



Том № 2

1

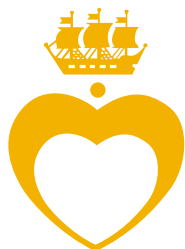
2022

РОССИЙСКИЙ ЖУРНАЛ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ

RUSSIAN JOURNAL FOR PERSONALIZED MEDICINE

Главный редактор
Академик РАН
Шляхто Евгений Владимирович





Том № 2

| 1

| 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: Шляхто 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

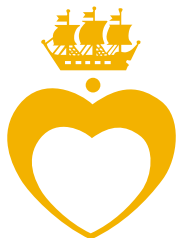
Подача рукописей и переписка с авторами,
размещение рекламы и подписка —
e-mail: pm@almazovcentre.ru

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. ФC77-80730 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

ОБЗОРЫ

- 6** **Персонализированная неврология**
Алексеева Т. М., Топузова М. П.,
Поспелова М. Л.
- 15** **Персонализированное питание
для профилактики и лечения
метаболических заболеваний:
возможности и перспективы**
Напольский И. Н., Попова П. В.
- 35** **Риски тромбозов: генотип и фенотип
фактора V свертывания крови**
Сироткина О. В., Улитина А. С.,
Колегова М. В., Цикаленко Е. А.,
Масленников А. Б., Вавилова Т. В.
- 43** **Роль микро-РНК в патогенезе
венозных тромбоэмболических
осложнений**
Золотова Е. А., Симакова М. А.,
Жиленкова Ю. И., Мельничникова О. С.,
Пищулов К. А., Моисеева О. М.,
Вавилова Т. В., Сироткина О. В.
- 51** **Микробная персонифицированная
терапия как новый инструмент
лечащего врача**
Суворов А. Н.
- 63** **Персонализированное лечение
эpileпсии: гендерные особенности
коморбидных аффективных
расстройств при фармако-
резистентной эpileпсии у пациентов
нейрохирургического профиля**
Банникова В. Д., Самочерных К. А.,
Деньгина Н. О., Одинцова Г. В.
- 73** **Современные методики
нейровизуализации в оценке
изменений коннектома
головного мозга у пациенток
с постмастэктомическим синдромом**
Буккиева Т. А., Поспелова М. Л.,
Ефимцев А. Ю., Фионик О. В.,
Алексеева Т. А., Горбунова Е. А.,
Красникова В. В., Маханова А. М.,
Николаева А. Э., Тонян С. Н.,
Левчук А. Г., Труфанов Г. Е.

- 83** **Нейрофизиологические
и морфологические особенности
формирования патологической
гиппокампальной системы при
структурной эpileпсии (обзор
литературы)**
Улитин А. Ю., Василенко А. В.,
Иваненко А. В., Бубнова П. Д.,
Расулов З. М., Соколов И. А.,
Булаева М. А., Вершинин А. Э.
- 93** **Особенности ведения больных
саркоидозом с аутоиммунным
характером воспаления**
Зинченко Ю. С., Старшинова А. А.,
Малкова А. М., Кудрявцев И. В.,
Яблонский П. К.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- 104** **Опыт применения интенсивных
режимов химиотерапии
с аутологичной трансплантацией
стволовых клеток у детей
со злокачественными опухолями
группы высокого риска**
Диникина Ю. В., Моргачева Д. А.,
Смирнова А. Ю., Тошина Ю. К.,
Лапаева С. И., Егоров А. С.,
Терешина А. А., Белогузова М. Б.

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

- 117** **Случай успешного хирургического
лечения компартмент-синдрома
на фоне COVID-19-ассоциированной
спонтанной гематомы голени**
Пуздряк П. Д., Бондаренко П. Б.,
Шломин В. В., Ерофеев А. А.,
Гусинский А. В., Шварц Е. Ю.,
Фионик О. В., Иванов М. А.,
Корниевич Д. В.

CONTENT

REVIEWERS

- 6 Personalized neurology**
Alekseeva T. M., Topuzova M. P.,
Pospelova M. L.
- 15 Personalized Nutrition for the
Prevention and Treatment of
Metabolic Diseases: Opportunities and
Perspectives**
Napolsky I. N., Popova P. V.
- 35 Risks of thrombosis:
genotype and phenotype of blood
coagulation factor V**
Sirotkina O. V., Ulitina A. S.,
Kolegova M. V., Tsykalenko E. A.,
Maslennikov A. B., Vavilova T. V.
- 43 The role of miRNAs in the
pathogenesis of venous
thromboembolic complications**
Zolotova E. A., Simakova M. A.,
Zhilenkova Yu. I., Melnichnikova O.
S., Pishchulov K. A., Moiseeva O. M.,
Vavilova T. V., Sirotkina O. V.
- 51 Microbial personified therapy
as an instrument of medical doctor in
the future**
Suvorov A. N.
- 63 Personalised treatment for epilepsy:
gender-specific comorbid emotional
disturbances in drug-resistant
epilepsy in neurosurgical patients**
Bannikova V. D., Samochernykh K. A.,
Dengina N. O., Odintsova G. V.
- 73 Modern neuroimaging techniques
in the assessment of changes in the
brain connectome in patients with
postmastectomy syndrome**
Bukkieva T. A., Pospelova M. L.,
Efimtsev A. Yu., Fionik O. V.,
Alekseeva T. A., Gorbunova E. A.,
Krasnikova V. V., Makhanova A. M.,
Nikolaeva A. E., Tonyan S. N.,
Levchuk A. G., Trufanov G. E.

- 83 Neurophysiological and morphological
features of the formation of the
pathological hippocampal system in
structural epilepsy (literature review)**
Ulitin A. Yu., Vasilenko A. V.,
Ivanenko A. V., Bubnova P. D.,
Rasulov Z. M., Sokolov I. A.,
Bulaeva M. A., Vershinin A. E.
- 93 Features of management of
sarcoidosis patients with autoimmune
inflammation**
Zinchenko Y. S., Starshinova A. A.,
Malkova A. M., Kudryavtsev I. V.,
Yablonskiy P. K.

ORIGINAL ARTICLES

- 104 Intensive regimens of chemotherapy
with hematopoietic stem cell rescue
in paediatric patients with high-risk
malignant tumors**
Dinikina Y. V., Morgacheva D. A.,
Smirnova A. Y., Toshina Yu. K.,
Lapaeva S. I., Egorov A. S.,
Tereshina A. A., Belogurova M. B.

CLINICAL CASES

- 117 A case of successful surgical
treatment of compartment syndrome
in patient with Covid-19 associated
spontaneous calf hematoma**
Puzdriak P. D., Bondarenko P. B.,
Shlomin V. V., Erofeev A. A.,
Gusinskiy A. V., Shvarts E. Yu.,
Fionik O. V., Ivanov M. A., Kornievich D. V.

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 616.8-05

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ НЕВРОЛОГИЯ

Алексеева Т. М., Топузова М. П., Поспелова М. Л.

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:

Алексеева Татьяна Михайловна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
alekseeva_tm@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию 14.01.2022
и принята к печати 28.01.2022.

РЕЗЮМЕ

В обзоре представлены основные принципы персонализированной медицины в неврологии, базирующиеся на персонифицированной диагностике, включающей подходы, связанные с анализом генома человека, а также применением иных омиксных технологий, таких как нейропротеомика, нейрометабомика. Обсуждена важность учета индивидуальных показателей пациента (биомаркеров) для наиболее точной и своевременной диагностики, контроля эффективности и безопасности терапии (тераностики). Представлена информация о микро-РНК, которые имеют перспективный диагностический потенциал. Подчеркивается значимость фармакогеномных исследований для прогнозирования эффективности терапии. Показаны сведения об изучении коннектома головного мозга и картировании мозговой сети, открывающие новые возможности понимания физиологических и патологических процессов в нервной системе. Обозначены имеющиеся трудности в развитии персонифицированной медицины на сегодняшний день и подчеркнута несомненная польза индивидуализированных подходов в неврологии.

Ключевые слова: биомаркер, коннектом, микро-РНК, нейрогеномика, нейрометабомика, нейропротеомика, омиксные технологии, персонализированная медицина, тераностика, фармакогенетика.

Для цитирования: Алексеева Т.М., Топузова М.П., Поспелова М.Л. Персонализированная неврология. Российский журнал персонализированной медицины. 2022;2(1):6-14. DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-1-6-14.

PERSONALIZED NEUROLOGY

Alekseeva T. M., Topuzova M. P., Pospelova M. L.

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

Corresponding author:

Alekseeva Tat'yana M.,
Almazov National Medical Research
Centre,
Akkuratova str. 2, Saint Petersburg,
Russia, 197341.
alekseeva_tm@almazovcentre.ru

Received 14 January 2022; accepted
28 January 2022.

ABSTRACT

The review presents the basic principles of personalized medicine in neurology, based on personified diagnostics, including approaches related to the analysis of the human genome, as well as the use of other omics technologies, such as neuroproteomics, neurometabolomics. The importance of taking into account the patient's individual indicators (biomarkers) for the most accurate and timely diagnosis, monitoring the effectiveness and safety of therapy (theranostics) is discussed. Information on microRNAs with promising diagnostic potential is presented. The importance of pharmacogenomic studies for predicting the effectiveness of therapy is emphasized. The information on the study of the brain connectome and the mapping of the brain network is shown, which opens up new possibilities for understanding the physiological and pathological processes in the nervous system. The existing difficulties in the development of personalized medicine today are indicated and the undoubted benefits of individualized approaches in neurology are emphasized.

Key words: biomarker, connectome, microRNA, neurogenomics, neurometabolomics, neuroproteomics, omix technologies, personalized medicine, pharmacogenetics, theranostics.

For citation: Alekseeva TM, Topuzova MP, Pospelova ML. Personalized neurology. Russian Journal for Personalized Medicine. 2022;2(1):6-14. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-1-6-14.

Список сокращений: SOD-1 — супероксид-дисмутаза, ApoE — аполипопротеин E, фМРТ — функциональная магнитно-резонансная томография.

