W. и коллеги (2008), используя в своей работе ВЭЖХ-МС, показали, что при синдроме Барта в экстрактах из кровяных пятен определяются пониженные уровни кардиолипина (CL) и повышенные — монолизокардиолипинов (MLCL), в то вре-

мя как у здоровых людей уровень CL относительно высок, а MLCL — низок и часто едва различим. Однако также было установлено, что только концентрации CL или MLCL не являются достаточно точным диагностическим признаком для выявления синдрома Барта. Однозначно отличить группу BTNS от контрольной позволило соотношение MLCL:CL, причем чувствительность и специфичность составили 100 % [27]. Исследование Anzmann A. F. и соавторов (2021) на клеточной модели синдрома Барта, созданной путем внесения мутации в ген TAZ в клеточной линии HEK293 с помощью CRISPR/Cas, подтверждает ранее полученные данные. Липидомное исследование с использованием ВЭЖХ-МС позволило выявить значительное снижение CL, увеличение монолизокардиолипинов (MLCL) и соотношения MLCL:CL в экстрактах цельноклеточных лизатов [28]. Кроме того, вследствие нарушения синтеза таффазина, синдром Барта характеризуется серьезным нарушением ремоделирования кардиолипина. Так, в клеточной модели синдрома Барта было выявлено значительное увеличение кардиолипинов, содержащих 1–3 двойные связи, и значительное снижение кардиолипинов, содержащих 4–6 двойных связей [28]. Исследование Chatfield K. C. и коллег (2021) пациентов с синдромом Барта и идиопатической дилатационной кардиомиопатией показало, что для BTNS характерен тяжелый дефицит тетраацильных кардиолипинов (L4CL, общий уровень был на 60 % ниже в BTNS, чем в контрольной группе), а также накопление монолизокардиолипинов (MLCLs) в ткани миокарда. Наблюдался выраженный дефицит содержания линолеата в кардиолипине и преобладание кардиолипинов с насыщенными и мононенасыщенными ацильными цепями [29].

К заболеваниям, связанным с митохондриальной дисфункцией, относится и синдром Лея, впервые описанный Деннисом Леем в 1951 году [30]. Исследование, проведенное на модели синдрома Лея с использованием нокаутных по гену *Ndufs4* мышей методом нано-ВЭЖХ-МС/МС, помимо повреждения кардиолипина, выявило повышение уровня гидроксиацилкарнитинов с углеродной цепью C4:0, C16:0 и C18:1. Также наблюдались незначительно повышенные уровни глицина, фенилаланина и гомоцитруллина [31]. Другое комплексное исследование изменения метаболома мочи и различных тканей (передняя кора, ствол мозга, мозжечок, обонятельные луковицы, камбаловидная мышца, белый квадрицепс) мышей, нокаутных по *Ndufs4*, методами ГХ-МС и ВЭЖХ-МС/МС выявило уменьшение содержания 4-гидроксипролина и 2-аминоадипата как в тканях, так и в моче.

Таблица 1. Список митохондриальных заболеваний с указанием выявленных изменений в метаболическом профиле

Патология	Образцы	Увеличение содержания	Уменьшение содержания	Источ-ник
IOSCA	Кровь	Серин	Таурин, глутатион (восстановленная форма), кинуренат	[13]
IOSCA + IBM + NMD		Креатин, креатин/креатинин		
MIRAS			Лизин	
MIRAS + носительство MIRAS			Карнозин	
носительство MIRAS		Аспартат, цитозин		
PEO + IOSCA + MIRAS + IBM + MELAS/MIDD		Цистатионин,	Аланин	
MIRAS + носительство MIRAS + MELAS/MIDD		Сорбитол		
MIRAS + носительство MIRAS + MELAS/MIDD + IBM		Глюкуронат, мио-инозитол		
PEO		Глутамин, фосфотаноламин, ксантин, ксантозин, гуанидиноуксусная кислота		
MELAS/MIDD MIRAS + IBM		Сахароза		
MELAS/MIDD +		Аргинин		
IBM + носительство MIRAS		Диметилглицин		
IBM		Цитруллин, аденозин, дезоксицитидин, цитидин, цитозин		
IBM + PEO		Кинуренин, -гидрокси-DL-кинуренин		
IBM + NMD		TCDCA (таурохенодезоксихолевая кислота)		
IBM + IOSCA + NMD			Ниацинамид	
NMD + IOSCA		Глутамат		
NMD (13)		Фолиевая кислота	Спермидин, гистидин	

Патология	Образцы	Увеличение содержания	Уменьшение содержания	Источник
MELAS	Моча	Аланин, Аргинин, Аспарагиновая кислота, Цистеин, Изолейцин, Лейцин, Лизин, N2-сукцинил-1-глютаминавая кислота 5-полуальдегид, N-ацетилтриптофан, Пролин, Таурин, Триметилглицин (бетаин), 3-гидроксимасляная кислота, 4-гидроксиглутаровая кислота, Ацетоуксусная кислота, Масляная/валериановая кислота, Капроновая/каприловая кислота, Лимонная кислота, Молочная кислота, Пировиноградная кислота, Карнитин, C2-карнитин, C3-карнитин, C4-карнитин, C5-карнитин, 2,3-Бутандиол глюкозид, Бутаналь, Глюкоза, Резолвин, Триметиламин N-оксид (ТМАО), Мочевина, Кстантин	Саркозин, Глицерин, 6- Азатимин, Гидроксилламин	[14]
MELAS + MIDD + миопатия (15)		2-гидроксиглутаровая кислота, 4-пентеновая кислота	Гликолевая кислота	
MELAS		Капроновая кислота, Масляная кислота, Пропионилкарнитин, Уксусная кислота, Ацетилкарнитин, Таурин	Пировиноградная кислота, Глицерин, Фумаровая кислота, Глицин, 3-аминоизомасляная кислота, Треонин, Цистеин, Тирозин, 4-аминомасляная кислота, 3-дезокситетрановая кислота, Цистатионин	[15]
MELAS + MIDD			2,5-фурандидикарбоновая кислота, Псевдоуридин, Пироглутаминовая кислота, Гомоцистеин, Саркозин, Деканоилкарнитин, Арабиноза	
MIDD		Мно-инозитол, Глюкоза, Глюкуроновая кислота, 4-нитрофенилгалактуронид, 2-гидроксизовалериановая кислота, 3-гидроксизомасляная кислота	1,2-этандиол, 3,6,9,12,15,18-гексаоксаикозан-1,20-диоат, Аукубин, Ванилминдальная кислота, 4-дезокситреоновая кислота	
MIDD + миопатия		2-этилгидракриловая кислота		
Миопатия (15)		Креатин		

Патология	Образцы	Увеличение содержания	Уменьшение содержания	Источ- ник
Синдром Лея (Ли)	Экстракты из высушенных кровяных пятен мышей, нокаутных по гену Ndufs4	Гидроксиацилкарнитины с углеводной цепью C4:0, C16:0 и C18:1, глицин, фенилаланин и гомоцитруллин	[31]	[32]
	Моча и различные ткани (передняя кора, ствол мозга, мозжечок, обонятельные луковицы, камбаловидная мышца, белый квадрицепс) мышей, нокаутных по Ndufs4	Лактат, лактат/пируват, аланин, ацетилкарнитин,	4-гидроксипролин и 2-аминоадипат, 2-гидроксиглутарат, сукцинат, глутамат, пироглутамат, аспартат, бутирилкарнитин, изовалерилкарнитин, глицерин, гексаноил-, октаноил- и деканоилкарнитин; бутирил-, валерил- и гексаноилглицин.	
	Моча	2,3-бутандиол, 2,6-дигидроксибензоат, цитрамалат и пропионилкарнитин	Триметилглицин (бетаин), диметилглицин, метилглицин (саркозин), метионин, цистатионин, глицин, серин, гистидин, треонин и цистин, урат и бета-аланин, оротат, урацил, 3-уреидопропионат и 3-аминоизобутират, 3-гидроксибензил (HP) пропаноат, 4-HP-гликолят, 4-HP-ацетат и 4-HP-пируват	
	Ткань различных областей мозга нокаутных по гену Ndufs4 мышей		Глутамин, глутамат и α-кетоглутарат	
Синдром Барта	Кровь	Лактат, ацилкарнитины, общий холестерин/ЛПВП, инсулин Миристоилкарнитин, пальмитоилкарнитин (C14 и C16 соответственно), ацилкарнитины C2, C6, C12, C14:1, C18:1 и C18:2, α-гидроксипропионат, триглицериды, β-гидроксипропионат, β-гидроксипропионат/ацетоацетат, α-гидроксипропионат/α-кетобутират, изоцитрат, малат, пропионат, вакценовая кислота, дигомо-γ-линоленовая кислота, фосфоталлоамин, креатин, N-ацетиласпартат	Холестерин ЛПВП, адипонектин, сукцинат, метилмалонат, ацилкарнитины C9 и C10:2, гликохолат, кининуренин, 3-гидроксиантранилиловая кислота, аспартат	[34]
	Моча	3-метилглутаровая кислота (3-MGA), 3-метилглутаровая кислота (3-MGA), 2-этилгидракриловая кислота		
	Экстракты из кровяных пятен	Монолизокардиолипид (MLCL), соотношение MLCL:CL	Кардиолипид (CL)	[26]
	Клеточные лизаты (клеточная модель синдрома Барта HEK293)	Монолизокардиолипид (MLCL), кардиолипиды, содержащие 1-3 двойные связи	Кардиолипид (CL), кардиолипиды, содержащие 4-6 двойных связей, L4CL (тетраоилкардиолипид)	[27]
	Ткань миокарда (левый желудочек)	Кардиолипиды с насыщенными и мононенасыщенными ацильными цепями	L4CL, содержание линолеата в кардиолипиде	[28]
				[29]

Патология	Образцы	Увеличение содержания	Уменьшение содержания	Источник
НОНЛ	Фибробласты 16 пациентов с НОНЛ	Диацил фосфатилхолины: C36:6, C38:0 Ацил-алкил фосфатилхолины: C38:0, C38:4, C36:3, C36:4 C38:5, C38:6, C40:5, C40:6	Аминокислоты: Pro, Ile, Val, Met, Leu, Tyr, Trp, Phe, Ala, His, Glu, Asn, Gly, Arg, Ser, Gln, Thr, Lys Сфингомиелины: C26:1, C24:0; C24:1, C22:1 (OH), C29: 1 (OH) Ацилкарнитины: C3, C5 Биогенные амины: путресцин, спермидин	[18]
НОНЛ	Фибробласты 9 пациентов (5 с патологией и 4 условно здоровых)	Жирные кислоты Полиненасыщенные жирные кислоты Фосфатилхолин	Аминокислоты: Gly, Glu, Gln, Ala	[19]
НОНЛ	Ткань зрительного нерва, мышечная модель неврологического заболевания органов зрения (NVD)	Метилгистидин	Глутамат, Пипеколат Гиппурат, Холин, Таурин, Инозин, Никотинамид, Фумарат, Ацетоацетат	[9]

В большинстве анализируемых образцов наблюдались пониженные уровни цитруллина, 2-гидроксиглутарата, сукцината, глутамата, пироглутамата, аспартата, бутирилкарнитина и изовалерилкарнитина. Как в моче, так и в мозге нокаутных по *Ndufs4* мышей наблюдалось значительное повышение характерных для митохондриальных заболеваний биомаркеров, таких как пируват, аланин, лактат, и соотношения лактат/пируват. В тканях и моче было отмечено значительное повышение ацилкарнитина, что является характерной особенностью синдрома Лея. На усиленный липогенез, метаболизм холестерина и гиперацилирование белков указывают, помимо прочего, сниженные в моче и мышцах нокаутных животных концентрации глицерина, а также нескольких карнитин- и глицин-конъюгированных среднецепочечных жирных кислот (гексаноил-, октаноил- и деканоилкарнитин; бутирил-, валерил- и гексаноилглицин). Отмечалось снижение уровня триметилглицина (бетаина), диметилглицина, метилглицина (саркозина), метионина, цистатионина, глицина, серина, гистидина, треонина и цистина в моче. Выявлено снижение концентраций в моче урата и бета-аланина, оротата, урацила, 3-уреидопропионата и катаболита тимина, 3-аминоизобутирата. Таким образом, заметно нарушены у модельных мышей одноуглеродный метаболизм, метаболизм серина и нуклеотидов (пуриновых и пиримидиновых оснований), причем наиболее сильно нарушен цикл метилирования. Интересно, что в моче нокаутных по гену *Ndufs4* мышей были выявлены значительно повышенные уровни 2,3-бутандиола, 2,6-дигидроксibenзоата, цитрамалата и пропионилкарнитина, а также пониженные уровни 3-гидроксибензил (HP) пропаноата, 4-HP-гликолята, 4-HP-ацетата и 4-HP-пирувата, которые, по-видимому, отражают измененный метаболизм микроорганизмов кишечника [32]. Метаболомное исследование Johnson S. C. и соавторов (2020) методом ВЭЖХ-МС с использованием нокаутных по *Ndufs4* мышей также установило снижение глутамина, глутамата и α -кетоглутарата в различных областях мозга [33].

Метаболомное профилирование пациентов с франко-канадским вариантом синдрома Ли (LSFC, мутация в гене *LRPPRC*) методами ГХ-МС и ВЭЖХ-МС выявило 45 метаболитов крови с измененными по сравнению с нормой концентрациями. К классическим маркерам митохондриальных заболеваний относились повышенные уровни лактата и ацилкарнитин. Как и на мышечных моделях, у пациентов с LSFC вследствие повышенного значения соотношения NADH/NAD^+ обнаруживается повышенный уровень α -гидроксибутирата. Значи-

тельно повышенным оказалось соотношение общего холестерина/ЛПВП и уровень инсулина при сниженном уровне холестерина ЛПВП и адипонектина. Повышенный уровень ацилкарнитин C2, C6, C12, C14, C14:1, C16, C18:1 и C18:2, но пониженное содержание C9 и C10:2 отражают нарушение окисления жирных кислот, в то время как повышенные уровни вакценовой, дигомо- γ -линоленовой кислоты и фосфоталоамина — нарушение их биосинтеза. Результаты исследования также свидетельствуют об изменениях в метаболизме триптофана (снижение кинуренина и 3-гидроксиантралиновой кислоты) и аспартата (повышение N-ацетиласпартата) [34] (табл. 1).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Отличительной чертой первичных митохондриальных заболеваний является нарушение процесса окислительного фосфорилирования, которое не только вызывает дефицит АТФ, но и непосредственно влияет на несколько метаболических путей, таких как цикл трикарбоновых кислот, гликолиз, метаболизм жирных кислот/фосфолипидов, метаболизм ацилкарнитина и одноуглеродный метаболизм. Это подтверждается изменением в метаболических профилях таких метаболитов, как глутамат, пируват, лактат, ацилкарнитины, профилях аминокислот и жирных кислот. Однако для более точного метаболического профилирования первичных метаболических заболеваний необходимы исследования на большой когорте пациентов, что по ряду причин сложно достижимо. Результаты метаболомных исследований при митохондриальных заболеваниях могут быть использованы в качестве низкомолекулярных предикторов в диагностических и прогностических целях и при оценке эффективности проводимой терапии.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/ REFERENCES

1. Szczerbinski L, Wojciechowska G, Olichwier A, Taylor MA, Puchta U, Konopka P, et al. Untargeted Metabolomics Analysis of the Serum Metabolic Signature of Childhood Obesity. *Nutrients*. 2022;14(1):214.
2. Iliou A, Mikros E, Karaman I, Elliott F, Griffin JL, Tzoulaki I, et al. Metabolic phenotyping and cardiovascular disease: an overview of evidence from epidemiological settings. *Heart*. 2021;107(14):1123–9.

3. Ribas GS, Vargas CR. Evidence that Oxidative Disbalance and Mitochondrial Dysfunction are Involved in the Pathophysiology of Fatty Acid Oxidation Disorders. *Cellular and Molecular Neurobiology*. 2020.
4. Martínez-Reyes I, Chandel NS. Mitochondrial TCA cycle metabolites control physiology and disease. *Nature Communications*. 2020;11(1).
5. Niyazov DM, Kahler SG, Frye RE. Primary Mitochondrial Disease and Secondary Mitochondrial Dysfunction: Importance of Distinction for Diagnosis and Treatment. *Molecular Syndromology*. 2016;7(3):122–37.
6. Li H, Uittenbogaard M, Hao L, Chiaramello A. Clinical Insights into Mitochondrial Neurodevelopmental and Neurodegenerative Disorders: Their Biosignatures from Mass Spectrometry-Based Metabolomics. *Metabolites*. 2021;11(4):233.
7. Sun N, Youle RJ, Finkel T. The Mitochondrial Basis of Aging. *Molecular Cell*. 2016;61(5):654–66.
8. Esterhuizen K, van der Westhuizen FH, Louw R. Metabolomics of mitochondrial disease. *Mitochondrion*. 2017;35:97–110.
9. Bocca C, Le Paih V, Chao De La Barca JM, Kouassy Nzoughet J, Amati-Bonneau P, Blanchet O, et al. A plasma metabolomic signature of Leber hereditary optic neuropathy showing taurine and nicotinamide deficiencies. *Human Molecular Genetics*. 2021;30(1):21–9.
10. Fernandez-Vizarra E, Zeviani M. Mitochondrial disorders of the OXPHOS system. *FEBS Letters*. 2021;595(8):1062–106.
11. Orsucci D, Caldarazzo Ienco E, Rossi A, Siciliano G, Mancuso M. Mitochondrial Syndromes Revisited. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(6):1249.
12. Arena IG, Pugliese A, Volta S, Toscano A, Musement O. Molecular Genetics Overview of Primary Mitochondrial Myopathies. *Journal of Clinical Medicine*. 2022;11(3):632.
13. Buzkova J, Nikkanen J, Ahola S, Hakonen AH, Sevastianova K, Hovinen T, et al. Metabolomes of mitochondrial diseases and inclusion body myositis patients: treatment targets and biomarkers. *EMBO Molecular Medicine*. 2018;10(12):e9091.
14. Esterhuizen K, Lindeque JZ, Mason S, Van Der Westhuizen FH, Suomalainen A, Hakonen AH, et al. A urinary biosignature for mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke like episodes (MELAS). *Mitochondrion*. 2019;45:38–45.
15. Esterhuizen K, Lindeque JZ, Mason S, Van Der Westhuizen FH, Rodenburg RJ, De Laat P, et al. One mutation, three phenotypes: novel metabolic insights on MELAS, MIDD and myopathy caused by the m.3243A>G mutation. *Metabolomics*. 2021;17(1).
16. Andreeva NA, Sheremet NL. Leber's Hereditary Optic Neuropathy with Neurological Abnormalities. Case Report. *Ophthalmology in Russia*. 2021;18(3S):753–7.
17. Jurkute N, Harvey J, Yu-Wai-Man P. Treatment strategies for Leber hereditary optic neuropathy. *Current Opinion in Neurology*. 2019;32(1):99–104.
18. Chao De La Barca JM, Simard G, Amati-Bonneau P, Safiedeen Z, Prunier-Mirebeau D, Chupin S, et al. The metabolomic signature of Leber's hereditary optic neuropathy reveals endoplasmic reticulum stress. *Brain*. 2016;139(11):2864–76.
19. Morvan D, Demidem A. NMR metabolomics of fibroblasts with inherited mitochondrial Complex I mutation reveals treatment-reversible lipid and amino acid metabolism alterations. *Metabolomics*. 2018;14(5).
20. Gonzalez-Riano C, Sanz-Rodríguez M, Escudero-Ramirez J, Lorenzo MP, Barbas C, Cubelos B, et al. Target and untargeted GC–MS based metabolomic study of mouse optic nerve and its potential in the study of neurological visual diseases. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2018;153:44–56.
21. Baracca A, Solaini G, Sgarbi G, Lenaz G, Baruzzi A, Schapira AHV, et al. Severe Impairment of Complex I–Driven Adenosine Triphosphate Synthesis in Leber Hereditary Optic Neuropathy Cybrids. *Archives of Neurology*. 2005;62(5):730.
22. Bahr T, Welburn K, Donnelly J, Bai YD. Emerging model systems and treatment approaches for Leber's hereditary optic neuropathy: Challenges and opportunities. *Biochim Biophys Acta-Mol Basis Dis*. 2020;1866(6):16.
23. Peron C, Maresca A, Cavaliere A, Iannielli A, Broccoli V, Carelli V, et al. Exploiting hiPSCs in Leber's Hereditary Optic Neuropathy (LHON): Present Achievements and Future Perspectives. *Front Neurol*. 2021;12:9.
24. Liang X, Kristiansen CK, Vatne GH, Hong Y, Bindoff LA. Patient-specific neural progenitor cells derived from induced pluripotent stem cells offer a promise of good models for mitochondrial disease. *Cell and Tissue Research*. 2020;380(1):15–30.
25. Barth PG, Scholte HR, Berden JA, Vanderkleivanmoorsel JM, Luythouwen IEM, Vantveerkorthof ET, et al. ANX-LINKED MITOCHONDRIAL DISEASE AFFECTING CARDIAC-MUSCLE, SKELETAL-MUSCLE AND NEUTROPHIL LEUKOCYTES. *Journal of the Neurological Sciences*. 1983;62(1–3):327–55.
26. Byeon SK, Ramarajan MG, Madugundu AK, Oglesbee D, Vernon HJ, Pandey A. High-resolution mass spectrometric analysis of cardiolipin profiles in Barth syndrome. *Mitochondrion*. 2021;60:27–32.
27. Kulik W, Van Lenthe H, Stet FS, Houtkooper RH, Kemp H, Stone JE, et al. Bloodspot Assay Using HPLC–Tandem Mass Spectrometry for Detection of Barth Syndrome. *Clinical Chemistry*. 2008;54(2):371–8.
28. Anzmann AF, Snizek OL, Pado A, Busa V, Vaz FM, Kreimer SD, et al. Barth syndrome cellular models have dysregulated respiratory chain complex

I and mitochondrial quality control due to abnormal cardiolipin. 2021.

29. Chatfield KC, Sparagna GC, Specht KS, Whitcomb LA, Omar AK, Miyamoto SD, et al. Long-chain fatty acid oxidation and respiratory complex I deficiencies distinguish Barth Syndrome from idiopathic pediatric cardiomyopathy. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2021.

30. Leigh D. Subacute necrotizing encephalomyelopathy in an infant. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1951;14(3):216–21.

31. Leong DW, Komen JC, Hewitt CA, Arnaud E, McKenzie M, Phipson B, et al. Proteomic and Metabolomic Analyses of Mitochondrial Complex I-deficient Mouse Model Generated by Spontaneous B2 Short Interspersed Nuclear Element (SINE) Insertion into NADH Dehydrogenase (Ubiquinone) Fe-S Protein 4 (Ndufs4) Gene. *Journal of Biological Chemistry*. 2012;287(24):20652–63.

32. Terburgh K, Lindeque JZ, Van Der Westhuizen FH, Louw R. Cross-comparison of systemic and tissue-specific metabolomes in a mouse model of Leigh syndrome. *Metabolomics*. 2021;17(12).

33. Johnson SC, Kayser EB, Bornstein R, Stokes J, Bitto A, Park KY, et al. Regional metabolic signatures in the Ndufs4(KO) mouse brain implicate defective glutamate/alpha-ketoglutarate metabolism in mitochondrial disease. *Mol Genet Metab*. 2020;130(2):118–32.

34. Julie, Strittmatter L, Tardif J, Sharma R, Tremblay-Vaillancourt V, Aubut C, et al. A Metabolic Signature of Mitochondrial Dysfunction Revealed through a Monogenic Form of Leigh Syndrome. *Cell Reports*. 2015;13(5):981–9.

Информация об авторах:

Мурашко Екатерина Александровна, к.х.н., старший научный сотрудник НИЛ метаболомного и метаболического профилирования НИЦ неизвестных, редких и генетически обусловленных заболеваний НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Мартышкина Юлия Сергеевна, лаборант-исследователь НИЛ метаболомного и метаболического профилирования НИЦ неизвестных, редких и генетически обусловленных заболеваний НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Дубровский Ярослав Александрович, к.б.н., заведующий НИЛ метаболомного и метаболического профилирования НИЦ неизвестных, редких и генетически обусловленных заболеваний НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Murashko Ekaterina A., Ph.D, senior researcher, Laboratory of metabolomic and metabolic profiling, Research Centre of unknown, rare and genetically determined diseases, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Martyshkina Yuliya S., Research assistant, Institute of molecular biology and genetics, Almazov National Medical Research Centre;

Dubrovskii Yaroslav A., Ph.D, head of laboratory, Laboratory of metabolomic and metabolic profiling, Research Centre of unknown, rare and genetically determined diseases, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre.

ISSN 2782-3806
 ISSN 2782-3814 (Online)
 УДК 616.12-008.318

РЕМ-АССОЦИИРОВАННАЯ БРАДИАРИТМИЯ

Осипенко С. И.^{1,2}, Коростовцева Л. С.², Никишкина У. Р.^{1,2},
 Бочкарев М. В.², Свиряев Ю. В.²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Научный центр мирового уровня «Центр персонализированной медицины», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Осипенко Софья Игоревна,
 ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
 Минздрава России, ул. Аккуратова, д. 2,
 Санкт-Петербург, Россия, 197341.
 E-mail: sofya.osipenko@gmail.com

Статья поступила в редакцию 01.03.2022
 и принята к печати 14.03.2022.

РЕЗЮМЕ

Ночные брадиаритмии представляют особую группу нарушений сердечного ритма, требующих объемной диагностики. В статье представлен случай редко встречающейся аритмии — REM-ассоциированной атриовентрикулярной блокады и описание нашего подхода к ведению пациента с учетом его индивидуальных особенностей.

Ключевые слова: АВ-блокада, автономная нервная система, брадиаритмия, немые инфаркты мозга, полисомнография, REM-сон.

Для цитирования: Осипенко С.И., Коростовцева Л.С., Никишкина У.Р., Бочкарев М.В., Свиряев Ю.В. REM-ассоциированная брадиаритмия. Российский журнал персонализированной медицины. 2022;2(2):97-103. DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-2-97-103

REM-ASSOCIATED BRADYARRHYTHMIA

**Osipenko S. I.^{1, 2}, Korostovtseva L. S.², Nikishkina U. R.^{1, 2},
Bochkarev M. V.², Sviryaev Yu. V.²**

¹ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, Russia

² Almazov National Medical Research Centre, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Saint-Petersburg, Russia

Corresponding author:

Osipenko Sofia I.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg,
Russia, 197341.
E-mail: sofya.osipenko@gmail.com

Received 01 March 2022; accepted 14 March 2022.

ABSTRACT

Nocturnal bradyarrhythmias represent a special group of cardiac arrhythmias that require volumetric diagnostics. The article presents a case of a rare arrhythmia — REM-associated atrioventricular block and a description of our approach to managing a patient, taking into account his individual characteristics.

Key words: atrioventricular block, bradyarrhythmia, polysomnography, REM-sleep, silent brain infarction.

For citation: Osipenko SI, Korostovtseva LS, Nikishkina UR, Bochkarev MV, Sviryaev YuV. REM-associated bradyarrhythmia. Russian Journal for Personalized Medicine. 2022;2(2):97-103. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-2-97-103

Список сокращений: АВ — атриовентрикулярный, АД — артериальное давление, ГБ — гипертоническая болезнь, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПСГ — полисомнография, ПЭКС — предсердный электрокардиостимулятор, ХМЭКГ — холтеровское мониторирование электрокардиограммы, ЭЭГ — электроэнцефалограмма, REM-сон (от англ. rapid eye-movement) — сон с быстрыми движениями глаз.

ВВЕДЕНИЕ

В рекомендациях Европейского кардиологического общества (ESC, от англ. European Society of Cardiology) по электрокардиостимуляции и ресинхронизирующей терапии от 2021 года значительно расширен раздел, посвященный ночным брадиаритмиям, требующим проведения исследования сна (класс IA) [1]. Безусловно, в первую очередь, речь идет о выявлении синдрома обструктивного апноэ во время сна, ассоциированного с более высоким риском возникновения брадиаритмий [2–4]. Что особенно важно для ведения пациентов — нарушения дыхания во сне являются обратимой причиной возникновения аритмий, ассоциированных со сном. Однако в определенной части случаев встречаются нарушения ритма, ассоциированные с REM-сном (от англ. rapid eye movement — сон с быстрыми движениями глаз), о которых в рекомендациях ESC упоминается впервые, хотя подобные эпизоды были описаны еще в 1984 году Guilleminault С. и соавторами [5]. По оценкам разных исследователей, физиологическими являются паузы сердечного ритма продолжительностью до 2,5 секунды во время ночного сна. Во время холтеровского мониторирования электрокардиограммы (ХМЭКГ) и/или полисомнографии (ПСГ) у пациентов могут выявляться блокады синусового узла или атриовентрикулярные (АВ) блокады I или II степени, протекающие бессимптомно и имеющие доброкачественный характер [6–8]. В случае же наличия клинической симптоматики основными жалобами являются: загрудинная боль, ощущения головокружения, синкопе, проявляющиеся как ночью, так и во время бодрствования [9].

REM-ассоциированные брадиаритмии являются довольно редким состоянием. Имеющиеся данные преимущественно ограничиваются описанием наблюдений или серий клинических случаев.

Мы представляем клинический случай ведения пациента с доказанной REM-ассоциированной АВ-блокадой, проходившего лечение в НМИЦ им. В. А. Алмазова.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент А., 34 года. Ранее сердечно-сосудистых заболеваний не отмечает, семейный анамнез не отягощен. Из сопутствующих заболеваний известно о дегенеративно-дистрофическом заболевании позвоночника с рефлекторно-болевым синдромом, астигматизме. Аллергии отрицает. Вредные привычки отрицает. Работает в метрополитене (дежурный).

Заболевание началось в августе 2020 года с гипертонического криза, сопровождавшегося болями в грудной клетке, носящими нетипичный для ишемической болезни сердца характер. В дальнейшем пациент отмечал повторные подъемы артериального давления (АД), появление эпизодов головокружения, в связи с чем обратился в поликлинику по месту жительства. При проведении скринингового обследования данных за эндокринную и почечную патологию получено не было, что позволило исключить вторичный генез артериальной гипертензии. По результатам электрокардиографии от 08.2020 г. — ритм синусовый, 78 уд./мин, отмечается гипертрофия левого желудочка, ишемических явлений не выявлено. Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий — без особенностей. При проведении ХМЭКГ были выявлены АВ-блокады II степени (рис. 1), в связи с чем пациент направлен в НМИЦ им. В. А. Алмазова для дообследования. По результатам эхокардиографии полости сердца не расширены, фракция выброса левого желудочка 67 %, кинетика не изменена, клапанной патологии не отмечается.

В отделении 01.09.2020 г. проведено ХМЭКГ + суточное мониторирование АД: повторно зарегистрированы АВ-блокады II–III степени, исключительно во время сна. Динамика АД характерна для стабильной изолированной систолической артериальной гипертензии в ночные часы (макс. систолическое АД 152 мм рт. ст.).

По результатам последнего ХМЭКГ + суточное мониторирование АД запланировано проведение полной ПСГ для уточнения условий возникновения пауз.

По результатам ПСГ: латентность ко сну увеличена — 173 мин (N 6–10 мин). Эффективность сна снижена — 51,2 % (N > 90 %). Индекс ЭЭГ-активаций — 20,1/ч (N < 21/ч). Подавляющее число ЭЭГ-активаций являются спонтанными. Синдром периодических движений нижних конечностей легкой степени, индекс периодических движений нижних конечностей — 9/ч. Нарушения дыхания во сне не выявлены, индекс апноэ/гипопноэ = 3,7/ч (N < 5/ч). Эпизоды АВ-блокады II степени Мобиц 1, 2 с паузами до 5800 мс — регистрируются исключи-

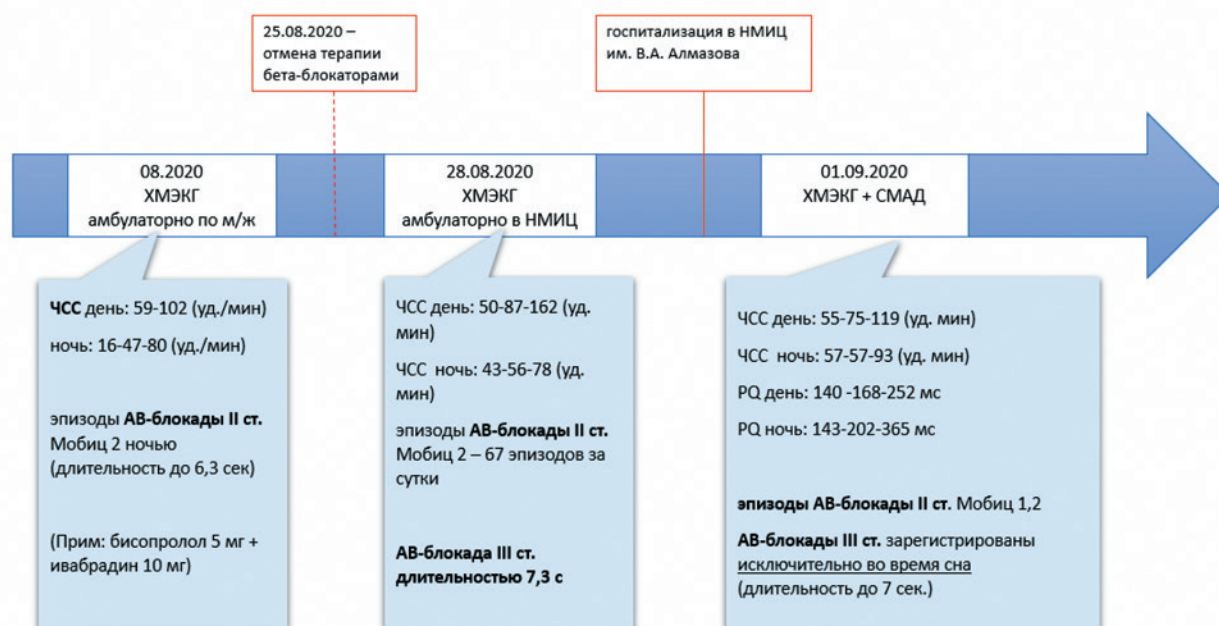


Рис. 1. Динамика результатов ХМЭКГ, полученных при обследовании пациента А. ЧСС — частота сердечных сокращений, RQ — длительность интервала RQ

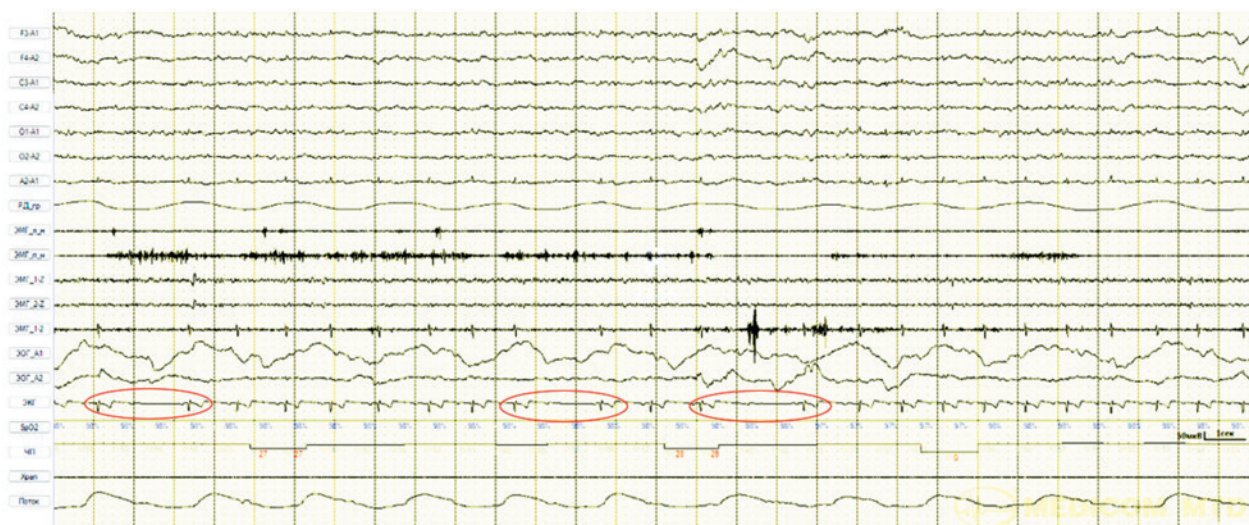


Рис. 2. 30-секундная эпоха с признаками REM-фазы сна (быстрые движения глаз, низкоамплитудная высокочастотная ЭЭГ), во время которой зарегистрированы 3 эпизода АВ-блокады II степени. Мобиц 2. Дыхательные нарушения отсутствуют

только во время REM-сна (более длительные паузы — во вторую половину ночи), без четкой связи с нарушениями дыхания во сне (рис. 2).

Таким образом, по результатам клинических данных, анализа ХМЭКГ + СМАД и ПСГ у пациента А. было подтверждено наличие REM-ассоциированных АВ-блокад.

В рамках комплексного обследования пациент был консультирован неврологом: назначена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга. По результатам МРТ: киста шишковидной железы размером 4 x 3 мм. МР-картина очагов глиоза в белом веществе головного мозга сосудистого характера, расширения наружных ликворных про-

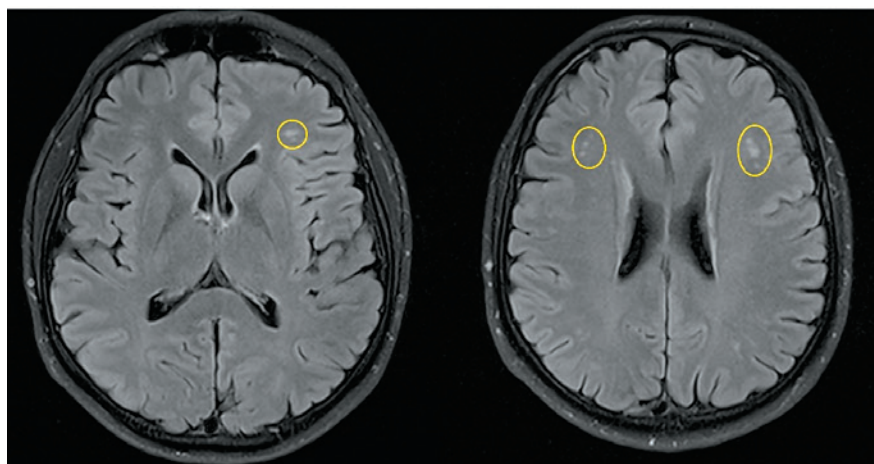


Рис. 3. МРТ головного мозга. T2-режим, аксиальный срез. Обведены очаги глиоза в белом веществе

странств. МР-данных за ОНМК не получено (рис. 3). Результаты МРТ трактованы как следствие длительно текущей гипертонической болезни (ГБ), установлена вегетативная дистония с преобладанием парасимпатикотонии. Рекомендована терапия Беллатаминалом (Белладонны алкалоиды + Фенобарбитал + Эрготамин) с контролем ХМЭКГ. В динамике ХМЭКГ на фоне терапии без изменений — сохранялись паузы сердечного ритма длительностью до 7 секунд.

С учетом данных дообследования, продолжительности пауз на фоне АВ-блокады (до 7 с), неэффективности терапии пациенту определены показания к имплантации ПЭКС.

26.09.2020 г. выполнена имплантация постоянного предсердно-желудочкового эндокардиального электрокардиостимулятора (модель Effecta DR). В послеоперационном периоде жизнеугрожающих нарушений сердечного ритма не зарегистрировано, АД стабилизировано на уровне 120–130/70 мм рт. ст. Пациент был выписан в удовлетворительном состоянии под наблюдение по месту жительства с диагнозом: Гипертоническая болезнь II стадии, 2-й степени. Риск сердечно-сосудистых осложнений 3. Целевое АД менее 130/90 мм рт. ст. *Осложнение:* Транзиторная АВ-блокада III ст. (max 7,3 с от 26.08.2020 г. по данным ХМЭКГ). Транзиторная АВ-блокада II ст., Мобиц 2 (max паузы по ХМЭКГ до 5,4 с). Имплантация ПЭКС от 26.09.2020 г.