ВВЕДЕНИЕ

Персонализация как понимание необходимости индивидуального подхода к каждому пациенту существовала с самого начала развития медицины. Гиппократ ввел индивидуальный подход к медицине для лечения пациентов тысячи лет назад [1]. Он писал об индивидуальности болезни и необходимости давать разные лекарства разным пациентам, потому что сладкие не приносят пользу всем, вяжущие — не всем, и не все пациенты могут пить одно и то же [1–5]. Эта мысль в различных формах проходит через все этапы развития медицины, подчеркивая необходимость «лечить не болезнь, а больного» [5]. Для этого врачи вплоть до последнего десятилетия ориентировались, помимо основного диагноза, только на доступные индивидуальные характеристики пациентов, такие как возраст, масса тела, сопутствующие заболевания, биохимические показатели, семейный анамнез, позволяющий оценить риск развития наследственной патологии. В течение курса лечения прослеживали его эффективность для каждого пациента, то есть осуществляли мониторинг на основании доступных клинических, а впоследствии и лабораторных критериев с возможной коррекцией путем эмпирических попыток изменения схем лечения. Описанный подход — клинический мониторинг — широко распространен на практике и в настоящее время [6].

Основной целью персонализированной медицины является поиск наиболее подходящего метода терапии и профилактики для каждого конкретного пациента, являющегося наиболее эффективным в каждом персональном случае [6, 7]. Недостаточная эффективность общепринятых методов лечения того или иного заболевания, а также высокая частота возникновения побочных эффектов, различных у каждого пациента, обуславливают необходимость задуматься о том, что только индивидуальный подход позволит достичь наибольшей эффективности и безопасности терапии [1].

Основными средствами для достижения персонализированных подходов в медицине являются высокие технологии, объединенные в понятие омиксных технологий, включающее геномные (геномика и эпигеномика) и постгеномные (технологии измерения продуктов генной экспрессии: протеомика и транскриптомика, а также метаболомика) [7–9]. Таким образом, персонализированная медицина должна включать следующие подходы:

- использование персонализированной диагностики, которая учитывает не только общепринятые диагностические критерии по заболеванию, но и индивидуальные показатели пациента (различные биомаркеры), включая определение полиморфизма генов, предрасполагающих к тем или иным заболеваниям [10];

- использование персонализированной тактики лечения, которая строится с учетом полученных в процессе персонализированной диагностики данных об индивидуальных показателях пациента, включая оптимизацию назначения лекарственных препаратов, мониторинг эффективности лечения (в том числе с использованием биомаркеров), оценку рисков развития осложнений в данном конкретном организме (что также может быть названо тераностикой — термином, образованным от сочетания слов «терапия» и «диагностика») [10, 11];

- использование индивидуального подбора лекарственных препаратов, основанное на исследовании влияния генетических факторов на действие лекарств (изучение вариаций в нуклеотидных последовательностях генов у различных пациентов, возможно влияющих на действие лекарства, — фармакогенетика), определение механизмов воздействия препаратов на экспрессию генов путем исследования всего генома пациента (фармакогеномика), анализ белков организма пациента для определения маркеров терапии, направленных на конкретную мишень (фармакопротеомика) [12, 13], изучение метаболизма лекарственных препаратов в зависимости от дефектов в генах, кодирующих ферменты [14];

- использование персонифицированного прогнозирования вероятности возникновения того или иного заболевания или течения уже возникшего заболевания на основе геномных данных с последующей разработкой индивидуальной профилактической концепции [15].

ПЕРСОНИФИЦИРОВАННАЯ НЕВРОЛОГИЯ

Появление и развитие таких фундаментальных нейронаук, как нейрогеномика, нейропротеомика, нейрометабономика, позволяет получить огромное количество информации, которая обогащает наши знания о функционировании мозга в норме и при патологии, а также дает новые возможности выявления биомаркеров для терапии широкого спектра неврологических заболеваний, в том числе нейродегенеративных, сосудистых, наследственных, аутоиммунных, нервно-мышечных и других. Молекулярная диагностика неврологических рас-

стройств и выявление новых биомаркеров неврологических нарушений являются важной основой персонализированной неврологии.

НЕЙРОПРОТЕОМИКА И НЕЙРОГЕНОМИКА

Нейропротеомика изучает структуру и функции протеинов нервной ткани, экспрессируемых геномом, и представляет собой систематический анализ профилей белков. Нейропротеомика взаимосвязана с родственной областью — нейрогеномикой [16]. Теперь, когда человеческий геном секвенирован, перед нами стоит большая проблема использования этой информации для улучшения диагностики неврологических заболеваний и поиска новых лекарственных средств. Фармакопротеомика вместе с фармакогеномикой используется для типирования пациентов на основе анализа белка [17].

В то время как геном является постоянной системой организма, протеом динамичен и зависит от многих факторов. Нейропротеомика является более обширным понятием, чем геномика, поскольку включает множество протеомов, меняющихся при разных состояниях организма, заболеваниях и при терапевтическом воздействии. Полное секвенирование генома позволяет получить информацию об экспрессии генов и белков, но для определения всего белкового состава организма этого недостаточно [7]. Автоматизированное определение и идентификация, а также массивный анализ белков возможен при использовании масс-спектрометрии [7, 18]. Исследование генома человека позволило составить рабочую карту протеома человека, включающую данные об

измерениях белков, что дало возможность выявить кодирующие белки области генома [19].

Важно отметить, что неправильно сформированные белки могут быть причиной развития целого ряда заболеваний, в том числе нейродегенеративных и прионных болезней. Принятие правильной формы жизненно важно для функции белка [20]. Для осуществления контроля над этим процессом клетки содержат шапероны (от англ. *chaperon* — сопровождать), или белки теплового шока, способные увеличивать свою экспрессию при повышении температуры или воздействии стрессовых факторов на клетку и предназначенные для «помощи» в выполнении определенной функции вновь образованным белкам [21]. Другие белки, например, убиквитины, связываются с белками, которые не прошли тест на форму и метят их для разрушения [22].

Заболевания, для которых основным звеном в патогенезе является нарушение структуры белка, называют «конформационными болезнями». Выявление перечня таких заболеваний и самих белков, нарушение структуры которых лежит в основе патологического процесса, постоянно увеличивается (табл. 1) [23, 24].

Чаще всего конформационные изменения белка происходят в результате мутации генов, приводящих к включению в белковую молекулу аминокислот, которых там быть не должно. Это приводит к тому, что белок не может выполнять свою функцию правильно и либо образует агрегаты, которые откладываются в клетках и нарушают их деятельность, либо формируется дефицит самого белка, необходимого для обеспечения физиологических процессов орга-

Таблица 1. Некоторые неврологические заболевания, вызванные патологическим изменением белков

Заболевания, вызванные конформацией белка	Белок, подвергающийся конформации
Болезнь Альцгеймера	Белок-предшественник β -амилоида
Болезнь Паркинсона	α -Синуклеин
Боковой амиотрофический склероз	Супероксиддисмутаза
Спиноцеребеллярная атаксия	Атаксин
Болезнь Хантингтона	Хантингин
Прионные болезни	PrPc
Семейная амилоидная полинейропатия	Аполипопротеин AI
Семейная церебральная амилоидная ангиопатия исландского типа	Цистатин C

низма [20]. Так, например, в генезе спиноцереbellарной атаксии лежит мутация в гене ATXN1, который кодирует белок атаксин-1. В результате данной мутации происходит экспансия триплетных повторов CAG в структуре белка, что вызывает образование аномально длинного белка ATX1 и заставляет его образовывать токсичные отложения в нейронах, нарушая их функцию [25]. В основе развития бокового амиотрофического склероза лежит мутация в гене супероксиддисмутазы (SOD-1), которая приводит к нарушению основной функции белка — детоксикации супероксидных свободных радикалов, что вызывает нарушение ферментной функции, и к избыточному накоплению активных форм кислорода в клетках, а также и к образованию внутриклеточных агрегатов и дегенерации нейронов из-за токсичности мутантного белка [26].

В перспективе развития персонализированной неврологии находится анализ механизмов развития нейродегенеративных заболеваний, разработка новых методов персонализированной диагностики и терапии до сих пор неизлечимых болезней мозга.

Уже сегодня сделаны большие шаги на пути к использованию нейрогенетики и нейропротеомики в исследованиях нейродегенеративных заболеваний и, как следствие, немаловажные достижения нейрофармакогенетики. Так, например, было показано, что реакции пациентов с болезнью Альцгеймера на определенные лекарственные препараты зависят от генотипа пациента. Известно, что в патогенезе данного заболевания лежит мутация в генах белка, который является предшественником амилоида, аполипопротеина E (АпоЕ). Терапия при болезни Альцгеймера длительна, сложна, многокомпонентна. В литературе приведены данные о том, что медикаментозное лечение с применением трех различных препаратов в течение 6–12 месяцев может давать положительные результаты почти у 60 % больных. При этом было выявлено, что носители генотипа АпоЕ3/4 имеют наилучший эффект, тогда как при генотипе АпоЕ4/4 — наихудший [27].

Достижения нейрогеномики и нейропротеомики в последние годы показали большое влияние на усовершенствование диагностики многих неврологических заболеваний на ранних стадиях, профилактики или раннего терапевтического воздействия. Молекулярная диагностика и мониторинг терапии на основе знаний о протеоме нервной ткани, несомненно, будут развиваться и дальше.

МИКРО-РНК

Реализация персонализированной неврологии требует всестороннего понимания взаимосвязи

генетических и негенетических факторов. Поиск наиболее информативных показателей, отражающих различные процессы, происходящие при патологии нервной системы, является актуальным и перспективным. Трудности открытия биомаркеров связаны с медленным проникновением глиальных и нейрональных белков через гематоэнцефалический барьер при патологии нервной системы. Однако было обнаружено, что микро-РНК (miRNA), малые РНК (21–25 нуклеотидов), имеющиеся почти во всех геномах многоклеточных организмов, представляют собой новый класс генных регуляторов, которые обычно подавляют экспрессию генов на посттранскрипционном уровне. Микро-РНК присутствуют в стабильной форме в легкодоступных физиологических жидкостях, в частности, в плазме крови, моче и ликворе. В ответ на изменение состояния клеток организма уровни определенных микро-РНК могут претерпевать значительные изменения. Эти характеристики делают микро-РНК отличными кандидатами на роль биомаркеров различных патологических состояний [28, 29].

Микро-РНК могут стать дополнительным инструментом для точной диагностики. Так, например, определение профилей микро-РНК крови и плазмы пациентов с инсультом может позволить не только подтверждать факт случившегося события, но и определять период инсульта, различать его подтипы и даже судить о прогнозе [30].