ОБСУЖДЕНИЕ

Приведенный нами случай демонстрирует редкую патологию REM-ассоциированных брадиаритмий. Эпидемиологические данные, касающиеся данной патологии, отсутствуют: в обзоре данных с 1984 по 2011 гг. упомянуто всего 18 подтвержден-

ных случаев REM-ассоциированных брадиаритмий [9]. Выявление подобных нарушений ритма работы сердца ограничено необходимостью проведения полного полисомнографического обследования, доступного не повсеместно. Этим, в том числе, обусловлено отсутствие четких алгоритмов по лечению пациентов с данной патологией.

Патогенез возникновения REM-ассоциированных аритмий до конца не ясен. Считается, что основную роль играет дисбаланс вегетативной нервной системы: повышение тонуса вагуса и отсутствие модуляции со стороны симпатической нервной системы. В работе на животных моделях была показана эффективность применения ваготомии: частота блокад снижалась, однако, в клинической практике данный метод пока не нашел своего применения [10]. Причина подобного вегетативного дисбаланса в настоящее время не выяснена. С учетом особенностей патогенеза обсуждается применение М-холиноблокаторов в лечении данной категории пациентов, что и было применено в нашем случае, но не имело эффекта. Альтернативным подходом к лечению, обозначенным европейскими экспертами, является постановка ПЭКС [1]. При этом подчеркивается, что вопрос о вмешательстве должен решаться индивидуально в каждом конкретном случае. Наличие дополнительных факторов может склонять врачей в сторону имплантации ПЭКС.

У нашего пациента по данным МРТ были выявлены очаги глиоза, что было трактовано как проявление поражения головного мозга вследствие гипертонической болезни. Учитывая молодой возраст, отсутствие длительного анамнеза ГБ и данных за вторичный генез артериальной гипертензии, нельзя исключить формирование зон «немых» инфарктов на фоне длительных ночных пауз сердечного ритма, приводящих к нарушению мозгового кровообраще-

ния. Подобные явления описаны в литературе [11] и могут быть дополнительным показанием в пользу установки ПЭКС при REM-ассоциированных брадиаритмиях.

Пациенты с длительными паузами сердечного ритма, ассоциированными со сном, независимо от выбранной стратегии лечения требуют динамического наблюдения, и в отдельных случаях возможно отсутствие вмешательств с активным динамическим наблюдением. В некоторых ситуациях можно воздержаться от активного лечебного (медикаментозного или интервенционного) вмешательства [12].

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, Michowitz Y, Auricchio A, Barbash IM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. Developed by the Task Force on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the European Heart. *Eur Heart J*. 2021 Sep 14; 42(35):3427–520. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/42/35/3427/6358547>
2. Koehler U, Becker HF, Grimm W, Heltmann J, Peter JH, Schafer H. Relations among hypoxemia, sleep stage, and bradyarrhythmia during obstructive sleep apnea. *Am Heart J*. 2000 Jan 1;139(1):142–8.
3. Maeno K, Kasai A, Setsuda M, Sakabe S, Ohnishi T, Saito K, et al. Advanced atrioventricular block induced by obstructive sleep apnea before oxygen desaturation. *Hear Vessel* 2009 243. 2009 May 24; 24(3):236–40. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00380-008-1113-2>
4. Zwillich C, Devlin T, White D, Douglas N, Weil J, Martin R. Bradycardia during sleep apnea. Characteristics and mechanism. *J Clin Invest*. 1982;69(6):1286–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7085875/>
5. Guilleminault C, Pool P, Motta J, Gillis AM. Sinus Arrest during Rem Sleep in Young Adults. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM198410183111602>. 2010 Jan 13;311(16):1006–10. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM198410183111602>
6. Sobotka PA, Mayer JH, Bauernfeind RA, Kanakis C, Rosen KM. Arrhythmias documented by 24-hour continuous ambulatory electrocardiographic monitoring in young women without apparent heart disease. *Am Heart J*. 1981;101(6):753–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7234653/>
7. Brodsky M, Wu D, Denes P, Kanakis C, Rosen KM. Arrhythmias documented by 24 hour continuous electrocardiographic monitoring in 50 male medical students without apparent heart disease. *Am J Cardiol*. 1977;39(3):390–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/65912/>
8. Clarke JM, Shelton JR, Venning GR, Hamer J, Taylor S. The rhythm of the normal human heart. *Lancet* (London, England). 1976 Sep 4; 1(7984):508–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/74472/>
9. Holty JEC, Guilleminault C. REM-related bradyarrhythmia syndrome. *Sleep Med Rev* [Internet]. 2011;15(3):143–51. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.smrv.2010.09.001>
10. Otsuka K, Ikari M, Ichimaru Y, Saito H, Kawakami T, et al. Experimental study on the relationship between cardiac arrhythmias and sleep states by ambulatory ecg' EEC monitoring. *Clin Cardiol*. 1986;9(7):305–13.
11. Slavich G, Poser S, Antonutto G, Fregolent R, Piccoli G, Enrico P. Prolonged nocturnal asystole and cerebral neurogliosis in a marathon runner. 2011 (August 2006).
12. Pakhomova DV, Agaltsov MV, Andreenko EYu, Drapkina OM. REM-associated bradyarrhythmia (a clinical case). Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. In Russian [Пахомова Д.В., Агальцов М.В., Андреев Е Ю., Драпкина О.М. REM-ассоциированные брадиаритмии на примере клинического случая. Артериальная гипертензия][Internet]. 2021 Aug 19;27(5):583–90. Available from: <https://htn.almazovcentre.ru/jour/article/view/2074>

Информация об авторах:

Осипенко Софья Игоревна, лаборант-исследователь НИГ сомнологии ФГБУ «НМИЦ имени В. А. Алмазова» Минздрава России, студент ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова;

Коростовцева Людмила Сергеевна, к.м.н., старший научный сотрудник НИГ сомнологии ФГБУ «НМИЦ имени В. А. Алмазова» Минздрава России;

Нишкина Ульяна Романовна, лаборант-исследователь НИГ сомнологии ФГБУ «НМИЦ имени В. А. Алмазова» Минздрава России, студент ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова;

Бочкарев Михаил Викторович, к.м.н., старший научный сотрудник НИГ сомнологии, научный сотрудник НИГ гиперсомний и нарушений дыхания ФГБУ «НМИЦ имени В. А. Алмазова» Минздрава России, НЦМУ «Центр персонализированной медицины»;

Свириев Юрий Владимирович, д.м.н., руководитель НИГ сомнологии, руководитель НИГ гиперсомний и дыхательных расстройств ФГБУ «НМИЦ имени

В. А. Алмазова» Минздрава России, НЦМУ «Центр персонализированной медицины».

Author information:

Osipenko Sofia I., laboratory assistant researcher of somnology group Almazov National Medical Research Centre, student Pavlov First Saint Petersburg State Medical University;

Korostovtseva Lyudmila S., senior researcher of somnology group Almazov National Medical Research Centre, World-Class Research Centre for Personalized Medicine;

Nikishkina Ulyana R., laboratory assistant researcher of somnology group Almazov National Medical Research Centre, student Pavlov First Saint Petersburg State Medical University;

Bochkarev Mikhail V., senior researcher of somnology group, researcher of Research Group of Hypersomnias and Breathing Disorders Almazov National Medical Research Centre, World-Class Research Centre for Personalized Medicine;

Sviryaev Yuri V, head of somnology group, head of Research Group of Hypersomnias and Breathing Disorders Almazov National Medical Research Centre, World-Class Research Centre for Personalized Medicine.

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 616.127-002-053.2

СЛУЧАЙ РЕДКОЙ ФОРМЫ АРИТМОГЕННОЙ КАРДИОМИОПАТИИ У РЕБЕНКА 5 ЛЕТ

**Фетисова С. Г., Сивущина Е. С., Кофейникова О. А.,
Вершинина Т. Л., Сокольникова П. С., Костарева А. А.,
Рыжков А. В., Васичкина Е. С.**

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

Контактная информация:

Фетисова Светлана Григорьевна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: svetlanafet03@gmail.com

Статья поступила в редакцию
22.02.2022 и принята к печати
28.02.2022.

РЕЗЮМЕ

Аритмогенная кардиомиопатия — генетически детерминированное заболевание сердечной мышцы, характеризующееся фиброзно-жировым замещением миокарда желудочков, которое предрасполагает к желудочковым нарушениям ритма и высокому риску внезапной сердечной смерти (ВСС). Изначально считалось, что для данного заболевания характерно исключительное или преимущественное поражение правого желудочка. Однако фиброзно-жировое замещение может также распространяться и на левый желудочек или поражать его преимущественно без вовлечения в процесс правых камер сердца. В данной статье представлен редкий клинический случай — ребенок с синдромом Карвахаль с классической триадой признаков (леводоминантная форма аритмогенной кардиомиопатии, кератодермия и шерстисто-курчавые волосы).

Ключевые слова: аритмогенная кардиомиопатия, десмоплакин, кератодермия, синдром Карвахаль, шерстисто-курчавые волосы.

Для цитирования: Фетисова С.Г., Сивущина Е.С., Кофейникова О.А., Вершинина Т.Л., Сокольникова П.С., Костарева А.А., Рыжков А.В., Васичкина Е.С. Случай редкой формы аритмогенной кардиомиопатии у ребенка 5 лет. Российский журнал персонализированной медицины. 2022;2(2):104-112. DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-2-104-112

RARE FORM OF ARRHYTHMOGENIC CARDIOMYOPATHY IN A 5-YEAR-OLD CHILD

Fetisova S. G., Sivushchina E. S., Kofeynikova O. A., Vershinina T. L., Sokolnikova P. S., Kostareva A. A., Ryzhkov A. V., Vasichkina E. S.

Almazov National Medical Research Centre, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Fetisova Svetlana G.,
Almazov National Medical Research
Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg,
Russia, 197341.
E-mail: svetlanafet03@gmail.com

Received 22 February 2022; accepted
28 February 2022.

ABSTRACT

Arrhythmogenic cardiomyopathy is a genetically determined disease of the heart muscle, characterized by fibrofatty replacement of the ventricular myocardium, which predisposes to ventricular arrhythmias and a high risk of SCD. Initially, it was believed that this disease is characterized by an exclusive or predominant lesion of the right ventricle. However, fibrofatty replacement can also be localized in the left ventricle without involvement of the right chambers. This article presents a rare clinical case of a child with Carvajal syndrome with the classic triad of signs (left-dominant form of ACM, keratoderma, and woolly-curly hair).

Key words: arrhythmogenic cardiomyopathy, Carvajal syndrome, desmoplakin, keratoderma, woolly-curly hair.

For citation: Fetisova SG, Sivushchina ES, Kofeynikova OA, Vershinina TL, Sokolnikova PS, Kostareva AA, Ryzhkov AV, Vasichkina ES. Rare form of arrhythmogenic cardiomyopathy in a 5-year-old child. Russian Journal for Personalized Medicine. 2022;2(2):104-112. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-2-104-112

Список сокращений: АКМП — аритмогенная кардиомиопатия, ВСС — внезапная сердечная смерть, КДР — конечно-диастолический размер, ЛЖ — левый желудочек, МЖП — межжелудочковая перегородка, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПЖ — правый желудочек СК — синдром Карвахаль, СН — синдром Наксос, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, DSP — десмоплакин, HRS — Общество сердечного ритма.

ВВЕДЕНИЕ

Аритмогенная кардиомиопатия (АКМП) — генетически детерминированное заболевание сердечной мышцы, характеризующееся фиброзно-жировым замещением миокарда желудочков, предрасположенностью к желудочковым нарушениям ритма и высокому риску внезапной сердечной смерти (ВСС) [1–4]. Изначально считалось, что для данного заболевания характерно исключительное или преимущественное поражение правого желудочка (ПЖ) [1, 5, 6]. В последние годы фенотипический спектр АКМП расширился [1, 7–11]. Экспертами Общества сердечного ритма (HRS) были предложены три основных фенотипа АКМП: с преобладающим поражением ПЖ при наличии или отсутствии минимального вовлечения ЛЖ; бивентрикулярный тип при поражении обоих желудочков, а также леводоминантный тип с преобладающим поражением ЛЖ [10, 12], наиболее часто фиброзно-жировое замещение локализуется в нижнебоковой стенке [1].

Показано, что для различных форм АКМП характерен специфичный спектр причинных генетических дефектов. Так, пациенты с праводоминантной формой наиболее часто имеют мутации в генах, кодирующих десмосомные белки, такие как PKP2, JUP, DSC2, DSG2, DSP, SCN5A. Для леводоминантных или бивентрикулярных фенотипов характерна связь с мутациями генов LMNA, DSP, FLNC, TMEM43, LDB3, DES, ACTN, BAG3, NKX2-5, RBM20, SCN5A, KCNQ1, KCNH2, TRPM4 [12].

Понимание того, что АКМП в настоящее время не считается заболеванием, ограниченным только ПЖ, привело к переоценке критериев International Task Force, 2010 [5].

Для верификации левожелудочковых форм в 2020 году ведущие европейские эксперты приняли документ с обновленными критериями АКМП на основе модифицированных критериев International Task Force, 2010, которые получили название новые «критерии Падуи». Подобно предыдущим алгоритмам оценки, «критерии Падуи»

основаны на многокомпонентном подходе, который охватывает функциональные и структурные МРТ-признаки, электрокардиографические изменения, в том числе желудочковые нарушения ритма, а также семейный и генетический анамнез [13].

Согласно данному консенсусу праводоминантная форма АКМП устанавливается при обнаружении 2 больших критериев, либо 1 большого и 2 малых критериев, либо 4 малых, или второстепенных, критериев из разных категорий при отсутствии значительного поражения ЛЖ. Новые диагностические критерии поражения ЛЖ эксперты также классифицировали на категорию больших и малых [12].

Диагноз леводоминантной АКМП устанавливается в том случае, если у пациента определяются структурные аномалии ЛЖ (с морфофункциональными изменениями или при их отсутствии) в сочетании с выявленной АКМП-ассоциированной генной мутацией при отсутствии морфофункциональных и структурных признаков вовлечения ПЖ. Таким образом, обнаружение двух больших диагностических критериев является необходимым для верификации леводоминантного типа [13].

В данном сообщении мы представляем редкий клинический случай — ребенок с синдромом Карвахаль с классической триадой признаков: леводоминантная форма АКМП, кератодермия и шерстисто-курчавые волосы.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Мальчик Ф. госпитализирован в НМИЦ им. В. А. Алмазова в возрасте 4 лет в связи с выявленными изменениями на ЭКГ в виде блокады передне-верхней ветви левой ножки пучка Гиса, желудочковой экстрасистолии. Из анамнеза жизни известно, что ребенок от 2-й физиологично протекавшей беременности, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов, масса тела при рождении 3180 г, длина 49 см, рос и развивался по возрасту, профилактические прививки — согласно календарю. С 2-летнего возраста ребенок наблюдается у дерматолога с диагнозом: эктодермальная дисплазия с хрупкостью кожи. За 2 месяца до госпитализации перенес новую коронавирусную инфекцию (SARS-CoV-2) в легкой форме. При поступлении, со слов мамы, жалоб не было, физические нагрузки переносил хорошо, синкопальных и пресинкопальных состояний не было. Семейный анамнез в отношении заболеваний сердечно-сосудистой системы не отягощен.

При объективном осмотре обращали на себя внимание фенотипические особенности ребенка: курчаво-шерстистые волосы, присутствующие



Рис. 1 (а-в). Внешние проявления синдрома Карвахаль у пациента Ф.:
 а — шерстисто-курчавые волосы; б — выраженный гиперкератоз на коже ладоней



Рис. 2. Неустойчивый эпизод полиморфной желудочковой тахикардии с ЧСС от 128 до 165 в минуту по данным суточного мониторинга ЭКГ

с рождения, выраженный гиперкератоз, глубокие трещины на коже ладоней и подошв, ониходистрофия (рис. 1). Схожих фенотипических особенностей у членов семьи выявлено не было. Границы относительной сердечной тупости не расширены, аускультативно тоны аритмичные, умеренно приглушены с ЧСС 100 в минуту. Везикулярное дыхание выслушивается над всей областью легких, хрипов нет. Живот при пальпации безболезненный, печень и селезенка не увеличены. Видимых отеков не было. При лабораторном обследовании отмечалось повышение сыровоточных маркеров повреждения миокарда: повышение уровня Тропонина I до 0.0510 нг/м (0.0000–0.034), КФК-МВ до 54.1 ЕД/л (0–24). Также отмечено повышение NT-proBNP до 786.50 пг/мл. Вирусологическое исследование на кардиотропные вирусы было отрицательным. По данным поверхностной ЭКГ регистрировалась синусовая тахикардия с ЧСС 128 уд/мин. Блокада передне-верхней ветви левой ножки пучка Гиса. Увеличение электрической активности левого желудочка.

По данным суточного мониторирования ЭКГ зарегистрировано 10 эпизодов неустойчивой монотормальной желудочковой тахикардии с ЧСЖ 112–160 в минуту, а также 2 неустойчивых пароксизма полиморфной желудочковой тахикардии с ЧСЖ от 128 до 165 в минуту (рис. 2), полиморфная желудочковая экстрасистолия (плотность 8 %). По данным эхокардиографического исследования, размеры левого желудочка на верхней границе нормы (конечно-диастолический размер (КДР)

37 мм Z-score 1.87), сократительная способность миокарда снижена (фракция выброса (ФВ) ЛЖ 51 % Simpson), отмечался гипокинез и гиперэхогенность заднебоковой стенки ЛЖ (рис. 3). В ходе МРТ сердца с контрастированием была выявлена дилатация ЛЖ. На отсроченных постконтрастных изображениях в передней, боковой, задней и нижней стенках ЛЖ определялись распространенные субэпикардальные фиброзные изменения, в межжелудочковой перегородке (МЖП) — интрамуральные фиброзные изменения (рис. 4).

В дифференциальный ряд причин данного состояния были включены: дилатационная кардиомиопатия, в том числе в структуре недифференцированного генетического синдрома (с учетом фенотипических особенностей); воспалительные заболевания миокарда; аритмогенная кардиомиопатия с поражением левого желудочка (у пациента имели место 2 больших и 2 малых «критерия Падуи»).

Однако, учитывая данные анамнеза (связь с перенесенной вирусной инфекцией), результаты лабораторных и инструментальных методов обследования, состояние расценено как течение подострого воспалительного процесса в миокарде. Ребенку назначена антиаритмическая терапия бета-блокаторами, а также терапия хронической сердечной недостаточности (ХСН).

В течение года наблюдения отмечалась отрицательная динамика лабораторных и эхокардиографических показателей. Выявлено значимое увеличение уровня Тропонина I до 0.0510 → 0.8660 нг/мл, а также NT-proBNP 786.50 → 1754.00 пг/мл.

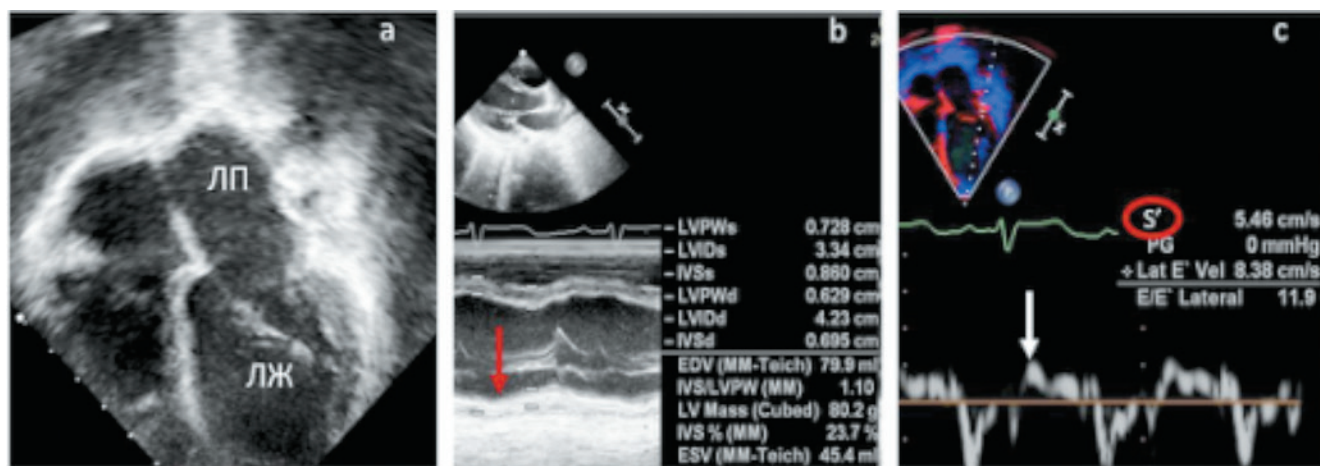


Рис. 3 (а-с). Результаты эхокардиографии:

- а — 4-камерная позиция, дилатация полости ЛЖ (большой критерий);**
- б — М-режим, снижение сократительной способности ЛЖ (большой критерий), гипокинезия (малый критерий) и гиперэхогенность заднебоковой стенки ЛЖ;**
- с — тканевая доплерография (TDI), снижение S' латеральный (систолическое движение стенки миокарда ЛЖ вовнутрь)**

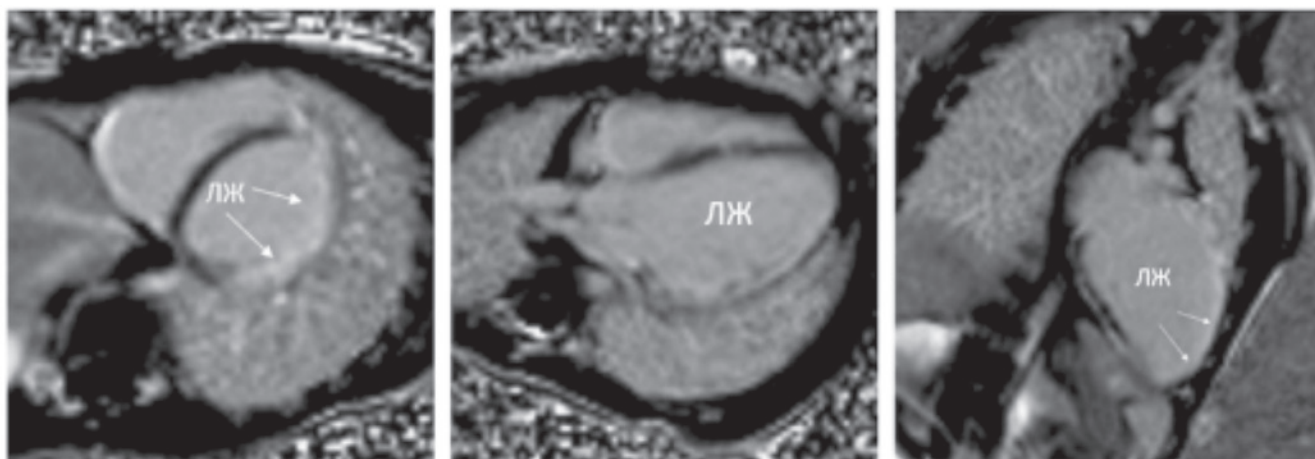


Рис. 4. МРТ сердца с контрастированием, стрелками указаны области фиброза миокарда левого желудочка (большой критерий)

По данным ЭХОКГ отмечено нарастание дилатации полости левого желудочка — 37 мм, Z-score 1.87 (ноябрь 2020 г.) → 40,4 мм, Z-score 2.97 (апрель 2021 г.) → 43 мм, Z-score 3.93 (октябрь 2021 г.); снижение сократительной способности миокарда левого желудочка до 45 % Simpson (ранее 51 %), гипокинез боковой стенки ЛЖ.

По данным повторного МРТ сердца также отмечена отрицательная динамика в виде нарастания степени фиброза. Фиброзные замещения представлены практически во всех отделах ЛЖ. Однако, со слов мамы, ухудшения самочувствия у ребенка не было, одышки при физической нагрузке нет, мальчик активный. Была проведена коррекция терапии ХСН.

На фоне антиаритмической терапии бета-блокаторами отмечена положительная динамика в виде уменьшения плотности полиморфных желудочковых нарушений ритма.

По результатам генетического исследования — полноэкзомного секвенирования — выявлены 2 мутации в гене DSP (NM_004415.4):c.448C>T, (p.R150*); NM_004415.4:c. (p.L1563Efs*63), которые ассоциированы с развитием синдрома Карвахаль.

Для данного синдрома характерным является развитие как раз леводоминантной формы АКМП в сочетании с поражением кожных дериватов — волос и эпидермиса [1].

В настоящий момент пациент остается асимптомным, физическую нагрузку переносит удовлетворительно. Ребенок получает поликомпонентную терапию ХСН ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, антагонистом альдостерона, а также антиаритмическую терапию бета-блокаторами и продолжает динамическое наблюдение в нашем центре.

ОБСУЖДЕНИЕ

Синдром Карвахаль (СК) является генетически детерминированным заболеванием с ауто-сомно-рецессивным типом наследования вследствие двух мутаций в гене DSP, в гомозиготном или компаундном гетерозиготном состоянии [14]. Распространенность данного синдрома менее 1 на 1 000 000 человек [15]. СК впервые был описан в 1998 году у 21 пациента из Эквадора, а также брата и сестры из Саудовской Аравии, которые скончались от ВСС, несмотря на адекватную терапию сердечной недостаточности [14–16]. В Российской Федерации достоверно детектирован и описан один случай данного заболевания [15].

Десмоплакин является наиболее представленным компонентом щелевых клеточных контактов — десмосом — в эпидермисе и миокарде и определяет межклеточную адгезию, передачу сигналов, клеточную дифференцировку, а также органический морфогенез [14, 17]. Мутации DSP также нарушают дифференцировку и механическую целостность кератиноцитов, что и определяет развитие кератодермии и изменение структуры волос [14, 18].

Мутации в гене DSP связаны с особым фенотипом заболевания, для которого характерны эпизоды острого повреждения миокарда — «горячие фазы». Данное состояние возникает в результате массивной гибели миоцитов и «взрывного» фиброза и, как следствие, приводит к прогрессирующей систолической дисфункции, а также высокому риску желудочковых нарушений ритма. Специфичным маркером «горячей» фазы является повышение уровня тропонина при нормальной коронарной анатомии [1, 19, 20]. Эти формы часто классифици-

руются как острый миокардит, что обуславливает низкую диагностическую точность классических критериев АКМП [1, 21, 22].

Для СК характерна триада клинических признаков: курчаво-шерстистые волосы, присутствуют уже при рождении (волосы вьющиеся, медленно растущие, трудно расчесываемые, ломкие); ладонно-подошвенный гиперкератоз, который появляется, когда ребенок начинает самостоятельно ходить и ползать; кардиальная патология в виде дилатации и снижения сократительной способности левого желудочка, а также желудочковых нарушений ритма [14, 16]. Характерными ЭКГ-маркерами данного синдрома являются низкий вольтаж комплексов QRS, нарушения внутрижелудочковой проводимости, а также инверсия зубцов Т в V1, V2, V3 или V5 [23–25].

Обычно у детей первых лет жизни отсутствуют клинические проявления со стороны сердечно-сосудистой системы, но электрокардиографические и эхокардиографические изменения могут быть выявлены уже в раннем возрасте [23]. В большинстве случаев у пациентов с СК кожные изменения предшествуют возникновению сердечных проявлений, и дебют ХСН обычно происходит к окончанию первой декады жизни [16].

Дополнительными проявлениями СК могут быть лейконихия и гипо/олигодонтия, гиперкератоз в области сгибов, утолщение ногтей, псориазоподобный кератоз на нижних конечностях [14].

СК необходимо отграничивать от другого фенотипически схожего заболевания, такого как синдром Наксос (СН). Для СН так же, как и для СК, характерны курчавые волосы при рождении и развитие кератодермии на первом году жизни, однако, патоморфологические изменения преобладают в правых отделах сердца, приводя к развитию праводоминантного фенотипа АКМП. Генетическая природа СН, аналогично СК, обусловлена гомозиготными мутациями в гене другого десмосомного белка JUP, кодирующего плакоглобин [26]. Пациенты с СН имеют менее неблагоприятный прогноз по сравнению с синдромом Карвахаль — более позднее развитие СН и меньший риск внезапной сердечной смерти [26–29].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдром Карвахаль — это прогрессирующее заболевание с неблагоприятным прогнозом, связанным с быстрым развитием сердечной недостаточности и высоким риском возникновения жизнеугрожающих желудочковых аритмий и ВСС. В связи с этим, при выявлении у пациента характерных фенотипических проявлений: ладонно-по-

дошвенной кератодермии и шерстисто-курчавых волос, необходимо незамедлительное проведение комплексного кардиологического обследования.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Mattesi G, Cipriani A, Bauce B, et al. Arrhythmogenic Left Ventricular Cardiomyopathy: Genotype-Phenotype Correlations and New Diagnostic Criteria. *J. Clin. Med.* 2021; 10:2212.
2. Corrado D, Basso C, Judge DP. Arrhythmogenic cardiomyopathy. *-Circ.Res.* 2017; 121:784–802.
3. Corrado D, Basso C, Thiene G. Essay: Sudden Death in Young Athletes. *-Lancet Lond. Engl.* 2005; 366: S47–S48.
4. Corrado D, Migliore F, Basso C, et al. Exercise and the Risk of Sudden Cardiac Death. *Herz.* 2006; 31:553–558.
5. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, et al. Diagnosis of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia: Proposed Modification of the Task Force Criteria. *Circulation* 2010; 121:1533–1541.
6. Thiene G, Nava A, Corrado D, et al. Right Ventricular Cardiomyopathy and Sudden Death in Young People. *N. Engl. J. Med.* 1988; 318:129–133.
7. Sen-Chowdhry S, Syrris P, Ward D, et al. Clinical and Genetic Characterization of Families with Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/ Cardiomyopathy Provides Novel Insights into Patterns of Disease Expression. *Circulation* 2007; 115:1710–1720.
8. Sen-Chowdhry S, Syrris P, Prasad SK, et al. Left-Dominant Arrhythmogenic Cardiomyopathy: An under-Recognized Clinical Entity. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 52: 2175–2187.
9. Pelliccia A, Caselli S, Sharma S, et al. European Association of Preventive Cardiology (EAPC) and European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) Joint Position Statement: Recommendations for the Indication and Interpretation of Cardiovascular Imaging in the Evaluation of the Athlete's Heart. *Eur. Heart J.* 2018; 39:1949–1969.
10. Towbin JA, MS, MD (Chair), et al. HRS expert consensus statement on evaluation, risk stratification, and management of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Heart Rhythm.* 2019; 16:11.
11. Towbin JA, McKenna WJ, Abrams DJ, et al. 2019 HRS expert consensus statement on evaluation, risk stratification, and management of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Heart Rhythm.* 2019. 16: 301-e372.

12. Vaikhanskaya TG, Sivitskaya LN, Kurushko TV. A paradigm shift in the concept of arrhythmogenic cardiomyopathy: expanding the clinical and genetic spectrum, new diagnostic criteria for left ventricular phenotypes. *Russ J Cardiol.* 2020; 25:3. In Russian [Вайханская Т.Г., Сивицкая Л.Н., Курушко Т.В. и др. Смена концепции аритмогенной кардиомиопатии: расширение клинико-генетического спектра, новые критерии диагностики левожелудочковых фенотипов. *Российский кардиологический журнал.* 2020; 25:3].
13. Corrado D, Perazzolo-Marra M, Zorzi A, et al. Diagnosis of arrhythmogenic cardiomyopathy: The Padua criteria. *International Journal of Cardiology.* 2020; 319:106–114.
14. Ritter AM, Hinen HB, Choate KA, et al. Hair and skin predict cardiomyopathies: Carvajal and erythrokeratoderma cardiomyopathy syndromes. *Pediatric Dermatology.* 2021; 31:38.
15. Vaikhanskaya TG, Sivitskaya LN, Kurushko TV, et al. Carvajal syndrome: a brief overview and clinical case of cardiomyopathy, associated with compound heterozygous mutations of the desmoplakin gene. *Russ J Cardiol.* 2018;23(10):151–158. In Russian [Вайханская Т.Г., Сивицкая Л.Н., Курушко Т.В. и др. Синдром Карвахаль: краткий обзор и клинический случай кардиомиопатии, ассоциированной с компаунд гетерозиготными мутациями гена десмоплакина. *Российский кардиологический журнал.* 2018; 23(10):151–158].
16. Carvajal-Huerta L. Epidermolytic palmoplantar keratoderma with woolly hair and dilated cardiomyopathy. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1998; 39:418–21.
17. Mahoney MG, Sadowski S, Brennan D, et al. Compound heterozygous desmoplakin mutations result in a phenotype with a combination of myocardial, skin, hair, and enamel abnormalities. *J Invest Dermatol.* 2010; 130(4):968–978.
18. Nitoiu D, Etheridge SL, Kelsell DP. Insights into desmosome biology from inherited human skin disease and cardiocutaneous syndromes. *Cell Commun Adhes.* 2014; 21(3):129–140.
19. Bariani R, Cipriani A, Rizzo S, et al. “Hot Phase” Clinical Presentation in Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *EP Eur.* 2021; 23:6.
20. Smith ED, Lakdawala NK, Papoutsidakis N, et al. Desmoplakin Cardiomyopathy, a Fibrotic and Inflammatory Form of Cardiomyopathy Distinct from Typical Dilated or Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *Circulation* 2020; 141:1872–1884.
21. Piriou N, Marteau L, Kyndt F, et al. Familial Screening in Case of Acute Myocarditis Reveals Inherited Arrhythmogenic Left Ventricular Cardiomyopathies. *ESC Heart Fail.* 2020; 7:1520–1533.
22. Poller W, Haas J, Klingel K, et al. Familial Recurrent Myocarditis Triggered by Exercise in Patients With a Truncating Variant of the Desmoplakin Gene. *J. Am. Heart Assoc.* 2020; 9: e015289.
23. Lodato V, Parlapiano G, Cali, et al. Cardiomyopathies in Children and Systemic Disorders When Is It Useful to Look beyond the Heart? *J. Cardiovasc. Dev. Dis.* 2022; 9: 47.
24. Kilic T, Babaoglu K, Aygün F, et al. Biventricular Involvement in a Turkish Boy with Palmoplantar Hyperkeratosis and Curly Hair, an Unusual Presentation of Naxos-Carvajal Syndrome. *Int. J. Cardiol.* 2007; 115:e122–e125.
25. Prompona M, Kozlik-Feldmann R, Mueller-Hoecker J, et al. Images in Cardiovascular Medicine. Magnetic Resonance Imaging Characteristics in Carvajal Syndrome (Variant of Naxos Disease). *Circulation* 2007; 116: e524–e530.
26. Leopoulou M, Mattsson G, Kåks I, et al. Naxos Disease: Current Knowledge and Future Advances. *MagnussonSubmitted.* 2020.
27. Bharucha T, Lee KJ, Daubeney PE, et al. Sudden death in childhood cardiomyopathy: results from a long-term national population-based study. *J Am Coll Cardiol.* 2015; 65(21):2302–10.
28. Malčić I, Buljević B. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, Naxos Island disease and Carvajal syndrome. *Central European Journal of Paediatrics.* 2017; 13(2):93–106.
29. Baykan A, Olgar Ş, Argun M, et al. Different clinical presentations of Naxos disease and Carvajal syndrome: Case series from a single tertiary center and review of the literature. *Anatol J Cardiol.* 2015;15(5):404–8.

Информация об авторах:

Фетисова Светлана Григорьевна, младший научный сотрудник НИО неизвестных, редких и генетически обусловленных заболеваний НЦМУ «Центр персонализированной медицины», врач — детский кардиолог отделения детской кардиологии и медицинской реабилитации ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Сивущина Елизавета Сергеевна, лаборант-исследователь НИЛ молекулярного и клеточного моделирования и генной терапии НЦМУ «Центр персонализированной медицины»;

Кофейникова Ольга Александровна, младший научный сотрудник НИО неизвестных, редких и генетически обусловленных заболеваний НЦМУ «Центр персонализированной медицины», врач — детский кардиолог отделения детской кардиологии и медицинской реабилитации ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Вершинина Татьяна Леонидовна, заведующий отделением детской кардиологии и медицинской реабилитации ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, врач — детский кардиолог высшей категории;

Сокольников Полина Сергеевна, врач лабораторный генетик Центральной клинко-диагностической лаборатории ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

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

Рыжков Антон Владимирович, заведующий отделением магнитно-резонансной томографии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, врач-рентгенолог;

Васичкина Елена Сергеевна, д.м.н., руководитель НИЦ неизвестных, редких и генетически обусловленных заболеваний НЦМУ «Центр персонализированной медицины», профессор кафедры детских болезней лечебного факультета Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

cine, Professor of the Department of Pediatric Diseases of the Medical Faculty of the Institute of Medical Education of the Almazov Centre.

Author information:

Fetisova Svetlana G., junior researcher at the Research Institute of Unknown, Rare and Genetically Caused Diseases, National Centre for Medical Research, Pediatric Cardiologist, Department of Pediatric Cardiology and Medical Rehabilitation of Medical Education of the Almazov Centre;

Sivushchina Elizaveta S., laboratory researcher at the Research Laboratory of Molecular and Cellular Modeling and Gene Therapy, National Centre for Personalized Medicine;

Kofeynikova Olga A., Junior Researcher, Research Institute of Unknown, Rare and Genetically Caused Diseases, NCMU, Pediatric Cardiologist, Department of Pediatric Cardiology and Medical Rehabilitation of Medical Education of the Almazov Centre;

Vershinina Tatyana L., Head of the Department of Pediatric Cardiology and Medical Rehabilitation of Medical Education of the Almazov Centre, pediatric cardiologist of the highest category;

Sokolnikova Polina S., laboratory geneticist of the Central Clinical and Diagnostic Laboratory of Medical Education of the Almazov Centre;

Kostareva Anna A., MD, Director of the Institute of Molecular Biology and Genetics, Associate Professor of the Department of Internal Diseases of the Institute of Medical Education of the Almazov Centre,

Ryzhkov Anton V., Head of the Department of Magnetic Resonance Imaging of Medical Education of the Almazov Centre, radiologist;

Vasichkina Elena S., MD, Head of the Scientific Research Centre for Unknown, Rare and Genetically Caused Diseases of the National Centre for Personalized Medi-

ISSN 2782-3806

ISSN 2782-3814 (Online)

УДК 616.12-008.3-053.3:616.24-008.444: 616.2-007-053.1

ПРОЯВЛЕНИЯ НАРУШЕНИЙ РИТМА СЕРДЦА У МЛАДЕНЦА С СИНДРОМОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА, СВЯЗАННОГО С ВРОЖДЕННОЙ АНОМАЛИЕЙ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

**Бородин А. В., Левко Т. А., Ковальчук Т. С., Образцова Г. И.,
Петрова Н. А.**

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

Контактная информация:

Бородин Александр Вячеславович,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: Borodin_AV@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию 28.02.2022
и принята к печати 17.03.2022.

РЕЗЮМЕ

Представлен клинический случай нарушений ритма сердца у младенца с синдромом обструктивного апноэ сна. В ходе обследования была установлена прямая взаимосвязь аритмий и респираторных событий во время сна. При поиске причины апноэ сна стандартные эндоскопические методики исследования оказались неинформативными, однако, использование эндоскопического исследования во время медикаментозно индуцированного сна (sleep-эндоскопия) позволило выявить локализацию обструкции.

Ключевые слова: апноэ сна у детей, кардиореспираторное мониторирование, нарушения ритма сердца, синдром обструктивного апноэ сна, sleep-эндоскопия.