Текущие фармакогеномные исследования начали объединять генетику, экспрессию генов и фармакологические фенотипы. Экспериментальные доказательства роли микро-РНК в регуляции генов, связанных с фармакологией, и ответа на лекарственные препараты в настоящее время уже получены и накапливаются. Поскольку микро-РНК участвуют в реакции организма на введение лекарственного препарата, попытка интегрировать микро-РНК в фармакогеномные исследования обещает продвинуть индивидуализированную медицину за счет более глубокого понимания механизмов лекарственного ответа [31]. Таким образом, микро-РНК как важное семейство новых генных регуляторов вовлечены в различные заболевания человека и влияют на реакцию на различные терапевтические методы лечения [32].

НЕЙРОМЕТАБОЛОМИКА

Подобно тому, как геном человека представляет собой совокупность всех генов человека, метаболом человека является совокупностью всех метаболитов. В системном биологическом подходе метабо-

ломика обеспечивает функциональное считывание изменений метаболитов, определяемых генетическим профилем, регуляцией, распространением и модификацией белков и влиянием окружающей среды. Нейрометаболизм — это изучение малых молекул или метаболитов, содержащихся в клетках нервной ткани человека, вовлеченных в первичный и промежуточный метаболизм [7]. Для более детального понимания происходящих в организме процессов важно изучение межмолекулярного взаимодействия, в частности взаимодействия белков и естественных интермедиатов (малых молекул). Малыми молекулами принято считать соединения органической природы с молекулярной массой от 40 до 1000 Да, которые находятся в свободном состоянии в цитоплазме и являются промежуточными продуктами [33]. Взаимодействие метаболитов с различными белками происходит через большое множество ферментов или кофакторов. Расшифровка взаимодействий белков — малая молекула / метаболит на системном уровне может помочь прояснить сложные процессы эпигенетической регуляции при различных воздействиях, что будет иметь важное значение в понимании отношений между генотипом и фенотипом и влиянии на развитие и течение заболеваний [34].

Патологические состояния или ответ на вводимые в организм лекарственные препараты всегда отражаются на изменении и характеристике различных метаболитов в тканях и биологических жидкостях. Изменение метаболитов под воздействием факторов внешней среды (питание, образ жизни, климатические факторы) могут менять восприимчивость организма человека с определенным фенотипом. Например, синдром дефицита внимания и гиперактивности может иметь взаимосвязь с метаболизмом длинноцепочечных жирных кислот, и понимание данной взаимосвязи может способствовать снижению риска данного синдрома путем коррекции питания [7].

Исследование биологических образцов посредством множественной масс-спектрометрии с последующим анализом с помощью персонального программного обеспечения позволит значительно быстрее и точнее определять важные аспекты для понимания патогенеза болезней нервной системы (в частности, нейродегенеративных), чем это было возможно ранее, выявляя индивидуальные особенности метаболизма организма [35]. Кроме того, в настоящее время стало известно, что генетические особенности могут влиять на метаболизм лекарственных препаратов, а следовательно, и их эффекты. Изменения в фармакокинетике и фармакодинамике связаны с наличием мутантных

генов белков, участвующих в метаболизме лекарственных средств. В зависимости от наличия полиморфизмов гена цитохрома P-450 (а также и его изофермента CYP2D6), участвующих в метаболизме большинства лекарственных препаратов, или отсутствия генетических изменений, всех людей можно разделить на активных (нормальных) метаболитов, медленных (со сниженной ферментативной активностью в результате генетического дефекта) и быстрых (с высокой метаболизирующей активностью) [36]. Надо отметить, что в неврологии и психиатрии уже используется определение аллельных изменений гена CYP2D6 при подборе доз нейролептиков и антидепрессантов. Учитывая, что многие пациенты вынуждены принимать эти препараты длительно, а иногда и пожизненно, то чрезвычайно важно понимать, что избежать сопутствующей терапии будет невозможно, а при применении совместно с другими лекарствами метаболизм препаратов может значительно измениться при наличии генетической патологии ферментативных систем, что приведет к нежелательным побочным эффектам, неэффективности препаратов, а возможно, и к токсическому воздействию на организм [37]. Учитывая эти знания, для наибольшей эффективности лекарственной терапии и минимизации рисков побочных эффектов целесообразно проведение генетического исследования методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) для персонифицированного подбора дозировок. Становится очевидной важность метаболического типирования пациентов, которое должно стать неотъемлемой частью персонализированной медицины.

КОННЕКТОМ

Решающее значение для понимания того, как работает мозг в норме и при патологии, имеет изучение коннектома головного мозга, в основе которого лежит коннективность (связанность) между нейронами. Применение современных методов нейровизуализации делает возможным расширение понимания патогенеза неврологических заболеваний с помощью исследования функциональной коннективности мозга. Новый ресурс под названием «коннектом человека», полученный на основе функциональной нейровизуализации (функциональной магнитно-резонансной томографии — фМРТ) тысяч здоровых людей, позволяет создавать карту мозговых связей. Этот подход, называемый картированием мозговой сети, открывает большие возможности для понимания физиологических процессов на новом уровне, ранее недоступном, и уже применяется для получения новых данных о пато-

генезе различных патологических процессов мозга, таких как нейропсихиатрические дисфункции, включая галлюцинации и бредовые расстройства, болезни движения, кому, когнитивные нарушения, а также боль. Применение фМРТ в покое позволяет объективно проанализировать нейрональную активность и определять ее изменения. Анализ коннектома может открыть новые цели для лечения пациентов со сложными неврологическими и психиатрическими заболеваниями и для прогнозирования эффективности ответа на терапию [38]. Так, например, уже удалось выявить реорганизацию мозговой коннективности, уточнить механизмы клиничко-неврологического улучшения на фоне применения терапии у пациентов с хроническим болевым синдромом [39–41].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ближайшем будущем персонализированная неврология и медицина в целом существенно расширят свои возможности. Учитывая стремительно развивающиеся технологии, будет меняться и подход к диагностике и лечению пациентов, при этом придется измениться и самим врачам, научиться мыслить по-новому, ориентируясь на то, что все процессы в организме человека контролируются генетически и лечить нужно исходя из этого. На самом деле медицина всегда пыталась найти индивидуальный подход к каждому больному, но до расшифровки генома человека это было в большей степени мечтой, чем реальностью. В будущем молекулярная диагностика с целью прогнозирования результатов лечения будет основываться на геномных профилях больных. Также уже давно стало понятно, что лучше профилактить, чем лечить. С помощью современных методов исследования становится возможным выявлять риски развития тяжелых заболеваний и влиять на них еще до начала болезни.

Главным препятствием в развитии персонализированного подхода все еще является высокая стоимость необходимых исследований, а также недостаточная и не повсеместная готовность специалистов. Однако со временем, по мере внедрения персонифицированного подхода в медицине, будет достигнута экономическая выгода для государства, учитывая, что затраты на лечение существенно сократятся благодаря минимизации нежелательных явлений и уменьшению случаев неэффективности терапии. Кроме того, важным аспектом являются этические и юридические стороны, для урегулирования которых необходима просветительская работа по вопросам персонифицированной медицины.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Финансирование / Funding

Государственное задание: «Изучение нейропластичности при цереброваскулярных заболеваниях путем использования новых биомаркеров ишемического повреждения мозга и исследования коннектома с целью выявления предикторов, разработки новых профилактических и терапевтических стратегий» / State task: «Study of neuroplasticity in cerebrovascular diseases by using new bio-markers of ischemic brain damage and connectome research in order to identify predictors, develop new preventive and therapeutic strategies.»

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. DeGoma EM, Rivera G, Lilly SM, et al. Personalized vascular medicine: individualizing drug therapy. *Vascular Med.* 2011;16(5):391–404.
2. Kitzman JO, Snyder MW, Ventura M, Lewis AP, Qiu R, Simmons LE, et al. Non-invasive whole genome sequencing of a human fetus. *Sci Transl Med.* 2012 Jun 6;4(137):137ra76.
3. Saunders CJ, Miller NA, Soden SE, Dinwiddie DL, Noll A, Alnadi NA, et al. Rapid Whole-Genome Sequencing for Genetic Disease Diagnosis in Neonatal Intensive Care Units. *Sci Transl Med.* 2012; 4(154):154ra135.
4. Topol EJ. Individualized medicine from pre-womb to tomb. *Cell.* 2014 Mar 27; 157(1):241–253.
5. Hamburg MA, Collins FS. The path to personalized medicine. *N Engl J Med* 2010; 363(4): 301–304.
6. Jain KK. From molecular diagnostics to personalized medicine. *Exp Rev Mol Diagn.* 2002; 2(4):299–301.
7. Jain KK, Sharipov KO. Fundamentals of Personalized Medicine. *Medicine of the XXI century: omix technologies, new knowledge, competencies and innovations.* Moscow, Litterra Publishing House, 2020. P. 567. In Russian [Джайн К.К., Шарипов К.О. Основы персонализированной медицины. Медицина XXI века: омикс-технологии, новые знания, компетенции и инновации. Москва, 2020. С. 567].
8. Chen R, Mias GI, Li-Pook-Than J, et al. Personal omics profiling reveals dynamic molecular and medical phenotypes. *Cell* 2012; 148(6):1293–1307.
9. Moshkovsky SA. Omix biomarkers and early diagnosis. *Biomedical Chemistry.* 2017; 63 (5): 369–372. DOI: 10.18097/PBMC20176305369. In Russian [Мошковский С.А. Омикс-биомаркеры и ранняя диагностика].

ка. Биомедицинская химия. 2017;63(5):369–372. DOI: 10.18097/PBMC20176305369].

10. Hoggatt J. Personalized medicine trends in molecular diagnostics: exponential growth expected in the next ten years. *Mol Diagn Ther* 2011; 15(1):53–55.

11. Pene F, Courtine E, Cariou A, Mira JP. Toward theranostics. *Crit Care Med*. 2009;37:S50–S58.

12. Thomson A. Why do therapeutic drug monitoring. *The Pharm. Journal*. 2004; 273:153–S 155.

13. Pullarkat ST, Toehlmacher J, Ghaderi V, et al. Thymidylate synthase gene response and toxicity of 5-FU chemotherapy. *Pharmacogenomics J*. 2001;1:65–70.