Для цитирования: Бородин А.В., Левко Т.А., Ковальчук Т.С., Образцова Г.И., Петрова Н.А. Проявления нарушений ритма сердца у младенца с синдромом обструктивного апноэ сна, связанного с врожденной аномалией верхних дыхательных путей. Российский журнал персонализированной медицины. 2022;2(2):113-120. DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-2-113-120

CARDIAC ARRHYTHMIAS IN AN INFANT WITH OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SYNDROME

Borodin A. V., Levko T. A., Kovalchuk T. C., Obraztsova G. I., Petrova N. A.

Almazov National Medical Research Centre, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Borodin Aleksandr V.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg,
Russia, 197341.
E-mail: Borodin_AV@almazovcentre.ru

Received 28 February 2022; accepted
17 March 2022.

ABSTRACT

A clinical case of heart rhythm disturbances in an infant with obstructive sleep apnea syndrome is presented. During the examination, a direct relationship between arrhythmias and respiratory events during sleep was established. During the search for the cause of sleep apnea, standard endoscopic research techniques were uninformative, but the use of endoscopic examination during drug-induced sleep endoscopy made it possible to identify the localization of obstruction.

Key words: cardiorespiratory monitoring, heart rhythm disturbances, obstructive sleep apnea syndrome, sleep apnea in children, sleep-endoscopy.

For citation: Borodin AV, Levko TA, Kovalchuk TC, Obraztsova GI, Petrova NA. Cardiac arrhythmias in an infant with obstructive sleep apnea syndrome. Russian Journal for Personalized Medicine. 2022;2(2):113-120. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-2-113-120

Список сокращений: АВ — атриовентрикулярный, ВДП — верхние дыхательные пути, ВПР — врожденный порок развития, ИАГ — индекс апноэ-гипопноэ, ИД — индекс десатураций, КРМ — кардиореспираторное мониторирование, СМЭКГ — суточное электрокардиографическое мониторирование, СОАС — синдром обструктивного апноэ-гипопноэ сна, ЧСЖ — частота сокращений желудочков, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиографическое исследование/электрокардиограмма, ЭХОКГ — эхокардиографическое исследование/эхокардиография, СРАР (от англ. Continuous Positive Airway Pressure) — постоянное положительное давление в дыхательных путях.

ВВЕДЕНИЕ

Синдром обструктивного апноэ-гипопноэ сна (СОАС) является нарушением дыхания во время сна, которое характеризуется длительной частичной или полной обструкцией верхних дыхательных путей, нарушающей вентиляцию во время сна и архитектуру сна [1]. Распространенность СОАС в детской популяции составляет от 2 до 7 % [1, 2]. СОАС ассоциирован с рядом неблагоприятных метаболических, сердечно-сосудистых, поведенческих, нейрокогнитивных последствий для организма ребенка [1, 2].

Ряд авторов на основании этиологии заболевания разделяют СОАС на 3 основных фенотипа:

- СОАС, связанный с аденоидно-tonsиллярной гипертрофией;

- СОАС, связанный с ожирением;
- СОАС, ассоциированный с врожденными пороками развития верхних дыхательных путей, черепно-лицевыми аномалиями, нейромышечными заболеваниями [3–5].

Такой подход позволяет дифференцированно подходить к ведению пациентов [6].

Хорошо известна взаимосвязь СОАС и сердечно-сосудистых заболеваний во взрослой популяции, в частности с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, нарушениями мозгового кровообращения, нарушениями ритма сердца [7, 8]. Наличие СОАС ассоциировано с повышенным риском внезапной сердечной смерти [9]. В детской популяции описана взаимосвязь СОАС с развитием легочной гипертензии [10], артериальной гипертензии, а в более старшей возрастной категории — и метаболического синдрома [11, 12]. Однако следует отметить, что взаимосвязь нарушений ритма и апноэ сна в детской популяции мало освещена [12].

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Мальчик от первой беременности, первых срочных родов. Возраст матери на момент родов 27 лет. Из экстрагенитальных заболеваний у матери — малая бета-талассемия. Антропометрические данные при рождении соответствовали гестационному возрасту: масса тела 3070 гр., длина тела 50 см, окружность головы 33 см, окружность груди 31 см. Оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. При осмотре

Синусовый ритм. Парные наджелудочковые экстрасистолы (8 май 04:40:20)



Рис. 1. Пример записи ХМЭКГ

после рождения выявлены малые аномалии развития: гипертелоризм, антимонголоидный разрез глаз, низко расположенные ушные раковины, микрогнатия, готическое небо, долихоцефалическая форма черепа. С первых суток жизни отмечался выраженный синдром угнетения центральной нервной системы, диффузное снижение мышечного тонуса. Дыхательных нарушений не отмечено. Ребенок переведен в отделение патологии новорожденных для дальнейшего наблюдения. При осмотре выявлена брадикардия с частотой сердечных сокращений (ЧСС) до 90–105 в минуту. По данным ЭКГ, зарегистрирован синусовый ритм с ЧСС 128 в минуту. По СМЭКГ, средняя ЧСС — 117 в минуту, минимальная ЧСС — 84 в минуту, максимальная — 175 в минуту. Выявлена наджелудочковая эктопическая активность в виде 2601 одиночной и 136 парных экстрасистол, 60 эпизодов неустойчивой предсердной тахикардии с ЧСС от 116 до 268 в минуту, длиной до 33 комплексов и продолжительностью от 1 до 12 секунд. По данным ЭХОКГ, гемодинамически незначимый открытый артериальный проток (до 1 мм), других структурных, функциональных нарушений не выявлено. У пациента были исключены внутриутробные инфекции, структурные заболевания сердца, патология щитовидной железы. По данным кариотипирования, хромосомных аномалий не выявлено.

При контроле СМЭКГ через неделю отмечалась нормализация ЧСС: среднесуточная — 140 в минуту, минимальная — 114 в минуту, максимальная —

192 в минуту, снижение представленности наджелудочковой эктопической активности (253 одиночных и 1 парная предсердная экстрасистола), уменьшилось количество эпизодов предсердной тахикардии. Показаний к назначению антиаритмической терапии не было. Было рекомендовано амбулаторное наблюдение с контролем ЭКГ и СМЭКГ.

С возраста 4 месяцев мама ребенка стала отмечать у ребенка затрудненное дыхание, особенно во время сна, храп, остановки дыхания во сне с втяжением яремной ямки на вдохе.

При повторном кардиологическом обследовании по месту жительства, по данным СМЭКГ, в возрасте 4 месяцев зарегистрирована наджелудочковая эктопическая активность в виде 133 одиночных и 167 парных предсердных экстрасистол, эпизоды узлового ритма с изоаритмической АВ-диссоциацией с ЧСС 102–110 в минуту, преимущественно во время сна, а также выявлены частые эпизоды неустойчивой предсердной тахикардии (рис. 3) с ЧСС 126–293 в минуту, продолжительностью от 3 до 12 комплексов, в количестве 500 за сутки.

В возрасте 6 месяцев пациент был госпитализирован в отделение детской кардиологии и медицинской реабилитации НМИЦ им. В. А. Алмазова с целью комплексного кардиологического обследования. При поступлении отмечена выраженная задержка психомоторного развития. В ходе обследования пароксизмы тахикардии не регистрировались, были обнаружены проявления дисфункции синусового узла: миграция водителя ритма серд-

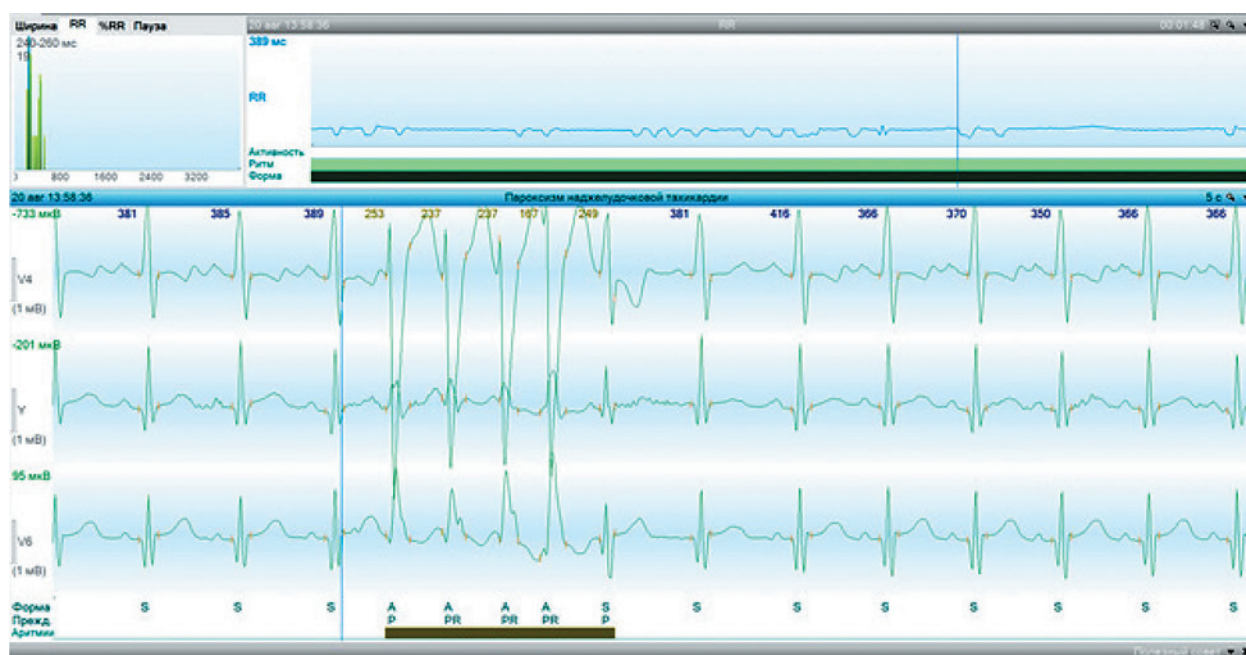


Рис. 2. Фрагмент записи ХМЭКГ. Эпизод неустойчивой предсердной тахикардии

ца, эпизоды предсердного ритма, АВ-диссоциации во время сна с частотой сокращений желудочков (ЧСЖ) 106–108 в минуту.

С учетом жалоб на эпизоды пауз дыхания во сне проведено скрининговое кардиореспираторное мониторирование (КРМ) сна. За время сна было выявлено 1056 эпизодов апноэ. Индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ) сна составил 95 эпизодов в час, что соответствует СОАС крайне тяжелой степени (рис. 3). Средний уровень сатурации — 92,5 %, индекс десатураций (ИД) — 114 в час. Возникновение АВ-диссоциации связано с эпизодами обструктивного апноэ (рис. 4). С учетом наличия стридорозного дыхания, поперхивания при кормлении, у пациента был заподозрен врожденный порок развития гортани, в связи с чем рекомендовано оториноларингологическое обследование.

В возрасте 8 месяцев пациенту в ходе госпитализации в оториноларингологическом стационаре была проведена прямая фиброларингоскопия с использованием местной анестезии, обструкция ВДП не выявлена, исключен ВПР гортани.

В возрасте 9 месяцев с целью оценки в динамике, а также определения дальнейшей тактики ведения пациент повторно госпитализирован в отделение педиатрии НМИЦ им. В. А. Алмазова. Клинически сохранялись нарушения дыхания во сне, не отмечалось значимой динамики по нервно-психическому развитию. По данным электрокардиографического исследования, основные показатели были без значимой динамики: во время сна сохра-

нялись эпизоды изоаритмической АВ-диссоциации с ЧСЖ 110–116 в минуту. По данным КРМ сна, сохранялись ранее выявленные нарушения дыхания, ИАГ составил 85 эпизодов в час.

С целью уточнения причины СОАС и локализации обструкции в дыхательных путях во время сна решено провести эндоскопическое исследование верхних дыхательных путей в состоянии медикаментозно индуцированного сна (sleep endoscopy): обнаружено западение надгортанника, черпаловидных хрящей из-за их чрезмерной подвижности. Также выявлена патология со стороны полости носа: искривление носовой перегородки, что явилось причиной нарушения носового дыхания у пациента. В палате интенсивной терапии была проведена попытка инициации неинвазивной вентиляции (CPAP) с использованием назальной маски, однако, с учетом низкого комплаенса со стороны пациента, а также затрудненного носового дыхания от проведения CPAP-терапии было решено воздержаться. В ходе наблюдения было замечено, что эпизоды нарушения дыхания, десатурации происходили преимущественно в положении на спине. При применении позиционной терапии (сон на боку) показатели сатурации улучшились, а также снизилось количество клинически выявляемых респираторных событий во время сна. С учетом клинической картины недифференцированного генетического синдрома, характера неврологического статуса заподозрены генетические синдромы Хиршхорна, Оптица-Фриаса, в настоящий момент проводится полногеномное секвенирование.

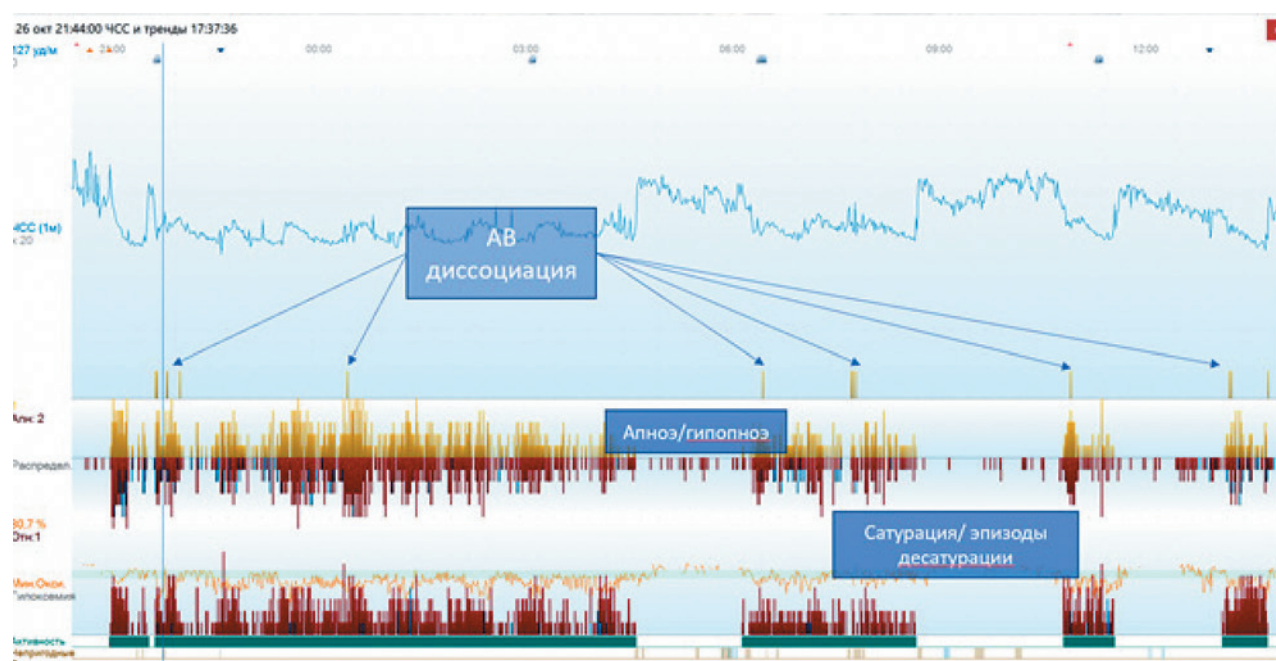


Рис. 3. Фрагмент записи КРМ. Эпизоды нарушения ритма и дыхания во время сна

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленный клинический случай демонстрирует проявления спектра нарушений ритма у младенца с третьим фенотипическим вариантом синдрома обструктивного апноэ-гипопноэ сна. Имеется прямая взаимосвязь между регистрацией эпизодов изоаритмической АВ-диссоциации, эпизодов предсердного ритма с эпизодами нарушения дыхания во время сна. Неустойчивая предсердная тахикардия, регистрируемая при бодрствовании, носила транзиторный характер и была обусловлена иными экстракардиальными причинами.

У данного пациента можно выделить 3 основных патофизиологических механизма воздействия СОАС [9]: интермиттирующая гипоксемия, колебания внутригрудного давления и частые микропробуждения, которые приводят к нарушению автономной регуляции не только в ночное время [13, 14, 15]. Следует отметить, что вышеописанные изменения, вызванные респираторными событиями во время сна, приводят к росту электрической нестабильности миокарда, имеющей изначально функциональный характер, однако, если имеется дополнительный функциональный или органический субстрат, вероятность развития аритмии значительно увеличивается.

С учетом раннего проявления симптомов, сопутствующих врожденных аномалий развития, мышечной гипотонии и выраженной задержки психомоторного развития, у данного пациента СОАС имеет полиэтиологический характер. Принимая во внимание клиническую картину, данные повторных эндоскопических исследований, мы предполагаем

сочетанное влияние как структурной патологии ВДП, так и неврологических нарушений, которые могут приводить к выраженной атонии мышц глотки во время сна. Данный фенотип СОАС, в отличие от наиболее распространенного фенотипа, ассоциированного с аденотонзиллярной гипертрофией, требует более комплексного персонифицированного подхода к диагностике и лечению [3, 16]. У данного пациента sleep-эндоскопия оказалась высокоэффективным методом диагностики причины СОАС, позволяющим выявить наряду с органическим компонентом функциональный компонент обструкции ВДП, клинически проявляющийся только во время сна и не обнаруживаемый при стандартных методах визуализации во время бодрствования [15, 16]. Выраженная задержка психомоторного развития, вероятно, входит в структуру недифференцированного генетического синдрома, в то же время тяжелый СОАС может ее усугублять. Продолжается диагностический поиск в структуре генетически детерминированных заболеваний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдром обструктивного апноэ-гипопноэ сна является распространенным, но зачастую своевременно не диагностированным заболеванием в детской популяции, особенно среди детей младшей возрастной категории. Отсрочка в диагностике и терапии СОАС может негативно влиять на различные органы и системы развивающегося организма, включая сердечно-сосудистую систему. СОАС должен быть включен в дифференциально-диагности-

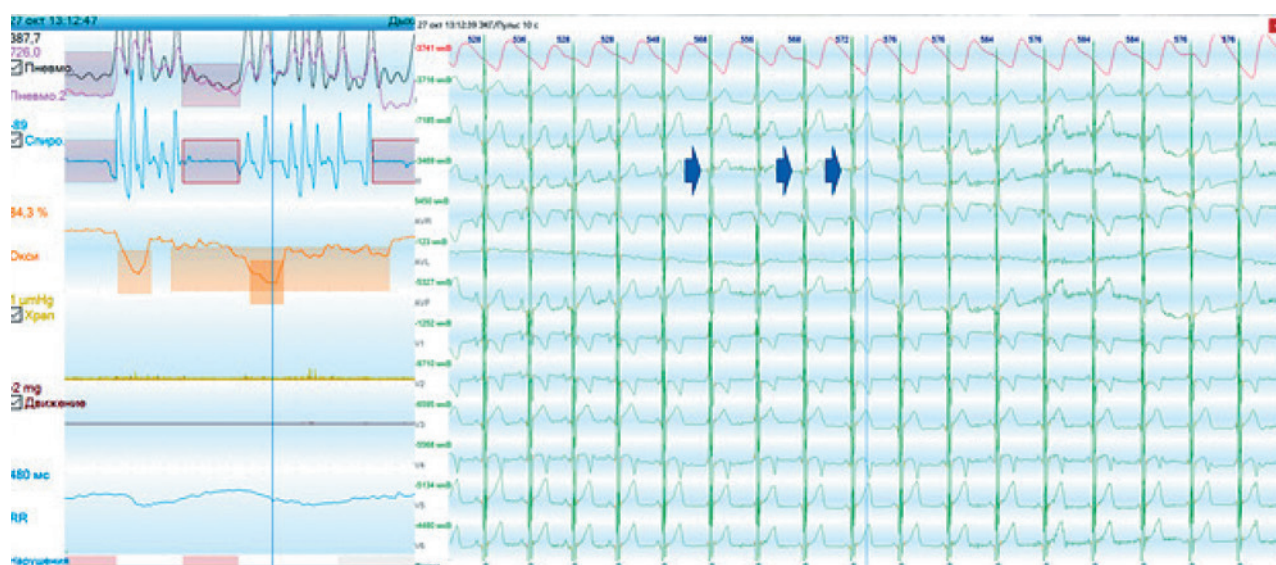


Рис. 4. Фрагмент КРМ. Эпизоды АВ диссоциации во время эпизодов обструктивного апноэ