14. Zanger UM, Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacol Ther*. 2013 Apr;138(1):103–41. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2012.12.007. Epub 2013 Jan 16. PMID: 23333322.

15. Scudellari M. Genomics contest underscores challenges of personalized medicine. *Nat Med*/2012;18(3):326.

16. Blackstock WP, Weir MP. Proteomics: quantitative and physical mapping of cellular proteins. *Tr. Biotechnol*. 1999;17:121–127.

17. Archakov AI. What's behind genomics? Proteomics. Questions. med. chemistry. 2000; 46: 335–343. In Russian [Арчаков А.И. Что за геномикой? Протеомика. Вопросы мед. химии. 2000;46:335–343].

18. Gomazkov OA. Neuroproteomics, or how many proteins reflect brain function. 2020;140:347–358. In Russian [Гомазков О.А. Нейропротеомика, или Как множество белков отражают функции мозга. Успехи современной биологии. 2020;140:347–358].

19. Kim MS, Pinto SM, Getnet D, et al. A draft map of the human proteome. *Nature*. 2014;509(7502):575–581.

20. Sakharov VN, Litvitskiy PF. Disorders of Protein Conformation as a Typical Component of Various Human Disease Pathogenesis. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2016;71(1):46–51. DOI: 10.15690/vramn635. In Russian [Сахаров В.Н., Литвицкий П.Ф. Нестабильность конформации белка — общий компонент патогенеза болезней человека. Вестник РАМН. 2016;71(1):46–51. DOI: 10.15690/vramn635].

21. Maksimovich NE, Bon EI. Heat shock proteins. Properties. Role in adaptation. Methodological approaches to the definition. *Biomedicine*. 2020; 16 (2): 60–67. DOI: 10.33647 / 2074-5982-16-2-60-67. In Russian [Максимович Н.Е., Бонь Е.И. Белки теплового шока. Свойства. Роль в адаптации. Методические подходы к определению. Биомедицина. 2020;16(2):60–67. DOI: 10.33647/2074-5982-16-2-60-67].

22. Clague MJ, Urbé S. Ubiquitin: same molecule, different degradation pathways. *Cell*. 2010;143(5):682–685. DOI: 10.1016/j.cell.2010.11.012.

23. Pokrovskii VI, Kiselev OI, Cherkasskii BL. Prions and prion diseases. — М.: Publishing house of RAMS. 2004. P. 384. In Russian [Покровский В.И., Киселев О.И., Черкасский Б.Л. Прионы и прионные болезни. М.: Изд-во РАМН, 2004. С. 384].

24. Chaudhuri TK, Paul S. Protein misfolding diseases and chaperone based therapeutic approaches. *FEBS J*. 2006;273(7):1331–1349. DOI: 10.1111/j.1742-4658.2006.05181.x.

25. Vig PJ, Subramony SH, McDaniel DO. Calcium homeostasis and spinocerebellar ataxia-1 (SCA-1). *Brain Res Bull*. 2001 Oct-Nov 1;56(3-4):221-5. DOI: 10.1016/s0361-9230(01)00595-0. PMID: 11719254.

26. Zavalishin I.A. Amyotrophic lateral sclerosis. М.: GEOTAR-Media, 2009. P. 272. In Russian [Завалишин И.А. Боковой амиотрофический склероз. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. С. 272].

27. Cacabelos R. Pharmacogenomics in Alzheimer's disease. *Mini Rev. Med. Chem*. 2002;2:59–84.

28. Kroh EM, Parkin RK, Mitchell PS, Tewari M. Analysis of circulating microRNA biomarkers in plasma and serum using quantitative reverse transcription-PCR (qRT-PCR). *Methods*. 2010; 50(4):298–301. DOI:10.1016/j.ymeth.2010.01.032.

29. Mitchell PS, Parkin RK, Kroh EM, Fritz BR, Wyman SK, Pogosova-Agadjanyan EL, et al. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105(30):10513–10518. DOI:10.1073/pnas.0804549105.

30. Topuzova MP, Alekseeva TM, Panina EB, Vavilova TV. MicroRNA as a diagnostic biomarker in stroke. *Arterial Hypertension*. 2018;24(5):521–530. DOI:10.18705/1607-419X-2018-24-5-521-530. In Russian [Топузова М.П., Алексеева Т.М., Панина Е.Б., Вавилова Т.В. Возможности использования микро-РНК в качестве биомаркера при диагностике инсульта. Артериальная гипертензия. 2018;2(5):521–530. DOI:10.18705/1607-419X-2018-24-5-521-530].

31. Zhang W, Dolan ME. The emerging role of microRNAs in drug responses. *Curr Opin Mol Ther*. 2010 Dec;12(6):695–702. PMID: 21154161; PMCID: PMC3233195.

32. Zhang W, Huang RS, Dolan ME. Integrating epigenomics into pharmacogenomic studies. *Pharmgenomics Pers Med*. 2008; 2008(1):7–14. [PubMed: 20622972].

33. Fechner P, Bleher O, Ewald M, Freudenberger K, Furin D, Hilbig IU, et al. Size does matter! Label-free detection of small molecule-protein interaction. *Anal. Bioanal. Chem*. 2014; 406: 4033–51.

34. Kolotyeva NA, Gylmiyarova FN. The role of small molecules in metabolism regulation (review). *Clinical Laboratory Diagnostics*. 2019; 64 (12): 716–722. DOI: 10.18821/0869-2084-2019-64-12-716-722. In Russian

[Колотьева Н.А., Гильмиярова Ф.Н. Роль малых молекул в регуляции обмена веществ (обзор литературы). Клиническая лабораторная диагностика. 2019; 64 (12): 716–722. DOI: 10.18821/0869-2084-2019-64-12-716-722].

35. Ibanez C, Cifuentes A, Simo C. Recent advances and applications of metabolomics to investigate neurodegenerative diseases. *Int. Rev. Neurobiol.* 2015;122:95–132.

36. Kukes VG. Drug metabolism: clinical and pharmacological aspects. 2004; 18–27: 40–47. In Russian [Кукес В.Г. Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты. 2004;18–27: 40–47].

37. Chaukina SV. Clinical and pharmacological aspects of drug metabolism under the influence of cytochrome P-450 isoenzyme CYP2D6 // Difficult patient. 2007. No. 14. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/kliniko-farmakologicheskie-aspekty-metabolizma-lekarstvennyh-sredstv-pod-deystviem-izofermenta-tsitohroma-r-450-cyp2d6> (date accessed: 11.11.2021). In Russian [Чайкина С.В. Клинико-фармакологические аспекты метаболизма лекарственных средств под действием изофермента цитохрома Р-450 CYP2D6 // Трудный пациент. 2007. № 14. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/kliniko-farmakologicheskie-aspekty-metabolizma-lekarstvennyh-sredstv-pod-deystviem-izofermenta-tsitohroma-r-450-cyp2d6> (дата обращения: 11.11.2021)].

38. Fox MD. Mapping Symptoms to Brain Networks with the Human Connectome. *N Engl J Med.* 2018 Dec 6;379(23):2237–2245. DOI: 10.1056/NEJMra1706158. PMID: 30575457.

39. Baliki MN., Mansour AR, Baria AT, Apkarian AV. Functional reorganization of the default mode network across chronic pain conditions. *PLoS One.* 2014;9(9):e106133. DOI: 10.1371/journal.pone.0106133.

40. Thorp SL, Suchy T, Vadivelu N, Helander EM, Urman RD, Kaye AD. Functional Connectivity Alterations: Novel Therapy and Future Implications in Chronic Pain Management. *Pain Physician.* 2018;21(3):207–214.

41. Lepekhina AS, Pospelova ML, Efimtsev AY, et al. Clinical and neuroimaging comparison of the dynamics of the functional connectivity of the brain in patients with chronic tension headache. *Modern problems of science and education.* 2021; 3. URL: <http://www.science-education.ru/article/view?id=30865> (date of access: 11.11.2021). In Russian [Лепехина А.С., Поспелова М.Л., Ефимцев А.Ю. и др. Клинико-нейровизуализационное сопоставление динамики функциональной connectivity головного мозга у пациентов с хронической головной болью напряжения. Современные проблемы науки и образования. 2021;3. URL: <http://www.science-education.ru/article/view?id=30865> (дата обращения: 11.11.2021)].

Информация об авторах:

Алексеева Татьяна Михайловна, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой неврологии и психиатрии, ведущий научный сотрудник НИЛ цереброваскулярной патологии НИО неврологии и нейрореабилитации ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Топузова Мария Петровна, к.м.н., доцент кафедры неврологии и психиатрии, старший научный сотрудник НИЛ цереброваскулярной патологии НИО неврологии и нейрореабилитации ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Поспелова Мария Львовна, д.м.н., ведущий научный сотрудник, руководитель группы персонализированного лечения ПМЭС, доцент кафедры неврологии и психиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Authors information:

Alekseeva Tat'yana M., MD, PhD, DSc, Associate Professor, Head of the Department of Neurology and Psychiatry, Leading Researcher of the Laboratory of Cerebrovascular Pathology of the Research and Development Department of Neurology and Neurorehabilitation, Almazov Federal National Medical Research Centre;

Topuzova Mariya P., MD, PhD, Senior Scientist, Associate Professor of the Department of Neurology and Psychiatry, Senior Researcher of the Research Laboratory of Cerebrovascular Pathology of the Research Department of Neurology and Neurorehabilitation, Almazov Federal National Medical Research Centre;

Pospelova Maria L., MD, PhD, DSc, Head of the group of personalized treatment of post-mastectomy syndrome of World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Associate Professor of the Department of Neurology and Psychiatry, Almazov Federal National Medical Research Centre.

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 616.39-008

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЕ ПИТАНИЕ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ: ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Напольский И. Н., Попова П. В.

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:

Попова Полина Викторовна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: popova_pv@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию 12.12.2021
и принята к печати 27.12.2021.

РЕЗЮМЕ

Нарушенный обмен веществ является причиной ряда заболеваний, таких как ожирение, диабет, дислипидемия, синдром поликистозных яичников, гипертония и другие сердечно-сосудистые осложнения, привлекающих все большее внимание мировой общественности и приводящих к сокращению продолжительности жизни.