ческий ряд у пациентов детского возраста с нарушениями ритма сердца, регистрируемыми во время сна. Использование дополнительных визуализирующих методов исследования, которые проводятся во время сна, таких как sleep-эндоскопия, может быть полезным для выявления причины СОАС, а также выработки правильной тактики ведения.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Финансирование / Funding

Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Соглашение № 075-15-2022-301 от 20.04.2022). / The study was carried out with the financial support of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Agreement No. 075-15-2022-301 dated 04/20/2022).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/ REFERENCES

- Marcus CL, Brooks LJ, Draper KA, Gozal D, Halbower AC, Jones J, et al. Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics* [Internet]. 2012 Sep [cited 2022 Feb 17];130(3):576–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22926173/>
- Leung TNH, Cheng JWCH, Chan AKC. Paediatrics: how to manage obstructive sleep apnoea syndrome. *Drugs in Context* [Internet]. 2021 [cited 2022 Feb 8];10. Available from: <https://pmc/articles/PMC8007210/>
- Katz ES, Mitchell RB, D'Ambrosio CM. Obstructive Sleep Apnea in Infants. <https://doi.org/10.1164/rccm.201108-1455CI> [Internet]. 2012 Dec 14 [cited 2022 Feb 20];185(8):805–16. Available from: <http://ajrccm.atsjournals.org>
- Schlarb AA, Stuck BA. Sleep Disorders in Children. *Practice of Sleep Medicine* [Internet]. 2021 [cited 2022 Mar 10];251–88. Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-17412-5_11
- Capdevila OS, Kheirandish-Gozal L, Dayyat E, Gozal D. Pediatric Obstructive Sleep Apnea: Complications, Management, and Long-term Outcomes. *Proceedings of the American Thoracic Society* [Internet]. 2008 Feb [cited 2022 Mar 10];5(2):274. Available from: <https://pmc/articles/PMC2645258/>
- Mondardini MC, Latrofa ME, Costa L, Caramelli F. Noninvasive Ventilation in Pediatric Obstructive Sleep Apnea: What's New? In: *Noninvasive Ventilation in Sleep Medicine and Pulmonary Critical Care* [Internet]. Springer, Cham; 2020 [cited 2021 Nov 16]. p. 523–33. Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-42998-0_57
- Martí-Almor J, Jiménez-López J, Casteigt B, Conejos J, Valles E, Farré N, et al. Obstructive Sleep Apnea Syndrome as a Trigger of Cardiac Arrhythmias. *Current Cardiology Reports* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2022 Feb 20];23(3):1–8. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11886-021-01445-y>
- Cowie MR, Linz D, Redline S, Somers VK, Simonds AK. Sleep Disordered Breathing and Cardiovascular Disease: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology* [Internet]. 2021 Aug 10 [cited 2022 Feb 20];78(6):608–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34353537/>
- Yeghiazarians Y, Jneid H, Tietjens JR, Redline S, Brown DL, El-Sherif N, et al. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* [Internet]. 2021 Jul 20 [cited 2022 Feb 20];E56–67. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/CIR.0000000000000988>
- Forster CS. 50 Years Ago in The Journal of Pediatrics: Hypoventilation and Cor Pulmonale Due to Chronic Upper Airway Obstruction. *The Journal of Pediatrics* [Internet]. 2015 Aug 1 [cited 2022 Feb 20];167(2):285. Available from: <http://www.jpeds.com/article/S0022347615001523/fulltext>
- Ehsan Z, Ishman SL, Kimball TR, Zhang N, Zou Y, Amin RS. Longitudinal Cardiovascular Outcomes of Sleep Disordered Breathing in Children: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Sleep* [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2021 Nov 18];40(3). Available from: <https://academic.oup.com/sleep/article/40/3/zsx015/2962446>
- Baker-Smith CM, Isaiah A, Melendres MC, Mahgerefteh J, Lasso-Pirot A, Mayo S, et al. Sleep-Disordered Breathing and Cardiovascular Disease in Children and Adolescents. *Journal of the American Heart Association* [Internet]. 2021 Sep 21 [cited 2021 Nov 18];10(18):22427. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/JAHA.121.022427>
- Shimizu T, Iwaya AYS, Abe S, Sato T, Suzuki S, Sugimoto K, et al. Cyclic Variation in Heart Rate Score by Holter Electrocardiogram as Screening for Sleep-Disordered Breathing in Subjects With Heart Failure. *Respiratory Care* [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2022 Feb 9];60(1):72–80. Available from: <http://rc.rcjournal.com/content/60/1/72>
- Martín-Montero A, Gutiérrez-Tobal GC, Kheirandish-Gozal L, Jiménez-García J, Álvarez D, del Campo F, et al. Heart rate variability spectrum characteristics in children with sleep apnea. *Pediatric research* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2022 Feb 20];89(7):1771–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32927472/>

15. Martín-Montero A, Gutiérrez-Tobal GC, Kheirandish-Gozal L, Vaquerizo-Villar F, Álvarez D, del Campo F, et al. Heart rate variability as a potential biomarker of pediatric obstructive sleep apnea resolution. *Sleep*. 2022 Feb 14;45(2).

16. Lin SY, Su YX, Wu YC, Chang JZC, Tu YK. Management of paediatric obstructive sleep apnoea: A systematic review and network meta-analysis. *International Journal of Paediatric Dentistry* [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2022 Feb 20];30(2):156–70. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ipd.12593>

17. Wilcox LJ, Bergeron M, Reghunathan S, Ishman SL. An updated review of pediatric drug-induced sleep endoscopy. *Laryngoscope investigative otolaryngology* [Internet]. 2017 [cited 2022 Feb 20];2(6):423–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29299518/>

18. Collu MA, Esteller E, Lipari F, Haspert R, Mulas D, Diaz MA, et al. A case-control study of Drug-Induced Sleep Endoscopy (DISE) in pediatric population: A proposal for indications. *International journal of pediatric otorhinolaryngology* [Internet]. 2018 May 1 [cited 2022 Feb 20];108:113–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29605338/>

Информация об авторах:

Бородин Александр Вячеславович, врач – детский кардиолог, младший научный сотрудник НИО неизвестных, редких и генетически обусловленных заболеваний НЦМУ «Центр персонализированной медицины»;

Ковальчук Татьяна Сергеевна, врач – детский кардиолог отделения кардиологии и медицинской реабилитации ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, младший научный сотрудник НИО неизвестных, редких и генетически обусловленных заболеваний НЦМУ «Центр персонализированной медицины»;

Левко Татьяна Александровна, врач-педиатр отделения педиатрии и медицинской реабилитации № 1 ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Образцова Галина Игоревна, д.м.н., профессор кафедры детских болезней Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Петрова Наталья Александровна, к.м.н., научный сотрудник НИО неизвестных, редких и генетически обусловленных заболеваний НЦМУ «Центр персонализированной медицины», заведующий НИЛ физиологии и патологии новорожденных Института перинатологии и педиатрии, доцент кафедры детских болезней ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Borodin Aleksander V., junior researcher at the Research Institute of Unknown, Rare and Genetically Caused Diseases, National Center for Medical Research;

Kovalchuk Tatiana C., junior researcher at the Research Institute of Unknown, Rare and Genetically Caused Diseases, National Center for Medical Research, Pediatric Cardiologist, Department of Pediatric Cardiology and Medical Rehabilitation;

Levko Tatiana A., Pediatrician of the Department of Pediatrics and Medical Rehabilitation No. 1 of the Federal State Budgetary Institution “NMIC named after V. A. Almazov” of the Ministry of Health of Russia;

Obraztsova Galina I., Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Children's Diseases of the Institute of Medical Education of the Almazov National Medical Research Centre;

Petrova Natalya A. Ph.D, Researcher at the Research Institute of Unknown, Rare and Research Institute of Unknown, Rare and Genetically Caused Diseases of the Center for Personalized Medicine, Head of the Research Laboratory of Physiology and Pathology of Newborns of the Institute of Perinatology and Pediatrics, Associate Professor of the Department of Children's Diseases of the Almazov National Medical Research Centre.

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 616.12-008.313.2-053.2

ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ С ДЕБЮТОМ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ, ВЕРОЯТНО АССОЦИИРОВАННАЯ С ВАРИАНТОМ D1907H В ГЕНЕ SCN10A

Ковальчук Т. С., Костарева А. А., Сивущина Е. С., Вершинина Т. Л.,
Чуева К. А., Первунина Т. М., Татарский Е. С., Фетисова С. Г.,
Васичкина Е. С.

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

Контактная информация:

Ковальчук Татьяна Сергеевна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: tskovalchuk@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 16.03.2022
и принята к печати 21.03.2022.

РЕЗЮМЕ

Фибрилляция предсердий является самой частой устойчивой аритмией у взрослых, однако у детей она встречается достаточно редко. У пациентов без структурной патологии сердца или экстракардиальных причин можно предположить генетическую основу заболевания. В статье описан клинический случай фибрилляции предсердий у ребенка, вероятно ассоциированный с вариантом D1907H в гене SCN10A. Несмотря на ограниченную информацию об ассоциации канала Nav 1.8, кодируемого SCN10A, с предсердными нарушениями ритма, представленный случай может служить дополнительной иллюстрацией возможной роли этого гена в развитии аритмии у детей.

Ключевые слова: генетическое тестирование, дети, натриевый канал Nav 1.8, предсердная тахикардия, фибрилляция предсердий, SCN10A.

Для цитирования: Ковальчук Т.С., Костарева А.А., Сивущина Е.С., Вершинина Т.Л., Чуева К.А., Первунина Т.М., Татарский Е.С., Фетисова С.Г., Васичкина Е.С. Фибрилляция предсердий с дебютом в детском возрасте, вероятно ассоциированная с вариантом D1907h в гене SCN10A. Российский журнал персонализированной медицины. 2022;2(2):121-128. DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-2-121-128

ATRIAL FIBRILLATION WITH DEBUT IN CHILDHOOD, PROBABLY ASSOCIATED WITH VARIANT D1907H IN THE SCN10A GENE

**Kovalchuk T. S., Kostareva A. A., Sivushchina E. S., Vershinina T. L.,
Chueva K. A., Pervunina T. M., Tatarskiy E. S., Fetisova S. G.,
Vasichkina E. S.**

Almazov National Medical Research Centre, World-Class Research Centre for Personalized
Medicine, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Kovalchuk Tatiana S.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg,
Russia, 197341.
E-mail: tskovalchuk@yandex.ru

Received 16 March 2022; accepted 21 March
2022.

ABSTRACT

Atrial fibrillation is the most common persistent arrhythmia in adults; however, it is quite rare in children. In patients without structural heart diseases or extracardiac causes, the genetic basis of the arrhythmia can be assumed. A clinical case of atrial fibrillation in a child, probably associated with the variant D1907H in the SCN10A gene, was described in this article. In spite of a very limited clinical and genetic information on the association of Nav 1.8 channel encoded by SCN10A with atrial arrhythmias, the presented case can further confirm the role of this gene in arrhythmogenesis in children.

Key words: atrial fibrillation, atrial tachycardia, children, genetic testing, Nav 1.8 channel, SCN10A.

For citation: Kovalchuk TS, Kostareva AA, Sivushchina ES, Vershinina TL, Chueva KA, Pervunina TM, Tatarskiy ES, Fetisova SG, Vasichkina ES. Atrial fibrillation with debut in childhood, probably associated with variant d1907h in the scn10a gene. Russian Journal for Personalized Medicine. 2022;2(2):121-128. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-2-121-128

Список сокращений: ААТ — антиаритмическая терапия, ББ — бета-адреноблокаторы, ПТ — предсердная тахикардия, ПЭ — предсердная экстрасистолия, СМЭКГ — суточное мониторирование электрокардиограммы, ФП — фибрилляция предсердий, ЭКГ — электрокардиография, ЭХОКГ — эхокардиография.

ВВЕДЕНИЕ

Фибрилляция предсердий (ФП) является самой частой аритмией у взрослых, ее распространенность в настоящее время составляет от 2 до 4 % случаев [1, 2], а в возрасте до 30 лет — 0,05 % [3]. У детей она встречается достаточно редко, достоверные данные о распространенности отсутствуют, часто отмечается сочетание фибрилляции предсердий с наличием других суправентрикулярных нарушений ритма [3].

Несмотря на эксклюзивность, и в детском возрасте ФП может приводить к развитию или прогрессированию уже имеющейся сердечной недостаточности, тромбоэмболических событий, внезапной сердечной смерти [3–6].

В группу риска по развитию ФП входят дети со структурными заболеваниями сердца, такими как воспалительные заболевания сердца, новообразования, кардиомиопатии, в том числе в структуре нейромышечных заболеваний, однако, лидирующую позицию занимают пациенты с врожденными пороками сердца, как до, так и после их кардиохирургической коррекции [4, 7–9]. Экстракардиальными причинами развития ФП у детей и подростков могут быть заболевания щитовидной железы, интоксикации, инфекционные и системные заболевания, вегетативные и метаболические нарушения, электротравма [5, 8]. Однако у части детей явную причину развития ФП при рутинном кардиологическом обследовании установить не представляется возможным, такие аритмии называют идиопатическими. В таком случае можно предположить генетическую основу заболевания, в частности, связь с патологией ионных каналов.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Мальчик С., 17 лет, был направлен в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» в связи с жалобами на частые приступы тахикардии. Проведенное обследование включало осмотр, лабораторный мониторинг, электрокардиографию (ЭКГ) в 12 отведениях, суточное мониторирование ЭКГ (СМЭКГ), эхокардиографию (ЭХОКГ), магнитно-резонансную томографию сердца с внутривенным введением гадолинийсодержащего контрастного вещества,

генетический скрининг, который проводился с использованием метода таргетного секвенирования на платформе Illumina MiSeq с панелью зондов, охватывающей 54 гена, ассоциированных с развитием аритмии, для проверки данных использовалось двунаправленное секвенирование по Сэнгеру.

Из анамнеза известно, что пациент был впервые консультирован кардиологом по месту жительства в возрасте 13 лет по поводу жалоб на перебои в работе сердца, приступы тахикардии, которые сопровождались головокружением, слабостью. На ЭКГ выявлена неустойчивая полифокусная предсердная тахикардия (ПТ) и предсердная экстрасистолия (ПЭ). По данным ЭХОКГ патологии выявлено не было. По данным СМЭКГ была зарегистрирована полифокусная предсердная активность, в том числе с аберрантным проведением, представленная 847 одиночными, 318 парными экстрасистолами и 384 неустойчивыми эпизодами ПТ с частотой сердечных сокращений до 229 в минуту. Указаний на перенесенное инфекционное заболевание или контакт с инфекционными больными, вакцинацию, эпизоды лихорадки, лимфаденопатии, экзантемы, предшествующие появлению жалоб, не было. Анамнез жизни и семейный анамнез без особенностей. Антиаритмическая терапия не назначалась.

В течение 6 месяцев отмечалось нарастание плотности предсердной эктопической активности. Были назначены бета-адреноблокаторы (ББ), однако, приступы тахикардии сохранялись, а в динамике стали более частыми и клинически значимыми.

В возрасте 14 лет мальчику было проведено эндокардиальное электрофизиологическое исследование, однако, пароксизмальные нарушения ритма сердца не были индуцированы, от радиочастотной абляции субстрата аритмии было решено воздержаться из-за полифокусного характера регистрируемых нарушений ритма.

В 15 лет впервые зарегистрирован пароксизм ФП, который был купирован в стационаре внутривенным введением амиодарона.

В дальнейшем пациенту проводился подбор антиаритмической терапии (ААТ) с использованием ББ, антиаритмических препаратов IC и III классов в субмаксимальных дозах и в различных комбинациях, которая оказалась недостаточно эффективной: сохранялись частые симптомные устойчивые приступы полифокусной предсердной тахикардии и тахисистолической ФП.

В возрасте 17 лет 10 месяцев обследован в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова». На момент поступления получал комбинированную ААТ (пропранолол 1,7 мг/кг/сут + соталол 6,6 мг/кг/сут), а также антикоагулянтную терапию (ривароксабан 5 мг).

Лабораторные данные, включая сердечные биомаркеры, гормональный профиль, уровни электролитов, показатели азотного обмена, иммунологические маркеры, были в пределах нормы. Исключено токсическое воздействие на миокард.

На фоне проводимого лечения, по данным СМЭКГ, зарегистрирована высокая представленность предсердных аритмий (ФП, полифокусная ПТ, ПЭ, рис. 1). Также в период госпитализации отмечались частые устойчивые приступы ФП, которые купировались дополнительным пероральным приемом ББ.

По данным ЭХОКГ патологии выявлено не было. Пациенту была выполнена магнитно-резонансная томография с внутривенным контрастированием, по результатам которой была выявлена начальная дилатация правого предсердия и минимальный интрамуральный фиброз в межжелудочковой перегородке. Наиболее вероятным представлялся аритмический генез обнаруженных изменений.

Несмотря на возраст пациента, была проведена стратификация риска тромбоэмболических осложнений по шкале CHA₂DS₂-VASc и в связи с очень низким риском отменена антикоагулянтная терапия.

Из факторов риска развития ФП у ребенка имело место ожирение (индекс массы тела 30,3).

Учитывая наличие жалоб, длительность аритмологического анамнеза, неэффективность проводимой терапии, наличие признаков аритмогенного ремоделирования миокарда, было принято решение об интервенционном лечении аритмии.

При проведении эндокардиального электрофизиологического исследования регистрировались пароксизмы ФП, трепетание предсердий с альтернирующим паттерном и полифокусная ПЭ. Была выполнена изоляция устьев легочных вен.

Выписан с рекомендациями по приему пропафенона и ивабрадина в течение 3 месяцев и ривароксабана в течение 2 месяцев.

Проведенное генетическое исследование выявило новый, ранее не описанный вариант D1907H в гене SCN10A (chr3: 38697501, c5719g), классифицированный как вариант с неизвестной значимостью в соответствии с критериями ACMG (рис. 2).

В течение 4 месяцев наблюдения данных за рецидив аритмии не получено.

ОБСУЖДЕНИЕ

В представленном клиническом случае пациенту было проведено комплексное обследование, направленное на поиск возможных структурных и экстракардиальных причин развития аритмии, однако, этиологический фактор выявлен не был.

В рекомендациях ESC по диагностике и лечению фибрилляции предсердий 2020 эксперты предлагают отказаться от термина идиопатической («lone») ФП, так как растущие знания о патофизиологии данного вида аритмии показывают, что причина присутствует у каждого пациента [1].

Интегрированные подходы, сочетающие геномные, эпигеномные, транскриптомные, протеомные, метаболомные и микробиомные данные, дают возможность дальнейшего определения молекулярной структуры ФП [10].

Генетическое тестирование не входит в стандарт обследования пациентов с ФП, но, принимая во внимание ранний, нетипичный дебют аритмии и тот факт, что заболевание может иметь молекулярную основу, а также ранний, нетипичный возраст дебюта заболевания, данный анализ был проведен пациенту.

В последние десятилетия отмечается значимый прогресс в изучении генетических основ развития ФП. Установлено, что повышенная предрасположенность к ФП опосредована различными генетическими механизмами, включая модуляцию продолжительности предсердного потенциала действия, замедление проводимости и нарушение связи между клетками, а также новые механизмы, такие как регуляция сигнальных белков, важных в патогенезе ФП [11].

В большинстве ранних исследований применялась общая стратегия, состоящая в выборе представляющих интерес генов с использованием предыдущих знаний об их функции, обычно называемая «исследованием генов-кандидатов». В процессе научного поиска были выявлены многочисленные другие гены-кандидаты и локусы риска ФП, такие как ионные каналы, межклеточные соединения, ядерные структуры, гены, участвующие в фиброзе и ремоделировании внеклеточного матрикса, в кардиогенезе, и появились гены и/или локусы, идентифицированные с помощью полногеномных исследований [12, 13].

У детей развитие ФП традиционно рассматривается в ассоциации с первичными электрическими заболеваниями сердца [8].