Необходимы новые стратегии для повышения эффективности профилактики и лечения этих заболеваний. Персонализированное питание направлено на профилактику и лечение хронических заболеваний путем адаптации диетических рекомендаций с учетом взаимодействия между биологическими особенностями человека, его образом жизни, поведением и окружающей средой. Прогресс в технологиях геномики, метаболомики и профилирования микробиома кишечника открыл возможности для использования точного питания для профилактики и лечения метаболических заболеваний.

Данный обзор описывает перспективы нутригеноетики, глубокого фенотипирования, профилирования микробиоты, семейных и личных клинических признаков, а также широкий спектр данных о метаболической персонализации с помощью омиксных технологий (метаболомика, эпигеномика, метагеномика и др.) в адаптации рекомендаций по питанию и образу жизни как части программ профилактики и лечения метаболических заболеваний. В обзоре также обсуждаются достижения и проблемы в области анализа и мониторинга пищевых привычек, пищевого поведения, физической активности и глубокого фенотипирования, а также примеры успешного применения компьютерных программ и внедрения мобильных приложений с методиками персонализированного питания в клиническую практику.

Ключевые слова: диеты, метаболические заболевания, микробиота, нутригенетика, персонализированное питание, синдром поликистозных яичников, технологии omics.

Для цитирования: Напольский И.Н., Попова П.В. Персонализированное питание для профилактики и лечения метаболических заболеваний: возможности и перспективы. *Российский журнал персонализированной медицины.* 2022;2(1):15-34. DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-1-15-34.

PERSONALIZED NUTRITION FOR THE PREVENTION AND TREATMENT OF METABOLIC DISEASES: OPPORTUNITIES AND PERSPECTIVES

Napolsky I. N., Popova P. V.

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

Corresponding author:

Popova Polina V.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str. 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: popova_pv@almazovcentre.ru

Received 12 December 2021; accepted
27 December 2021.

ABSTRACT

Impaired metabolism is the cause of several health issues, such as obesity, diabetes, dyslipidemia, polycystic ovary syndrome, hypertension and other cardiovascular complications, creating a growing concern worldwide and leading to diminished life expectancy.

New strategies are needed to increase the efficacy of prevention and management of these diseases. Personalized nutrition aims to prevent and manage chronic diseases by tailoring dietary recommendations taking into account the interaction between an individual's biology, lifestyle, behavior, and environment. The progress in genomics, metabolomics, and gut microbiome technologies has opened opportunities in the use of precision nutrition to prevent and manage metabolic diseases.

This review describes the perspectives of nutrigenetics, deep phenotyping, microbiota profiling, family and personal clinical cues, and a wide spectrum of data concerning metabolic personalization through omics technologies (metabolomics, epigenomics, metagenomics, and others) in tailoring dietary and lifestyle advices as a part of the prevention and management programs targeting metabolic diseases. The review also discusses advances and challenges in analyzing and monitoring eating habits, eating behavior, physical activity, and deep phenotyping, as well as the examples of successful applications of computer programs to implement mobile applications with personalized nutrition techniques in clinical practice.

Keywords: diets, metabolic diseases, microbiota, nutrigenetics, omics technology, personalized nutrition, polycystic ovary syndrome.

For citation: Napolsky IN, Popova PV. Personalized Nutrition for the Prevention and Treatment of Metabolic Diseases: Opportunities and Perspectives. Russian Journal for Personalized Medicine. 2022;2(1):15-34. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-1-15-34.

Список сокращений: LAP — индекс накопления липидов (lipid accumulation product); ВЖТ — висцеральная жировая ткань; ИМТ — индекс массы тела; ЛППВП — липопротеиды высокой плотности; ОТ — окружность талии; ПЖК — подкожная жировая клетчатка; СД2 — диабет 2 типа; СПКЯ — синдром поликистозных яичников; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; ТГ — триглицериды плазмы; ФА — физическая активность.

ПРИНЦИПЫ И ПОДХОДЫ К РАЗРАБОТКЕ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОГО ПИТАНИЯ

Одной из целей персонализированного питания как важнейшей части концепции точного питания [1] является разработка рекомендаций по питанию для лечения или профилактики метаболических нарушений [2], основанных на изменении взаимосвязанных параметров во внутренней и внешней среде человека на протяжении всей жизни.

Основными факторами, определяющими подходы к персонализированному питанию, являются:

- 1) диетические привычки;
- 2) пищевое поведение;
- 3) физическая активность (ФА);
- 4) детализированное фенотипирование с формированием соответствующих стратегий;
- 5) понимание процессов метаболизма (метаболизма);
- 6) кишечная микробиота;
- 7) высокотехнологичные инструменты сбора информации о питании и формирования персонализированных рекомендаций;
- 8) генетические факторы, описываемые в таком направлении современных исследований, как нутригенетика.

Эти факторы могут объяснить индивидуальную изменчивость метаболического ответа на конкретные диеты [3, 4, 5, 6]. Однако клинических данных, подтверждающих эти статистические соотношения, в настоящее время еще недостаточно, а имеющиеся

нуждаются в дополнительной проверке в крупных контролируемых исследованиях [7, 8].

Некоторые из принципов персонализированного питания были успешно применены на практике. Диагностика гипоплазии [9, 10] и целиакии [11, 12] или скрининг фенилкетонурии [13, 14] позволили создать индивидуальные рекомендации по питанию, снизить вероятность употребления в пищу лактозы, глютена и фенилаланинсодержащих продуктов для лиц из группы риска. Существуют генетические тесты метаболизма кофеина [15, 16, 17], определения предрасположенности к увеличению веса при потреблении насыщенных жиров [18, 19] или повышения риска развития гипертонии при некоторых генотипах, менее устойчивых к избыточному потреблению поваренной соли [20, 21].

Что касается ожирения и метаболического синдрома, то недавние исследования, посвященные взаимодействию генов и окружающей среды, выявили влияние потребления макроэлементов на связь генетических маркеров с метаболическим здоровьем, накоплением жировой массы и составом тела.

Так, в работе Goni и соавторов [22] проанализирована полезность шкалы генетического риска для прогнозирования ожирения и, что более интересно, влияние потребления макроэлементов на прогностическую ценность этой шкалы. Шкала была построена как суммарный показатель набора из 16 генетических вариантов (в соответствии с количеством аллелей риска для каждого варианта) с ранее доказанной связью с ожирением и нарушениями липидного обмена. Группой высокого риска считались участники, имеющие 7 и более аллелей риска. Были учтены пол, возраст, физическая активность и потребление энергии. В группе высокого риска оказались более высокими индекс массы тела (ИМТ) (в среднем на 0,93 кг/м²), масса жира в организме (на 1,69 %), окружность талии (ОТ) (на 1,94 см) и соотношение талии к росту (на 0,01), чем у участников с меньшим количеством аллелей риска. При этом наблюдалось значительное взаимодействие между потреблением макронутриентов

(общего, животного и растительного белка, общего жира, насыщенных и полиненасыщенных жирных кислот, простых и сложных углеводов, клетчатки) и данными прогноза, основанного на шкале генетического риска.

Похожие исследования обнаружили, что общее потребление белка влияло на связь генетического риска с развитием ожирения у женщин [23]. Есть данные о том, что потребление сладких напитков [24, 25], жареной пищи [26] или насыщенных жирных кислот [27, 28] также способно более значительно повышать риск развития ожирения при большем количестве баллов по шкале генетического риска.

Очевидно также, что, несмотря на большое значение, будущее персонализированного питания не будет основываться только на нутригенетике [1].

По мнению Международного общества нутригеномики/нутригенетики (ISNN) [1], будущее точного питания должно обсуждаться на трех уровнях (рис. 1):

- 1) традиционные рекомендации по питанию, ориентированные на подгруппы населения по возрасту, полу и другим социальным детерминантам;
- 2) индивидуализированное питание, учитывающее фенотипические данные (например, данные антропометрии, биохимического анализа и физическую активность);
- 3) генетически направленное питание, основанное на выявлении генетических вариантов, влияющих на реакцию людей на определенные продукты.

Для формирования персонализированного питания используются подходы, не только связанные с пищевыми или генетическими факторами, но и образом жизни (включая привычки физической активности), метаболизмом и микробиотой кишечника [29, 30, 31].

В этой связи Американское общество питания (ASN) недавно определило понимание индивидуальной изменчивости реакций на диету как один из шести главных приоритетов исследований, которые необходимо учитывать для более успешного управления здоровьем населения [32]. Кроме того, были определены инструменты, необходимые для обеспечения точного прогнозирования воздействия питания на здоровье: технологии omics — комплекс современных молекулярных технологий, с помощью которых организм исследуется на разных уровнях, начиная с анализа генетической информации (геномика), выявления факторов регуляции экспрессии генов (эпигеномика), определения активности генов (транскриптомика) и их белковых продуктов (протеомика) и заканчивая определением состава и концентрации конечных продуктов распада (метабономика).

Отмечена важность расширенного сбора и использования информации о пациентах (биоинформатика). Одним из примеров таких технологий является исследование алгоритма машинного обучения для прогнозирования постпрандиальных уровней