В представленном клиническом случае генетическое исследование выявило недавно описанный вариант D1907H в гене SCN10A. Ген SCN10A кодирует белок, представляющий собой альфа-субъединицу потенциал-зависимого натриевого канала Nav 1.8. Мутации в данном гене изначально были изучены в контексте синдрома хронической боли [14]. Однако затем экспрессия также была обнаружена в кардиомиоцитах человека, особенно в клетках проводящей системы, а также внутри-



Рис. 1. Фрагмент суточного мониторингирования ЭКГ с эпизодом фибрилляции предсердий с частотой сокращений желудочков 63–130 в минуту

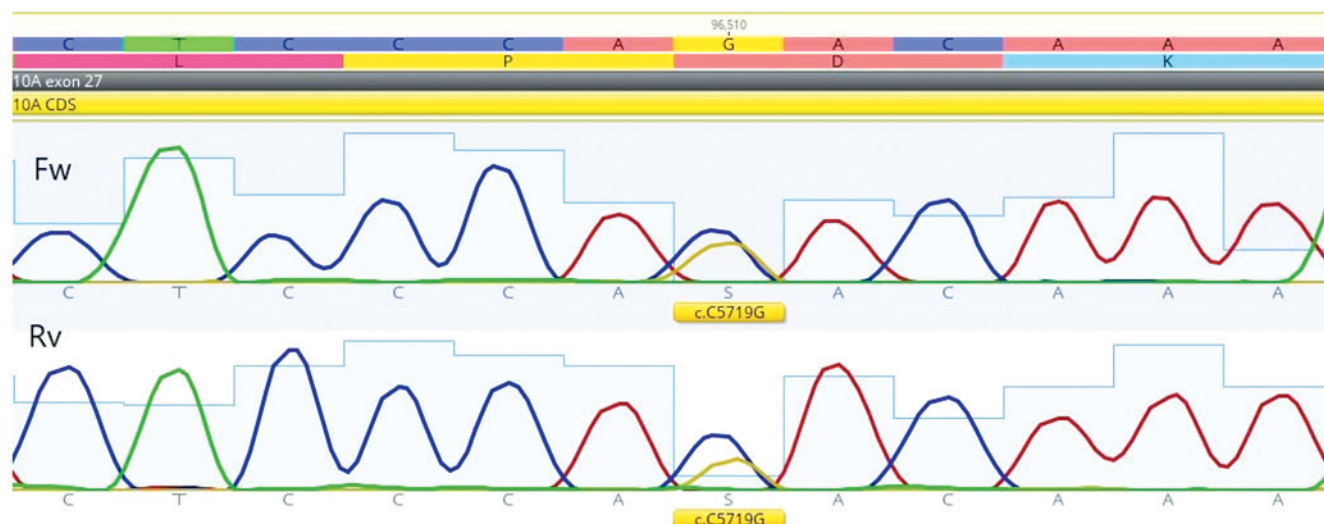


Рис. 2. Хроматограмма, полученная при секвенировании гена SCN10A методом Сенгера с прямого и обратного праймера. Двойной пик иллюстрирует миссенс-замену D1907H

сердечных нейронах, была установлена связь между генетическими вариантами в SCN10A, поздним током ионов натрия в кардиомиоциты и изменениями внутрисердечной проводимости [15, 16]. Данные литературы свидетельствуют о том, что нарушение тока I_{Na} может способствовать ФП, однако, электрофизиологические данные доступны только для небольшого подмножества этих точечных мутаций [13].

Мутации в гене SCN10A, как усиливающие работу, так и приводящие к потере функции, были выявлены в двух отдельных популяциях с ранним развитием ФП [17, 18], а также у пациентов с синдромом Бругада [19, 20]. Так, в работе Savio-Galimberti E. и соавторов (2014), показывающей, что у пациентов с ранним дебютом ФП редкие варианты в гене SCN10A, кодирующем Nav 1.8, определяются в 6,6 %, были описаны, в том числе, 2 пациента мужского пола, которым диагноз был установлен в детском возрасте: в 16 (R1268Q) и 17 лет (A1886V) соответственно [17]. В исследовании Jabbari J. и коллег (2016) миссенс-вариант E825D был идентифицирован у пациента с пароксизмальной ФП с дебютом заболевания в возрасте 18 лет [18].

Безусловно, в рамках нескольких описанных клинических случаев достоверно установить взаимосвязь выявленного у пациента генетического варианта с развитием заболевания не представляется возможным, однако, описанные ранее патофизиологические и генетические закономерности не исключают возможную роль гена SCN10A в развитии идиопатической фибрилляции предсердий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мы описали клинический случай ФП у ребенка, вероятно ассоциированный с вариантом D1907H в гене SCN10A. Несмотря на ограниченную информацию об ассоциации канала Nav 1.8, кодируемого SCN10A, с предсердными нарушениями ритма, представленный случай может служить дополнительной иллюстрацией возможной роли этого гена в развитии аритмии у детей. Для подтверждения необходимы дальнейшие функциональные исследования его позиции в развитии суправентрикулярной тахикардии и ФП.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Финансирование / Funding

Грант Министерства науки и высшего образования Российской Федерации. № соглашения о гранте 075-15-2020-901. / Grant from the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation. Grant Agreement no. 075-15-2020-901.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. ESC Scientific Document Group, 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed

in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2021;42(5):373–498. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa612. Erratum in: *Eur Heart J.* 2021;42(5):507. Erratum in: *Eur Heart J.* 2021;42(5):546–547. Erratum in: *Eur Heart J.* 2021;(40):4194.

2. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2019;139(10):e56–e528. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000659. Erratum in: *Circulation.* 2020;141(2):e33.

3. Gourraud JB, Khairy P, Abadir S, et al. Atrial fibrillation in young patients. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2018;16(7):489–500. DOI: 10.1080/14779072.2018.1490644.

4. Brugada J, Blom N, Sarquella-Brugada G, et al. European Heart Rhythm Association; Association for European Paediatric and Congenital Cardiology. Pharmacological and non-pharmacological therapy for arrhythmias in the pediatric population: EHRA and AEPC-Arrhythmia Working Group joint consensus statement. *Europace.* 2013;15(9):1337–82. DOI: 10.1093/europace/eut082.

5. Mills LC, Gow RM, Myers K, et al. Lone atrial fibrillation in the pediatric population. *Canadian Journal of Cardiology* 2013;29:1227–33. DOI: 10.1016/j.cjca.2013.06.014.

6. Kammeraad JA, van Deurzen CH, Sreeram N, et al. Predictors of sudden cardiac death after Mustard or Senning repair for transposition of the great arteries. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(5):1095–102. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.05.073.

7. Mandalenakis Z, Rosengren A, Lappas G, et al. Atrial Fibrillation Burden in Young Patients With Congenital Heart Disease. *Circulation.* 2018;137(9):928–937. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029590.

8. Martin TC, Hagenbuch SC. Atrial Fibrillation in Children. In: Choi, J, ed. *Atrial Fibrillation — Basic Research and Clinical Applications* [Internet]. London: IntechOpen, 2012:349–372. Available from: <https://www.intechopen.com/chapters/25810>. DOI: 10.5772/26547.

9. Kovalchuk T, Yakovleva E, Fetisova S, et al. Case Reports: Emery-Dreifuss Muscular Dystrophy Presenting as a Heart Rhythm Disorders in Children. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:668231. DOI: 10.3389/fcvm.2021.668231.

10. Kornej J, Börschel CS, Benjamin EJ, et al. Epidemiology of Atrial Fibrillation in the 21st Century:

Novel Methods and New Insights. *Circ Res.* 2020;127(1):4–20. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.120.316340.

11. Darbar D, Roden DM. Genetic mechanisms of atrial fibrillation: impact on response to treatment. *Nat Rev Cardiol.* 2013;10(6):317–329. DOI:10.1038/nrcardio.2013.53.

12. Staerk L, Sherer JA, Ko D, et al. Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes. *Circ Res.* 2017;120(9):1501–1517. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.117.309732.

13. Lozano-Velasco E, Franco D, Aranega A, et al. Genetics and Epigenetics of Atrial Fibrillation. *Int J Mol Sci.* 2020;21(16):5717. DOI:10.3390/ijms21165717.

14. Faber CG, Lauria G, Merkies IS, et al. Gain-of-function Nav1.8 mutations in painful neuropathy. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2012;109(47):19444–9. DOI: 10.1073/pnas.1216080109.

15. Macri V, Brody JA, Arking DE, et al. Common Coding Variants in SCN10A Are Associated With the Nav1.8 Late Current and Cardiac Conduction. *Circ Genom Precis Med.* 2018;11(5):e001663. DOI: 10.1161/CIRCGEN.116.001663.

16. Christophersen IE, Ellinor PT. Genetics of atrial fibrillation: from families to genomes. *J Hum Genet.* 2016;61(1):61–70. DOI: 10.1038/jhg.2015.44.

17. Savio-Galimberti E, Weeke P, Muhammad R, et al. SCN10A/Nav1.8 modulation of peak and late sodium currents in patients with early onset atrial fibrillation. *Cardiovasc Res.* 2014;104(2):355–363. DOI:10.1093/cvr/cvu170.

18. Jabbari J, Olesen MS, Yuan L, et al. Common and rare variants in SCN10A modulate the risk of atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Genet.* 2015;8(1):64–73. DOI: 10.1161/HCG.0000000000000022. Erratum in: *Circ Cardiovasc Genet.* 2016;9(1):100.

19. Hu D, Barajas-Martínez H, Pfeiffer R, et al. Mutations in SCN10A are responsible for a large fraction of cases of Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(1):66–79. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.04.032.

20. Monasky MM, Micaglio E, Vicedomini G, et al. Comparable clinical characteristics in Brugada syndrome patients harboring SCN5A or novel SCN10A variants. *Europace.* 2019;21(10):1550–1558. DOI: 10.1093/europace/euz186.

Информация об авторах:

Ковальчук Татьяна Сергеевна, младший научный сотрудник НИО неизвестных, редких и генетически обусловленных заболеваний НЦМУ «Центр персонализированной медицины», врач — детский кардиолог отделения детской кардиологии и медицинской реабилитации ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Костарева Анна Александровна, д.м.н., директор Института молекулярной биологии и генети-

ки, руководитель НИЛ молекулярного и клеточного моделирования и генной терапии НЦМУ «Центр персонализированной медицины», доцент кафедры внутренних болезней Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Вершинина Татьяна Леонидовна, заведующий отделением детской кардиологии и медицинской реабилитации, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, врач — детский кардиолог высшей категории;

Первунина Татьяна Михайловна, д.м.н., директор Института перинатологии и педиатрии, ведущий научный сотрудник НИО неизвестных, редких и генетически обусловленных заболеваний НЦМУ «Центр персонализированной медицины», врач-педиатр высшей категории;

Чуева Ксения Андреевна, врач — детский кардиолог отделения сердечно-сосудистой хирургии для детей ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Татарский Роман Борисович, д.м.н., ведущий научный сотрудник НИЛ научно-исследовательского отдела аритмологии, доцент кафедры детских болезней лечебного факультета Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, врач — сосудистый хирург отделения рентгенхирургического лечения сложных нарушений сердечного ритма и электрокардиостимуляции;

Фетисова Светлана Григорьевна, младший научный сотрудник НИО неизвестных, редких и генетически обусловленных заболеваний НЦМУ «Центр персонализированной медицины», врач — детский кардиолог отделения детской кардиологии и медицинской реабилитации ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Сивущина Елизавета Сергеевна, лаборант-исследователь НИЛ молекулярного и клеточного моделирования и генной терапии НЦМУ «Центр персонализированной медицины», клинический ординатор 2 года обучения по специальности «детская кардиология» Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Васичкина Елена Сергеевна, д.м.н., руководитель НИЦ неизвестных, редких и генетически обусловленных заболеваний НЦМУ «Центр персонализированной медицины», профессор кафедры детских болезней лечебного факультета Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, врач-педиатр, врач — детский кардиолог высшей категории.

Author information:

Kovalchuk Tatiana S., junior researcher at the Research Institute of Unknown, Rare and Genetically Determined Diseases of the World-Class Research Centre for Personalized Medicine, pediatric cardiologist of the Pediatric Cardiology and Medical Rehabilitation Department;

Kostareva Anna A., MD, director of the Institute of Molecular Biology and Genetics, head of Research Laboratory of Molecular and Cellular Modeling and Gene Therapy of the World-Class Research Centre for Personalized Medicine, associate professor of the Internal Diseases Department of the Almazov Center Institute of Medical Education;

Vershinina Tatiana L., head of the Pediatric Cardiology and Medical Rehabilitation Department, pediatric cardiologist of the highest category;

Pervunina Tatiana M., MD, director of the Institute of Perinatology and Pediatrics, leading researcher of the Research Institute of Unknown, Rare and Genetically Determined Diseases of the World-Class Research Centre for Personalized Medicine, pediatrician of the highest category,

Chueva Ksenia A., pediatric cardiologist of the Department of Cardiovascular Surgery for Children

Tatarskiy Roman B., MD, leading researcher at the Research Laboratory of the Research Department of Arrhythmology, associate professor of the Pediatric Diseases Department of the Almazov Center Institute of Medical Education, vascular surgeon of the Surgical Treatment of complex cardiac arrhythmias and Cardiac pacing Department;

Fetisova Svetlana G., junior researcher at the Research Institute of Unknown, Rare and Genetically Caused Diseases, National Centre for Medical Research, Pediatric Cardiologist, Department of Pediatric Cardiology and Medical Rehabilitation of Medical Education of the Almazov Centre;

Sivushchina Elizaveta S., laboratory researcher at the Research Laboratory of Molecular and Cellular Modeling and Gene Therapy of the World-Class Research Centre for Personalized Medicine, second-year resident in the specialty «pediatric cardiology» of the Almazov Center Institute of Medical Education;

Vasichkina Elena S., MD, head of the Scientific Research Center of Unknown, Rare and Genetically Determined Diseases of the World-Class Research Centre for Personalized Medicine, professor of the Pediatric Diseases Department of the Almazov Center Institute of Medical Education, pediatrician, pediatric cardiologist of the highest category.

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 616-056.7:616.12-053.2

СОЧЕТАНИЕ ДВУХ РЕДКИХ ГЕНЕТИЧЕСКИ ДЕТЕРМИНИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С НЕБЛАГОПРИЯТНЫМ ПРОГНОЗОМ, У РЕБЕНКА 2 ЛЕТ

Сивущина Е. С., Муравьев А. С., Ковальчук Т. С., Вершинина Т. Л.,
Костарева А. А., Васичкина Е. С.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Научный центр мирового уровня «Центр персонализированной медицины», Санкт-Петербург, Росси

Контактная информация:

Сивущина Елизавета Сергеевна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: sivushchinaa@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 15.03.2022
и принята к печати 27.03.2022.

РЕЗЮМЕ

В данной статье представлен уникальный клинический случай сочетания двух редких генетически детерминированных заболеваний у одного пациента раннего возраста: синдрома удлиненного интервала QT, 1 молекулярно-генетический вариант, и мукополисахаридоза IIIA типа.

Ключевые слова: гликозаминогликаны, лизосомальные болезни накопления, мукополисахаридоз, орфанные заболевания, синдром удлиненного интервала QT, *KSNQ1*, *SGSH*.

Для цитирования: Сивущина Е.С., Муравьев А.С., Ковальчук Т.С., Вершинина Т.Л., Костарева А.А., Васичкина Е.С. Сочетание двух редких генетически детерминированных заболеваний, ассоциированных с неблагоприятным прогнозом, у ребенка 2 лет. Российский журнал персонализированной медицины. 2022;2(2):129-136. DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-2-129-136

COMBINATION OF TWO RARE GENETICALLY DETERMINATED DISEASES, ASSOCIATED WITH POOR PROGNOSIS, IN A 2-YEAR-OLD CHILD

Sivushchina E. S., Myravyev A. S., Kovalchuk T. S., Vershinina T. L., Kostareva A. A., Vasichkina E. S.

Almazov National Medical Research Centre, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Sivushchina Elizaveta S.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg,
Russia, 197341.
E-mail: sivushchinaa@yandex.ru

Received 15 March 2022; accepted 27 March 2022.

ABSTRACT

This article presents the case of a combination of two genetically determined diseases in one early age patient: long QT syndrome type 1 and mucopolysaccharidosis type IIIA.

Key words: Glycosaminoglycans, KSNQ1, Long QT syndrome, Lysosomal storage diseases, Mucopolysaccharidosis, Orphan diseases, *SGSH*.

For citation: Sivushchina ES, Myravyev AS, Kovalchuk TS, Vershinina TL, Kostareva AA, Vasichkina ES. Combination of two rare genetically determined diseases, associated with poor prognosis, in a 2-year-old child. Russian Journal for Personalized Medicine. 2022;2(2):129-136. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-2-129-136

Список сокращений: ВСС — внезапная сердечная смерть, ГАГ — гликозаминогликаны, МПС — мукополисахаридоз, СУИQT — синдром удлинённого интервала QT, СУИQT1 — синдром удлинённого интервала QT, 1 молекулярно-генетический вариант, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиография.

ВВЕДЕНИЕ

Во всем мире в последние годы большое внимание уделяется заболеваниям генетической природы, большая часть из которых относится к редким патологиям [1]. В Европе орфанным считается заболевание с распространенностью один пациент на 2000 человек, в Российской Федерации — один на 10 000 человек населения [1, 2]. Достаточно часто генетически детерминированные заболевания не имеют патогенетического лечения, характеризуются прогрессирующим течением и ассоциированы с развитием необратимых осложнений, инвалидизации и преждевременной смерти.

Врожденный синдром удлинённого интервала QT (СУИQT) — наследственное заболевание, которое клинически проявляется синкопальными состояниями и внезапной сердечной смертью (ВСС) в связи с возникновением полиморфной желудочковой тахикардии, называемой «torsades des pointes», и фибрилляции желудочков. Распространенность СУИQT составляет около 1:2000 живорожденных. На сегодня известно 15 генов, кодирующих ионные каналы, с мутациями в которых связано развитие СУИQT. Наиболее распространенным является 1 молекулярно-генетический вариант синдрома удлинённого интервала QT (СУИQT1), на долю которого приходится около 30–35 % генотипированных пациентов. СУИQT1 связан с мутацией гена *KCNQ1*, который кодирует α -субъединицы потенциал-зависимого калиевого канала $K_v 7.1$, экспрессируемого в клеточной мембране кардиомиоцитов [3]. У детей с СУИQT1 кумулятивная смертность составляет около 2 % [4].

Мукополисахаридозы (МПС) — группа редких наследственных болезней обмена веществ, связанных с нарушением метаболизма гликозаминогликанов (ГАГ), приводящим к поражению органов и тканей [5, 6]. Клиника, возраст проявления симптомов, методы диагностики и лечения заболевания значительно варьируют в зависимости от типа МПС [5, 7]. Тип МПС определяется недостаточностью и/или отсутствием тех или иных ферментов в лизосомах клеток (табл. 1) [5]. Накопление ГАГ при данной группе заболеваний встречается практически во всех органах и тканях: в хрящах, сухо-

жилиях, надкостнице, сосудистой стенке, клапанах сердца, миокарде, эндокарде, печени, селезенке, в нервной ткани [5, 7, 8, 9].

В настоящее время в данной группе заболеваний выделяют более 10 типов (табл. 1) [8, 10]. Все они относятся к моногенным патологиям, но в некоторых случаях могут быть вызваны также хромосомными aberrациями. Подавляющее большинство типов заболевания проявляются аутосомно-рецессивным характером наследования [8].

Диагноз МПС устанавливается на основании сочетания клинической картины, лабораторных данных и молекулярно-генетического анализа, который включает в себя проведение массового параллельного секвенирования целевых последовательностей генов с целью обнаружения патологических вариантов в генах, связанных с определенными типами МПС (табл. 1) [11, 12, 13].