3 уровня точного питания

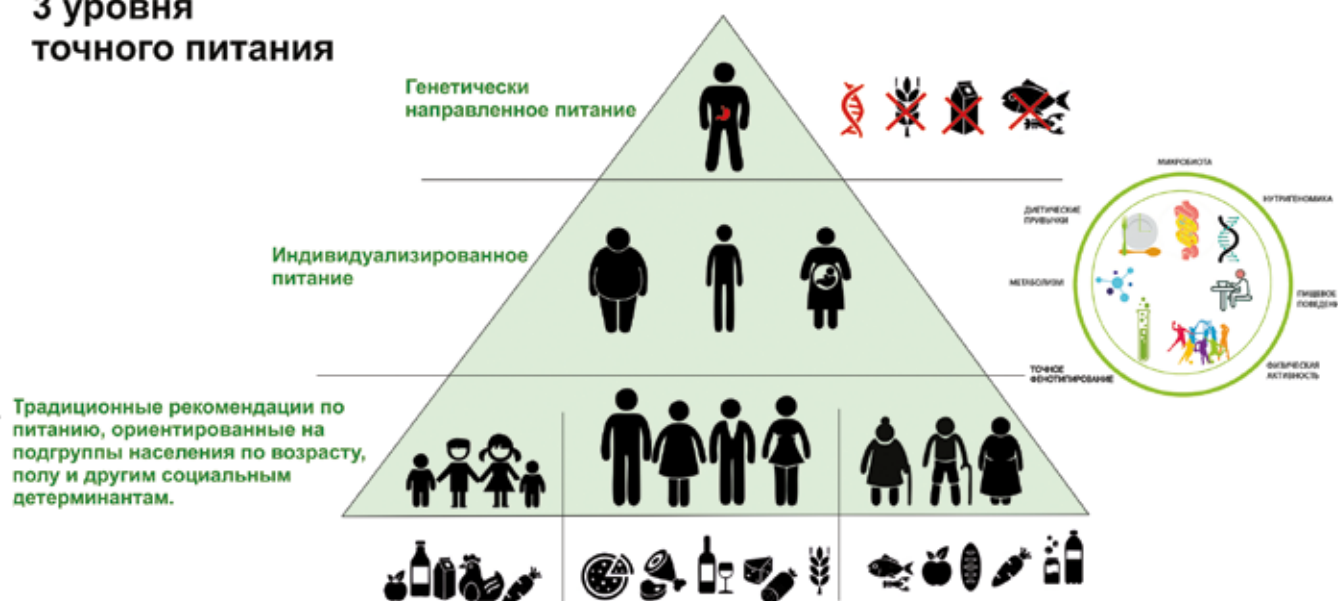


Рис. 1. Уровни точного питания, согласно рекомендациям Международного общества нутригеномики/нутригенетики

гликемии с использованием в качестве исходных параметров клинических показателей, параметров питания и образа жизни, а также профилей кишечного микробиома [33, 34]. В исследовании Zeevi D. и соавторов применение рекомендаций по питанию, сформированных с помощью алгоритма, привело к такому же снижению гликемии, как и индивидуальные диетические рекомендации от профессиональных диетологов [33]. Эффективность подобных алгоритмов была подтверждена и при прогнозировании постпрандиального гликемического ответа для персонализированного лечения гестационного сахарного диабета [35, 36, 37].

МЕТОДЫ ОЦЕНКИ ПРИВЕРЖЕННОСТИ СОБЛЮДЕНИЮ ДИЕТЫ

Основная цель, достигаемая с помощью исследований по изменению питания, заключается в оценке потенциальных связей между пищевым поведением и контролируемыми метаболическими проявлениями, такими как состав тела, чувствительность к инсулину и показатели липидного профиля. Эти причинно-следственные связи должны позволить сделать выводы о клинической значимости конкретных рекомендаций по питанию для определенных групп населения. К сожалению, одним из наиболее распространенных препятствий, которые наука о питании должна преодолеть при изучении таких связей, является то, что обычные исследования изменений в питании, проводимые ранее, часто не имели возможности обнаружить тонкие эффекты диеты на метаболические параметры (либо из-за короткой продолжительности таких исследований, либо из-за небольшого числа вовлеченных участников) [38, 39]. Проблема отсутствия статистической мощности усугубляется несколькими дополнительными факторами, среди которых особенно выделяются индивидуальная изменчивость и ограниченная возможность оценки приверженности соблюдению диеты [40].

Более точная характеристика диетических привычек на протяжении всего исследования в итоге увеличивает шансы на получение достоверных результатов. Это подразумевает тщательный сбор и критичный отсев неправдоподобных данных о потреблении пищи, которые могут повлиять на оценку приверженности конкретному вмешательству [41].

Двумя примерами новых методов оценки приверженности соблюдению диеты являются скрининг приверженности средиземноморской диете (MEDAS) [42, 43] и индекс средиземноморского образа жизни (MEDLIFE) [44]. MEDAS — это электронная анкета из 14 пунктов, которая позволяет более точно оценить соблюдение средиземно-

морской диеты и вполне может быть использована в повседневной клинической практике. Итоговая оценка MEDAS колеблется от 0 (худшая приверженность) до 14 (полная приверженность), согласно 9 пунктам из ранее подтвержденного короткого опросника [45], плюс три вопроса о частоте потребления средиземноморской пищи (орехи в неделю, подслащенные сахаром напитки в день и томатный соус с чесноком, луком и оливковым маслом в неделю) и еще два вопроса об основных особенностях потребления пищи, характеризующих испанский вариант средиземноморской диеты (оливковое масло как основной источник жира для приготовления пищи и предпочтение белого мяса — курицы, кролика, индейки перед красным — говядина, свинина и т. д.). Актуальность MEDAS была подтверждена в рамках исследования *Prevención with Dieta Mediterránea* (PREDIMED) [46, 47].

Индекс MEDLIFE состоит из 28 пунктов, разделенных на три блока [48]. Первые два блока посвящены оценке частоты потребления продуктов питания и средиземноморских диетических привычек, подобных предыдущему индексу MEDAS. Третий блок состоит из шести пунктов, которые включают информацию о физической активности (более 150 мин/неделю или 30 мин/день бег трусцой, быстрая ходьба, танцы или занятия аэробикой) и социальные привычки (время, проведенное сидя перед телевизором или компьютером, а также время на сон или общение). Индекс MEDLIFE является первым индексом, оценивающим другие переменные, кроме потребления продуктов питания.

В целях более эффективной стандартизации мониторинга появляются новые методы точного измерения потребления продуктов питания и автоматизированной обработки пищевых дневников. Метод на основе изображений пищевых продуктов, называемый методом удаленной фотографии пищевых продуктов [49], был одобрен для измерения потребления энергии и питательных веществ и предложен в качестве дешевого, простого и надежного способа обнаружения индивидуальной приверженности, лучше, чем классический метод с использованием опросников по частоте потребления продуктов. Этот метод включает в себя фотографирование участниками своих блюд и остатков еды на тарелке с помощью камеры смартфона, далее фотографии отправляются на сервер, где оценивается потребление энергии и питательных веществ.

В России также ведутся подобные разработки: Пустозеров Е. А. и соавторы создали методы автоматической оценки качества пищевых дневников, применяемых для прогнозирования гликемического ответа на прием пищи [36].

ПИЩЕВОЕ ПОВЕДЕНИЕ И ХРОНОПИТАНИЕ

В дополнение к измерению общего потребления пищи и ее состава, ключевыми аспектами индивидуализированного питания являются, например, частота и скорость, с которой мы потребляем продукты в течение дня, время, когда мы обедаем или ужинаем, и наши склонности к незапланированным приемам пищи.

Примером инновационных технологий в этой области является универсальный монитор питания, включающий весы, встроенные в стол [50]. Прибор способен точно определять количество пищи, потребляемой человеком в течение определенного промежутка времени [50]. К сожалению, алгоритмы, изначально задуманные для мониторинга обычного питания, в настоящее время могут использоваться только в лабораторных условиях. Тем не менее, способность универсального монитора питания контролировать различные параметры пищевого поведения, такие как частота приема пищи, размер укуса или соотношение пищи к напиткам, делает этот инструмент потенциально полезным устройством в разработке индивидуализированного питания.

Другим примером является автоматический монитор глотания, который представляет собой носимое устройство, предназначенное для мониторинга пищевого поведения, такого как перекусы, ночной прием пищи или переедание в выходные дни, и позволяющее анализировать пищевое поведение в обычных условиях жизни [51, 52]. В этом приборе используются три различных датчика (для определения движения челюсти, движения руки и акселерометр), которые позволяют получать надежные измерения характеристик пищевого поведения.

Важным аспектом пищевого поведения является его взаимосвязь с циркадной системой, физиологическими внутренними часами, регулирующими различные функции [53, 54]. Супрахиазмальные ядра переднего гипоталамуса в основном синхронизируются по 24-часовому циклу свет/темнота, однако циклы питания/голодания являются основными временными сигналами для периферических тканей. Согласование циклов питания/голодания с метаболическими параметрами, имеющими суточные ритмы, оптимизирует метаболизм. И наоборот, исследования на животных показывают, что кормление в неподходящее время нарушает организацию циркадной системы и тем самым способствует неблагоприятным метаболическим последствиям и развитию хронических заболеваний [55]. Jakubowicz D. и соавторы показали, что смещение

основного количества ежедневно потребляемых калорий с вечера на утро значительно снижало площадь под кривой инсулина и глюкозы в глюкозотолерантном тесте, уровень тестостерона и повышало уровень секс-стероидсвязывающего глобулина у женщин с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) и нормальным весом [56].

Результаты ONTIME, клинического исследования связи между временем приема пищи, генетикой и потерей веса, показали, что носители изменений в локусе PLIN1 демонстрировали более низкую потерю веса в группе обедающих поздно (после 15:00), по сравнению с группой ранних обедов (до 15:00) [57]. Другие пищевые модели поведения, такие как потребность в слишком частых приемах пищи, также связаны с генетикой. Garaulet и соавторы сообщили, что носители изменений в локусе PER2 имели большую вероятность избыточных перекусов, меньшую склонность к планированию питания, страдали от стресса, вызванного диетой и «скучным» питанием [58]. Обзор Jesus Lopez-Minguez и коллег обобщает имеющиеся исследования и подчеркивает актуальность хронопитания, изучения того, как отдельные компоненты пищи взаимодействуют с циркадными часами и как время приема пищи влияет на метаболические процессы [59].

Все эти работы указывают на циркадную изменчивость как фактор, который следует учитывать при разработке персонализированных программ питания, направленных на борьбу с метаболическими нарушениями.

ФИЗИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ И ФОРМИРОВАНИЕ ПРОГРАММЫ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОГО ПИТАНИЯ

В литературе существует консенсус в отношении того, что сидячий образ жизни является одним из основных факторов, способствующих эпидемии кардиометаболических заболеваний [60]. Мониторинг физической активности (ФА) следует рассматривать как центральный фактор при формировании программы индивидуального питания. По мнению Betts J.A. и Gonzalez J.T., «оптимальная диета может быть персонализирована не только для того, что человек делает в настоящее время, но и для того, что он должен сделать» [2]. Однако помимо положительного влияния на снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), диабета 2 типа (СД2), метаболического синдрома, некоторые люди могут получать и негативные результаты, такие как снижение уровня ЛПВП в плазме, повышение систолического артериального давления, инсулина натощак и уровня триглицеридов плазмы (ТГ) [61]. Таким

образом, программы персонализированного питания должны учитывать имеющийся уровень ФА, в том числе использовать для этого индивидуальные схемы ФА. Более того, не только индивидуальные различия в уровне ФА имеют значение при адаптации рекомендаций по питанию, но еще большее значение имеет индивидуальная изменчивость ФА со временем. Недавнее исследование показало актуальность учета ежедневной изменчивости уровней инсулина и глюкозы при оценке индивидуального ответа на стандартизированную программу ФА. Пациенты среднего возраста с абдоминальным ожирением и сидячим образом жизни (N = 171) были случайным образом распределены по четырем группам с разными рекомендациями по ФА (без физических упражнений, в малом количестве/с низкой интенсивностью, в большом количестве/с низкой интенсивностью и в большом количестве/с высокой интенсивностью). Программа ФА заключалась в ходьбе по беговой дорожке пять раз в неделю с необходимой интенсивностью (относительно исходного кардиореспираторного состояния участника) в течение 24 недель. В итоге примерно 80 % участников не улучшили уровни глюкозы и инсулина, независимо от интенсивности ФА [62]. То есть у них изменение уровня инсулина и глюкозы в конце исследования не выходило за пределы повседневной изменчивости (колебаний ото дня ко дню). Интересные результаты были получены при исследованиях интервальных высокоинтенсивных тренировок, где было выяснено, что основной эффект выражался в улучшении общей физической формы, но не состава тела [63], что подчеркивает необходимость более всесторонней оценки метаболических исходов, полученных при ФА. При этом результаты в похожих исследованиях эффектов ФА с использованием других параметров контроля (масса тела, состав тела, окружность талии) были более позитивными и больше соответствовали ожиданиям [64].

Начато изучение потенциальной роли ФА в ранее обнаруженных генетических ассоциациях с ожирением и связанных с этим метаболических нарушениях.

Известно о значительном влиянии на развитие ожирения вариантов в гене FTO [65, 66], однако ФА существенно ослабляет влияние генетической изменчивости в гене FTO на индекс массы тела [67].

В других исследованиях также сообщалось о защитном эффекте ФА от влияния генетических вариантов, связанных с ожирением у женщин в постменопаузе [68]. Результаты Li и соавторов [69] показали, что физически активный образ жизни связан с 40 % снижением генетической предрасположенности к ожирению.

Эти результаты подчеркивают важность надежной оценки ФА для более точной интерпретации ее влияния на связь между диетой и изменениями состояния здоровья. До сих пор датчики движения, такие как акселерометры, рассматривались как золотой стандарт для точных измерений ФА [70, 71]. Тем не менее, эти методы имеют некоторые ограничения для крупных проспективных эпидемиологических исследований [72, 73]. Исследователи должны попытаться их преодолеть, чтобы разработать точные подходы к индивидуализированному питанию, которые объединят понятия расхода энергии и энергетического баланса. В связи с этим при реализации индивидуализированных подходов к питанию следует учитывать диетические привычки, пищевое поведение, генетику и параметры микробиоты кишечника, а также точное метаболическое фенотипирование, измерение расхода энергии, включая расход энергии покоя, термический эффект пищи и ФА, связанную с повседневной деятельностью.

ТОЧНОЕ ФЕНОТИПИРОВАНИЕ

Необходимость точного фенотипирования является важным моментом для понимания индивидуальной изменчивости, наблюдаемой при некоторых патологиях, а также их изменений с течением времени [74]. Сложные заболевания означают сложные фенотипы. Это относится к большинству метаболических нарушений, таких как ожирение, СПКЯ, ССЗ или СД2. Таким образом, разработка новых инструментов или методов, способных стратифицировать и различать фенотипы с точки зрения этиологии, тяжести или основных механизмов, представляет собой проблему и в области индивидуализированного питания. В связи с этим, хотя ожирение и является состоянием, очевидно связанным с повышенным риском СПКЯ, СД2, ССЗ и других метаболических осложнений, некоторая часть людей с избыточной массой тела характеризуется более здоровым профилем метаболического риска, чем тот, которого можно было бы ожидать от их избыточной массы тела [75]. Можно предположить, что индекс массы тела (ИМТ) не до конца отражает фактическое состояние здоровья человека. И наоборот, люди с нормальным ИМТ могут иметь метаболическую дисфункцию, если они имеют избыток висцерального или печеночного жира. Поскольку накопление избыточной висцеральной жировой ткани (ВЖТ) и дисфункция жировой ткани тесно связаны с развитием метаболических осложнений при ожирении [76], было высказано предположение, что комбинированное измерение уровней ТГ плазмы и окруж-

ности талии (ОТ) может представлять собой недорогой и полезный биомаркер, который может применяться как для оценки количества ВЖТ, так и являться потенциальным предиктором риска СД2 и ССЗ [77, 78, 79]. Также был предложен в качестве маркера висцерального ожирения индекс накопления липидов (lipid accumulation product, LAP). Этот индекс, предложенный H.S. Kahn [80], рассчитывается на основании двух переменных: обхвата талии (см) и уровня триглицеридов (ммоль/л), измеренного натощак. Одновременное использование биохимического и антропометрического показателей при расчете индекса LAP позволяет не только оценивать характер распределения жира в организме, но и отражать функциональное состояние жировой ткани. Индекс LAP широко используется в качестве маркера метаболических нарушений (метаболического синдрома, диабета, инсулинорезистентности, неалкогольной жировой болезни печени) и предиктора сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме того, индекс LAP, обладая способностью идентифицировать фенотип ожирения, позволяет проводить условную градацию среди людей с избыточным весом на «метаболически здоровых» и «метаболически больных», а среди лиц с нормальным весом выявлять пациентов с метаболическим ожирением. Во многих исследованиях продемонстрировано, что индекс LAP [81, 82, 83] обладает хорошим диагностическим и прогностическим потенциалом в отношении метаболических и сердечно-сосудистых заболеваний и является более точным маркером кардиометаболического риска, чем общепринятые антропометрические показатели.

Несколько исследований показали, что ВЖТ оказывает более пагубное влияние на метаболическое здоровье, чем подкожная жировая клетчатка (ПЖК) [84, 85]. Однако оценка накопления ВЖТ представляет собой проблему при определении людей с абдоминальным ожирением. Ряд последних исследований показал, что эпигенетические признаки, такие как локусы метилирования ДНК, которые сильно различаются между этими тканями, могут не только отличать ВЖТ от ПЖК, но и определять предрасположенность к изменениям массы тела, развитию инсулинорезистентности и СД2 [86, 87, 88, 89].

Биопсия ВЖТ представляет собой инвазивный метод, и поэтому существует необходимость поиска суррогатных биомаркеров в более доступных тканях, таких как кровь. Недавние исследования также показали, что паттерны метилирования всего генома, полученные из лейкоцитов крови, вполне могут использоваться для определения влияния пищевого вмешательства на эпигенетический профиль в каче-

стве суррогатов тех, которые получены непосредственно из ВЖТ [90]. Исследования, посвященные различиям в метилировании ДНК между теми, кто реагирует и не реагирует на воздействия для снижения веса (низкокалорийные диеты или бариатрическую хирургию) [91, 92], показывают, что эти эпигенетические метки могут использоваться в качестве биомаркеров для выявления лиц, которые могут быть в дальнейшем направлены на персонализированные программы питания для управления избыточным весом и лечения ожирения.

Преимущества глубокого фенотипирования заключаются в предоставлении гораздо более подробной картины конкретной патологии, что позволяет лучше принимать клинические решения, и углублении знаний о механизмах, регулирующих прогрессирование патологии, что улучшает оценку результатов лечения. Таким образом, несмотря на такие ограничения, как высокая стоимость, необходимость большего количества клинических измерений или оценки результатов подготовленными специалистами, точное фенотипирование представляет собой важный инструмент для стратификации заболеваний на подтипы для более эффективного подбора лечения [93, 94].

МЕТАБОЛОМИКА

Вопрос, как метаболизируются питательные вещества и как эти метаболиты способны охарактеризовать реакцию организма на диету, ранее рассматривался во многих исследованиях [95, 96, 97]. Что касается индивидуализированного питания, то метаболомика является краеугольным камнем в понимании реального влияния продуктов на здоровье человека. Идентифицируя биомаркеры пищевого происхождения, ученые могут определить, как разные люди метаболизируют одни и те же продукты и как такие пищевые продукты или их метаболиты могут дополнительно влиять на здоровье в различных повседневных или патологических ситуациях, таких как непереносимость или аллергия. В связи с этим стандартизация референтных значений для метаболитов необходима для их использования в качестве биомаркеров в условиях индивидуализированного питания. Последние достижения в метаболомике дают представление о способах лучшей оценки питания. Например, можно идентифицировать отдельные продукты питания или питательные вещества, такие как рыба, птица и красное мясо [98, 99], цитрусовые [100, 101], крестоцветные (капуста, редис) [102], черника, клубника, малина, ежевика, клюква, черная смородина и виноград [103, 104], яблоки [105], пшеница, подслащенные сахаром на-

питки, яйца и молочные продукты [106, 107, 108], картофель [109]. Дальнейшим шагом в развитии метаболомики является проверка ее способности определять общую картину индивидуального потребления пищи [110]. Для объективного измерения общей диетической структуры были валидированы методы спектроскопического профилирования мочи с использованием протонного ядерного магнитного резонанса (1H-NMR) и масс-спектрометрии [111, 112, 113]. Однако сохраняется и ряд вопросов, которые необходимо решить для использования этих методов не только в научных целях, но и в реальной клинической практике [114].

Метаболомика также успешно применяется при разработке новых методов классификации популяций по метаботипу, который определяет группу лиц со сходными метаболическими профилями и представляет собой основу точного фенотипирования [115]. Одним из преимуществ определения популяции по метаболическому профилю (метаботипингу) является возможность масштабирования точных рекомендаций по питанию на относительно однородные группы населения. Например, поскольку слабое хроническое воспаление является важным фактором развития инсулинорезистентности, становится привлекательным поиск стратегий индивидуализированного питания, ориентированных на снижение процессов воспаления, в том числе и с использованием биологически активных добавок к пище [116, 117, 118].