Мукополисахаридоз III типа (синдром Санфилиппо) — встречается в среднем с частотой 0,76 случаев на 100 000 живорожденных, частота подтипа А составляет 0,52 случая на 100 000 живорожденных [14]. Заболевание характеризуется дефектами различных ферментов, приводящих к избыточному отложению гепарансульфата прежде всего в мозговой ткани и в меньшей мере в соединительных тканях, что обуславливает характерную клиническую картину [15]. Так, при МПС IIIA снижена активность фермента N-сульфоглюкозаминсульфогидролазы вследствие наличия патогенных вариантов в гене *SGSH* с аутосомно-рецессивным типом наследования. Заболевание чаще всего манифестирует ко 2 году жизни, и в клинической картине таких пациентов на первый план выходит быстро прогрессирующая патология нервной системы: умственная отсталость, задержка темпов психоречевого развития, грубые нарушения поведения [15, 16]. В настоящее время не существует патогенетического лечения данного типа заболевания [17]. Средний возраст пациентов с МПС IIIA на момент смерти составляет $15,22 \pm 4,22$ лет, самой частой причиной смерти (более 50 %) является пневмония [18].

В данном сообщении мы представляем уникальный клинический случай пациента с сочетанием двух редких генетически детерминированных заболеваний: синдрома удлинённого интервала QT и мукополисахаридоза типа IIIA.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент 2 лет 9 месяцев был госпитализирован в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» для обследования с диагнозом направления: Синдром удлинённого интервала QT, неуточненный. Рецидивирующие

Таблица 1. Классификация мукополисахаридозов

Тип МПС	Синдром	Дефицит фермента	Муко-полисахарид	Ген	Локус	Механизм наследования
IH	Гурлер (ОМIM: #607014)	Альфа-L-идуронидаза	Дерматансульфат и гепарансульфат	IDUA	4p16.3	Аутосомно-рецессивный
IH-S	Гурлер-Шейе (ОМIM: #607015)					
IS	Шейе (ОМIM: #607016)					
II	Хантера (ОМIM: #309900)	Идурона-то-L-сульфатаза	Дерматансульфат и гепарансульфат	IDS	Xq28	X-сцепленный рецессивный
IIIA	Санфилип-по А (ОМIM: #252900)	N-сульфоглюкозаминосульфогидролаза	Гепарансульфат	SGSH	17q25.3	Аутосомно-рецессивный
IIIB	Санфилип-по В (ОМIM: #252920)	Альфа-N-ацетилглюкозаминидаза		NAGLU	17q21.2	
IIIC	Санфилип-по С (ОМIM: #252930)	Альфа-глюкозаминидо N-ацетилтрансфераза		HGSNAT	8p11.21	
IIID	Санфилип-по D (ОМIM: #252940)	N-ацетилглюкозамин-6-сульфатаза		GNS	12q14.3	
IVA	Моркио А (ОМIM: #253000)	Галактозамин-6-сульфатосульфатаза	Кератансульфат и хондроитинсульфат	GALNS	16q24.3	Аутосомно-рецессивный
IVB	Моркио В (ОМIM: #253010)	Бета-галактозидаза	Кератансульфат	GLB1	3p22.3	
VI	Марото-Лами (ОМIM: #253200)	N-ацетилгалактозамин-4-сульфатаза	Хондроитинсульфат и дерматансульфат	ARSB	5q14.1	Аутосомно-рецессивный
VII	Слая (ОМIM: #253220)	Бета-глюкуронидаза	Дерматансульфат и гепарансульфат	GUSB	7q11.21	Аутосомно-рецессивный
IX	Натовитц	Гиалуронглюкозаминидаза 1	Гиалуроновая кислота	HYAL1	3p21.31	Аутосомно-рецессивный

синкопальные состояния. Субклинический гипотиреоз. При поступлении мама ребенка предъявляла жалобы на частые эпизоды «замираний», «обмяканий» с отсутствием реакции на обращенную речь, не сопровождающиеся полной утратой сознания, длительностью от 30 до 40 секунд, задержку пси-

хомоторного развития. Кроме того, в возрасте 2 лет 3 месяцев у ребенка был кратковременный эпизод утраты сознания (около 10 секунд) с быстрым спонтанным восстановлением.

Из анамнеза жизни известно, что ребенок от первой беременности, протекавшей на фоне токсико-

за, анемии с 26 недели, ОРВИ на 29 неделе. Роды преждевременные, на 32 неделе гестации, путем экстренного кесарева сечения. Вес при рождении 1900 г, длина тела 44 см, оценка по шкале Апгар 4–6 баллов. Состояние после рождения расценено как тяжелое, ребенку проводилась неинвазивная искусственная вентиляция легких в течение 5 суток. При динамическом наблюдении физическое развитие соответствовало возрасту, однако, отмечалась задержка психомоторного развития. Состоит на диспансерном учете у невролога и психиатра с диагнозом: расстройство аутистического спектра.

Семейный анамнез отягощен: у матери синдром удлинненного интервала QT, неуточненный молекулярно-генетический вариант, синкопальная форма, при анализе ЭКГ покоя значения QTc до 538 мсек, получает терапию бета-блокаторами. Случаев ВСС среди близких родственников в возрасте до 40 лет не было.

Из анамнеза заболевания известно, что после вышеописанного синкопального состояния ребенок был обследован в неврологическом отделении стационара по месту жительства, где данный эпизод был расценен как проявление аутизма. При этом впервые на ЭКГ выявлено удлинение интервала QT, в связи с чем ребенок был направлен на обследование в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова».

При проведении обследования в нашей клинике по данным объективного осмотра обращали на себя внимание множественные стигмы дизэмбриогенеза: макроцефалия, выраженные надбровные дуги, уплощенная переносица, низкое стояние ушей, установочная правосторонняя кривошея, пупочная грыжа, широкие ладони по типу «когтистой лапы».

Схожих фенотипических особенностей у членов семьи выявлено не было.

На поверхностной ЭКГ зарегистрирован синусовый ритм с ЧСС 137 уд/мин. Интервал QTc 494–525 мсек (рис. 1).

По данным суточного мониторинга ЭКГ в течение всего наблюдения регистрировался синусовый ритм с ЧСС от 82 до 154 уд/мин. Желудочковая эктопическая активность не обнаружена. В течение всего времени исследования отмечалось значимое удлинение скорректированного QT-интервала 499–471–537 мсек (рис. 2).

По данным эхокардиографии размеры камер, толщина миокарда в пределах нормы. Сократительная способность не снижена. Клапанный аппарат не изменен. Расчетное систолическое давление в легочной артерии не повышено.

В ходе обследования были исключены вторичные причины удлинения интервала QT, такие как электролитные нарушения, гипертрофия миокарда, нарушение внутрижелудочковой проводимости, прием некоторых лекарственных препаратов, эндокринная патология, воспалительный процесс в миокарде.

При стратификации риска вероятности СУИQT с использованием критериев Шварца [3] у ребенка имела место высокая вероятность СУИQT (5 баллов): 3 балла — интервал QT на серии ЭКГ покоя превышал 480 мсек, 1 балл — эпизод синкопального состояния, не ассоциированного со стрессом, 1 балл — отягощенный семейный анамнез по СУИQT. Пациенту был взят анализ крови для проведения молекулярно-генетического анализа в структуре первичных электрических заболеваний сердца. Принимая во внимание стойкое удлинение QTc на ЭКГ

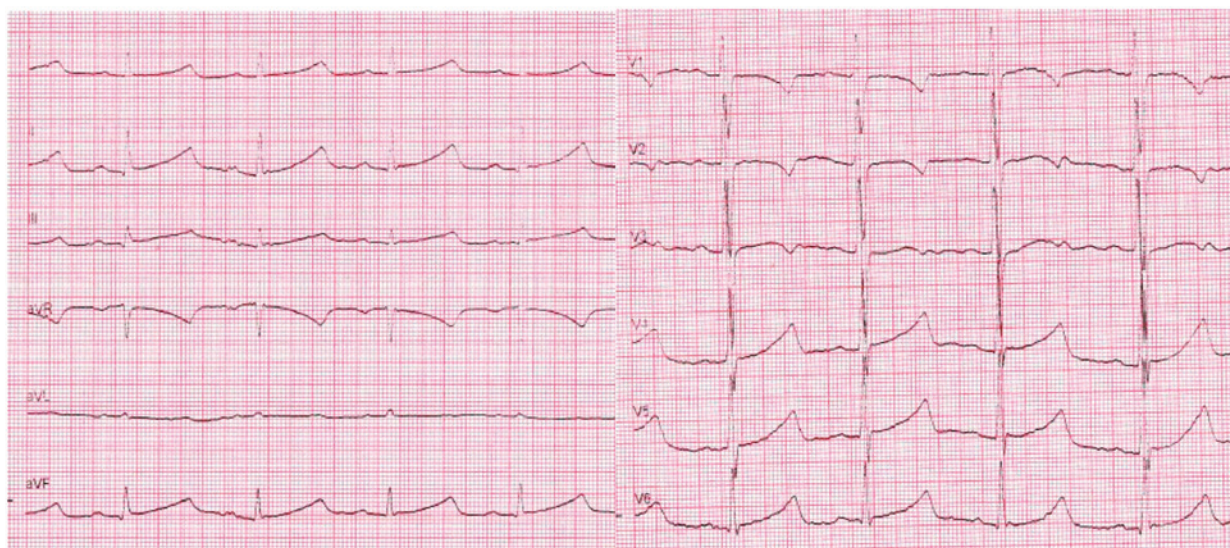


Рис. 1. ЭКГ, синусовый ритм с ЧСС 137 ударов в минуту, QTc — 510 мсек



Рис. 2. ЭКГ по данным суточного мониторинга (а–б):
а — пример ЭКГ минимальной ЧСС за время наблюдения;
б — пример ЭКГ максимальной ЧСС за время наблюдения

покоя более 470 мсек, наличие синкопальных состояний и их эквивалентов, а такжеотягощенный семейный анамнез, была назначена протекторная терапия бета-блокаторами — пропранолол в дозе 1 мг/кг/сут. На фоне приема пропранолола синкопальные состояния и эпизоды «обмяканий» не рецидивировали.

Методом секвенирования по Сэнгеру была проведена верификация вариантов нуклеотидных последовательностей в гене *KCNQ1*. В исследуемом образце ДНК выявлен патогенный вариант нуклеотидной последовательности в гене *KCNQ1* (Chr11:2604775, rs1800171, NM 181798.1:c.G651A:p.Ala217=) в гетерозиготном состоянии.

Таким образом, у пациента был подтвержден 1 молекулярно-генетический вариант СУИQT.

Учитывая фенотипические особенности, неврологическую патологию, клинически была заподозрена лизосомная болезнь накопления.

По данным, полученным из лаборатории наследственных болезней обмена веществ, у мальчика выявлено повышение концентрации лизоглоботриазилсфингозина (рис. 3), повышенная экскреция гепарансульфата с мочой, общая концентрация которого составила 50,1 мг/ммоль креатинина при возрастной норме 0,8–24,9 мг/ммоль креатинина, по данным количественного анализа.

В результате генетического исследования методом массового параллельного секвенирования были выявлены изменения нуклеотидной последовательности: *SGSH* (NM_000199) 2 экзон с.220C>T, р. в гомозиготном состоянии, данная замена ранее описана в HGMD (CM971355). Мутации в гене *SGSH* обуславливают развитие мукополисахаридоза тип IIIA (синдром Санфилиппо, тип А) с аутосомно-рецессивным типом наследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В представленном клиническом случае у пациента выявлено сочетание двух редких генетически детерминированных заболеваний: врожденного синдрома удлиненного интервала QT и мукополисахаридоза типа IIIA.

Нам не удалось найти в литературе подобных описаний. На сегодня остается не ясным вариант дальнейшего течения, прогноз и исход двух нозологий, которые ассоциированы с неблагоприятным течением в связи с риском ВСС в одном случае и риском преждевременной смерти от различных осложнений на фоне прогрессирования заболевания — в другом.

В представленном нами клиническом случае у пациента с СУИQT имеют место дополнительные факторы риска развития жизнеугрожающих событий, такие как удлинение интервала QTc более 500 мсек, ранняя клиническая манифестация с наличием синкопальных состояний, мужской пол. Со стороны МПС, при котором, как известно, исход заболевания в большей степени определяется его типом и ранним назначением ферментозаместительной терапии, неблагоприятный прогноз связан с отсутствием разработанного патогенетического лечения.

На сегодняшний день не представляется возможным достоверно установить, какое из этих заболеваний является для пациента прогностоопределяющим. Но подтверждение диагноза имеет важное значение для выработки потенциальной индивидуальной терапевтической стратегии, а также медико-генетического и психологического консультирования семьи.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Финансирование / Finding

Грант Министерства науки и высшего образования Российской Федерации. № соглашения о гранте 075-15-2020-901. / Grant from the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation. Grant Agreement no. 075-15-2020-901.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Ferreira CR. The burden of rare diseases. *Am J Med Genet Part A*. 2019;1–8. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61124>
2. Зинченко Р.А., Васильева Т.П., Коновалов О.Е. и др. Распространенность и вопросы диагностики редких (орфанных) заболеваний среди детского населения Российской Федерации. *Педиатрия им. Г. Н. Сперанского*. 2020; 99 (4): 229–237.
3. Wallace E, Howard L, Liu M, et al. Long QT Syndrome: Genetics and Future Perspective. *Pediatr Cardiol*. 2019;40(7):1419–1430. DOI:10.1007/s00246-019-02151-x.
4. Alders M, Bikker H, Christiaans I. Long QT Syndrome. 2003 Feb 20 [updated 2018 Feb 8]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2022. PMID: 20301308.
5. Danos O, Heard JM. Mucopolysaccharidosis. *Mol Cell Biol Hum Dis Ser*. 1995;5:350–67. DOI: 10.1007/978-94-011-0547-7_17. PMID: 9532574.
6. Al-Maawali A, Surendra J, Roshan K. Spectrum of paediatric lysosomal storage disorders in Oman. *SQU Med J*. 2012;12:295-9.
7. Michaud M, Belmatoug N, Catros F, et al. Mucopolysaccharidoses: quand y penser? [Mucopolysaccharidosis: A review]. *Rev Med Interne*. 2020 Mar;41(3):180–188. French. DOI: 10.1016/j.revmed.2019.11.010. Epub 2020 Jan 17. PMID: 31959364.
8. Suarez-Guerrero JL, Gómez Higuera PJ, Arias Flórez JS, et al. Mucopolisacaridosis: características clínicas, diagnóstico y de manejo [Mucopolysaccharidosis: clinical features, diagnosis and management]. *Rev Chil Pediatr*. 2016 Jul-Aug;87(4):295–304. Spanish. DOI: 10.1016/j.rchipe.2015.10.004. Epub 2015 Nov 21. PMID: 26613630.
9. Henderson JL. Gargoylism: A review of the principal features with a report of five cases. *Arch Dis Child*. 1940;15:201-14.
10. Semyachkina AN, Novikov PV, Voskoboyeva EYu, et al. Mucopolysaccharidoses in children. *Ros Vestn Perinatol Pediatr* 2007, 4:22–29. In Russian [Семьякина А.Н., Новиков П.В., Воскобоева Е.Ю. и др. Мукополисахаридозы у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2007. № 4].
11. Froissart R, Bekri S. Diagnostic et suivi des mucopolysaccharidoses [Diagnosis and monitoring of mucopolysaccharidosis]. *Arch Pediatr* 2014;21(Suppl.1):S27–S31. French.
12. Chabrol B, Cano A. Éditorial. Les mucopolysaccharidoses: diagnostic et prise en charge [Mucopolysaccharidoses: diagnosis and management]. *Arch Pediatr*. 2014 Jun;21 Suppl 1:S1-3. French. DOI: 10.1016/S0929-693X(14)72252-3. PMID: 25063378.
13. Zanetti A, D'Avanzo F, Rigon L, et al. Molecular diagnosis of patients affected by mucopolysaccharidosis: a multicenter study. *Eur J Pediatr*. 2019 May;178(5):739–753. DOI: 10.1007/s00431-019-03341-8. Epub 2019 Feb 26. PMID: 30809705; PMCID: PMC6459791.
14. Kong W, Wu S, Zhang J, et al. Global epidemiology of mucopolysaccharidosis type III (Sanfilippo syndrome): an updated systematic review and meta-analysis. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2021 Jul 19;34(10):1225–1235. DOI: 10.1515/jpem-2020-0742. PMID: 34271605.
15. Andrade F, Aldámiz-Echevarría L, Larena M, et al. Sanfilippo syndrome: Overall review. *Pediatr Int*. 2015 Jun;57(3):331–8. DOI: 10.1111/ped.12636. PMID: 25851924.
16. Jakobkiewicz-Banecka J, Gabig-Ciminska M, Kłowska A, et al. Glycosaminoglycans and mucopolysaccharidosis type III. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2016 Jun 1;21(7):1393–409. DOI: 10.2741/4463. PMID: 27100513.
17. Seker Yilmaz B, Davison J, Jones SA, et al. Novel therapies for mucopolysaccharidosis type III. *J Inher Metab Dis*. 2021 Jan;44(1):129–147. DOI: 10.1002/jimd.12316. Epub 2020 Sep 28. PMID: 32944950; PMCID: PMC8436764.
18. Lavery C, Hendriksz CJ, Jones SA. Mortality in patients with Sanfilippo syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2017 Oct 23;12(1):168. DOI: 10.1186/s13023-017-0717-y. PMID: 29061114; PMCID: PMC5654004.
19. Braunlin EA, Harmatz PR, Scarpa M. Cardiac disease in patients with mucopolysaccharidosis: presentation, diagnosis and management. *J Inher Metab Dis*. 2011; 34: 1183–1197. <https://doi.org/10.1007/s10545-011-9359-8>

Информация об авторах:

Сивущина Елизавета Сергеевна, лаборант-исследователь НИЛ молекулярного и клеточного моделирования и генной терапии НЦМУ «Центр персонализированной медицины» ФГБУ «НМИЦ им. А. В. Алмазова» Минздрава России;

Муравьев Алексей Сергеевич, лаборант-исследователь НИЛ молекулярного и клеточного моделирова-

ния и генной терапии НЦМУ «Центр персонализированной медицины» ФГБУ «НМИЦ им. А. В. Алмазова» Минздрава России;

Ковальчук Татьяна Сергеевна, младший научный сотрудник НИО неизвестных, редких и генетически обусловленных заболеваний НЦМУ «Центр персонализированной медицины», врач — детский кардиолог отделения детской кардиологии и медицинской реабилитации ФГБУ «НМИЦ им. А. В. Алмазова» Минздрава России;

Вершинина Татьяна Леонидовна, заведующий отделением детской кардиологии и медицинской реабилитации, врач — детский кардиолог высшей категории ФГБУ «НМИЦ им. А. В. Алмазова» Минздрава России;

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

Васичкина Елена Сергеевна, д.м.н., руководитель НИЦ неизвестных, редких и генетически обусловленных заболеваний НЦМУ «Центр персонализированной медицины», научный руководитель отделения детской кардиологии и медицинской реабилитации, профессор кафедры детских болезней лечебного факультета Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. А. В. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Sivushchina Elizaveta S., laboratory researcher at the Research Laboratory of Molecular and Cellular Modeling and Gene Therapy, World-Class Research Centre for Personalized Medicine;

Myravyov Alexey S., laboratory researcher at the Research Laboratory of Molecular and Cellular Modeling and Gene Therapy, World-Class Research Centre for Personalized Medicine;

Kovalchuk Tatiana S., junior researcher at the Research Laboratory of Molecular and Cellular Modeling and Gene Therapy, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, pediatric cardiologist at the Department of Pediatric Cardiology and Medical Rehabilitation;

Vershinina Tatyana L., Head of the Department of Pediatric Cardiology and Medical Rehabilitation, pediatric cardiologist of the highest category;

Kostareva Anna A., MD, Director of the Institute of Molecular Biology and Genetics, Associate Professor of the Department of Internal Diseases of the Institute of Medical Education of the Almazov National Medical Research Centre;

Vasichkina Elena S., MD, Head of the Scientific Research Center for Unknown, Rare and Genetically Caused Diseases of the National Center for Personalized Medi-

cine, Scientific Director of the Department of Pediatric Cardiology and Medical Rehabilitation, Professor of the Department of Pediatric Diseases of the Medical Faculty of the Institute of Medical Education of the Almazov National Medical Research Centre.