ПРОФИЛИРОВАНИЕ МИКРОБИОТЫ

Профилирование микробиоты кишечника становится важным компонентом пищевого вмешательства, и влияние конкретных диетических факторов на микробный состав кишечника в настоящее время является предметом многих исследований [119, 120, 121]. Разработка пищевых вмешательств на основе индивидуальных профилей должна быть направлена в том числе и на оптимизацию микробного состава кишечника, как его количества, так и разнообразия [122, 123, 124]. Состав и разнообразие кишечной микробиоты были определены как потенциальные факторы риска развития таких патологических состояний, как онкологические заболевания, метаболический синдром, СД2 и ССЗ [125, 126, 127].

Интересные данные в этом направлении получены в ранее упомянутом исследовании Zeevi D. и соавторов, которые обследовали 800 добровольцев с проведением суточного мониторинга гликемии и сбором дневников питания через специальное приложение для оценки постпрандиального

гликемического ответа, а также собрали у них данные анамнеза, провели ряд биохимических тестов и исследование кишечного микробиома [33]. На основании перечисленных данных авторам удалось разработать алгоритм прогнозирования уровня гликемии в ответ на разные приемы пищи с высокой точностью.

В аналогичном исследовании Berry SE и соавторов, включавшем 1002 здоровых добровольца, индивидуальные факторы, такие как микробиом кишечника, оказали большее влияние (7,1 % дисперсии), чем макронутриенты пищи (3,6 %), на постпрандиальный уровень триглицеридов, но не на постпрандиальную гликемию (6,0 % и 15,4 % соответственно) [128].

Важным аспектом кишечного микробиома является тот факт, что его состав и разнообразие могут модулироваться не только геномом хозяина (исследование на животных) [129], но и в результате взаимодействия диеты и генома хозяина (например, взаимодействия генов и диеты регулируют обилие бифидобактерий) [130, 131, 132]. Другие примеры показывают актуальность кишечной микробиоты для формирования индивидуализированного питания, демонстрируя ее роль в развитии атеросклероза, кальцификации сосудов, хронической болезни почек и сердечно-сосудистых заболеваний [133, 134, 135].

АКТУАЛЬНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МОБИЛЬНЫХ ПРИЛОЖЕНИЙ ДЛЯ ИНДИВИДУАЛИЗИРОВАННОГО ПИТАНИЯ

Поиск методик формирования индивидуализированного питания для коррекции веса, клинических проявлений и неблагоприятного метаболического профиля при ожирении, СД2 и СПКЯ представляет большой научный и практический интерес. Хотя большинство врачей рекомендуют изменение образа жизни [136, 137], женщины с СПКЯ сообщают, что они редко получают конкретные рекомендации по образу жизни [138]. Некоторые пациентки с СПКЯ обращаются к диетологам, советы которых варьируют от стандартных рекомендаций по снижению веса до особых советов по специфическим видам диеты [139, 140]. Тем не менее, недавний опрос показал, что только половина диетологов предоставили пациентам конкретную информацию о типе диеты [137]. Другое исследование также подчеркивает, что женщины с СПКЯ считают данные им рекомендации по питанию недостаточно четкими и адекватными [141]. В связи с этим они начинают искать информацию, как основанную на фактических данных, так и не-

достаточно объективную (книги, мнение знакомых и коллег, информационные ресурсы в сети Интернет) [139, 141]. Не основанные на доказательствах стратегии («альтернативные» стратегии) могут включать в себя неадекватную диету, курение, голодание или употребление слабительных [142, 143], что может привести к недостаточному потреблению нутриентов [144]. Это вызывает особую обеспокоенность при СПКЯ, где оптимизация диеты и физической активности имеет первостепенное значение для улучшения репродуктивного, метаболического и психологического здоровья [145, 146]. В нескольких исследованиях показано, что существующие информационные источники, касающиеся СПКЯ, не содержат сведений высокого качества и не помогают пациенткам с данным заболеванием приобрести навыки для оптимизации образа жизни и профилактики неблагоприятных последствий СПКЯ [138, 147]. В недавнем исследовании, проведенном Boile A. и соавторами, почти все женщины имели смартфоны и были заинтересованы в использовании мобильных приложений для пациентов с СПКЯ. Однако одним из основных препятствий, с которыми они сталкивались, было отсутствие возможности найти приложение, отвечающее их потребностям. Это согласуется с данными других исследований, где женщины сообщают о том, что они хотели бы иметь доступную информацию, но текущие приложения не соответствуют их потребностям [148].

В последнее время, поскольку количество пользователей смартфонов резко увеличивается, многие исследователи пытались внедрить приложения для смартфонов для укрепления здоровья [149, 150, 151, 152]. В результате многие приложения для смартфонов продемонстрировали, по крайней мере, частичную эффективность в содействии успешному снижению веса [153, 154, 155, 156]. Однако из-за ограничений, связанных с дизайном исследования, таких как небольшая выборка и короткий период исследования, существуют расхождения в отношении влияния приложений на снижение веса [153, 155]. Систематические обзоры, в которых изучалась эффективность мобильных приложений для снижения веса, продемонстрировали противоречивые результаты. F. Mateo и соавторы привели данные о значительной потере веса при использовании приложений для мобильного телефона по сравнению с контрольной группой [157], тогда как Semper и коллеги сообщили, что четыре из шести исследований, включенных в анализ, не выявили существенной разницы в снижении веса между группами [158]. Возможно, одной из причин недостаточной эффективности является отсутствие персонализированного подхода к выбору диетических

рекомендаций. Согласно данным недавнего обзора исследований, оценивавших пожелания пользователей мобильных приложений для снижения веса, важным аспектом является персонализация рекомендаций [159].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время уже нет сомнений в том, что внедрять системы индивидуализированного питания необходимо во многих направлениях здравоохранения. Однако осуществимость всей системы индивидуализированного питания будет зависеть от совместных усилий всех заинтересованных сторон. С одной стороны, в то время как специалисты по питанию, как ожидается, начнут внедрять новые методы диагностики и последующего наблюдения, административные органы должны разработать соответствующую политику, обеспечивающую, среди прочего, адекватную защиту личной информации, выдаваемой в результате обширного сбора данных. С другой стороны, значительная часть задачи по переводу индивидуализированного питания в широко применяемую процедуру в практике питания остается на этапе разработки инструментов индивидуализированного питания, недорогих и доступных для населения в целом. Таким образом, как подчеркивается в заявлении о позиции Международного общества нутригенетики/нутригеномики [160], для широкого и плодотворного внедрения этой многообещающей концепции среди населения в целом необходимо учитывать этические и правовые аспекты персонализированного питания, а также окружающую среду и социальные условия, влияющие на потребление пищевых продуктов.

Финансирование / Funding

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение № 075-15-2020-901). / The work was carried out with the financial support of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Agreement No. 075-15-2020-901).

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Ferguson LR, De Caterina R, Görman U, Allayee H, Kohlmeier M, Prasad C, et al. Guide and Position of the

International Society of Nutrigenetics/Nutrigenomics on Personalised Nutrition: Part 1 — Fields of Precision Nutrition. *J Nutrigenet Nutrigenomics*. 2016;9(1):12–27. DOI: 10.1159/000445350. Epub 2016 May 12. PMID: 27169401.

2. Betts J.A., Gonzalez J.T. Personalised nutrition: What makes you so special? *Nutr. Bull.* 2016;41:353–359. DOI: 10.1111/nbu.12238. [CrossRef] [Google Scholar]

3. McMahon G, Taylor AE, Davey Smith G, Munafò MR. Phenotype refinement strengthens the association of AHR and CYP1A1 genotype with caffeine consumption. *PLoS One*. 2014 Jul 30;9(7):e103448. DOI: 10.1371/journal.pone.0103448. PMID: 25075865; PMCID: PMC4116211.

4. Vallée Marcotte B, Cormier H, Guénard F, Rudkowska I, Lemieux S, Couture P, Vohl MC. Novel Genetic Loci Associated with the Plasma Triglyceride Response to an Omega-3 Fatty Acid Supplementation. *J Nutrigenet Nutrigenomics*. 2016;9(1):1–11. DOI: 10.1159/000446024. Epub 2016 May 5. PMID: 27160456.

5. Keene KL, Chen WM, Chen F, Williams SR, Elkhatib SD, Hsu FC, Mychaleckyj JC, Doheny KF, Pugh EW, Ling H, Laurie CC, Gogarten SM, Madden EB, Worrall BB, Sale MM. Genetic Associations with Plasma B12, B6, and Folate Levels in an Ischemic Stroke Population from the Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) Trial. *Front Public Health*. 2014 Aug 6;2:112. DOI: 10.3389/fpubh.2014.00112. PMID: 25147783; PMCID: PMC4123605.

6. Cormier H, Rudkowska I, Paradis AM, Thifault E, Garneau V, Lemieux S, Couture P, Vohl MC. Association between polymorphisms in the fatty acid desaturase gene cluster and the plasma triacylglycerol response to an n-3 PUFA supplementation. *Nutrients*. 2012 Aug;4(8):1026–41. DOI: 10.3390/nu4081026. Epub 2012 Aug 17. PMID: 23016130; PMCID: PMC3448085.

7. Dib MJ, Elliott R, Ahmadi KR. A critical evaluation of results from genome-wide association studies of micronutrient status and their utility in the practice of precision nutrition. *Br J Nutr*. 2019 Jul 28;122(2):121–130. DOI: 10.1017/S0007114519001119. Epub 2019 Jul 31. PMID: 31362796.

8. Ahmadi KR, Andrew T. Opportunism: a panacea for implementation of whole-genome sequencing studies in nutrigenomics research? *Genes Nutr*. 2014 Mar;9(2):387. DOI: 10.1007/s12263-014-0387-5. Epub 2014 Feb 18. PMID: 24535715; PMCID: PMC3968294.

9. Schirru E, Corona V, Usai-Satta P, Scarpa M, Oppia F, Loriga F, Cucca F, De Virgiliis S, Rossino R, Macis MD, Jores RD, Congia M. Genetic testing improves the diagnosis of adult type hypolactasia in the Mediterranean population of Sardinia. *Eur J Clin Nutr*. 2007 Oct;61(10):1220–5. DOI: 10.1038/sj.ejcn.1602638. Epub 2007 Feb 21. PMID: 17311063.

10. Nagy D, Bogácsi-Szabó E, Várkonyi A, Csányi B, Czibula A, Bede O, Tari B, Raskó I. Prevalence of adult-type hypolactasia as diagnosed with genetic and lactose hydrogen breath tests in Hungarians. *Eur J Clin Nutr*. 2009 Jul;63(7):909–12. DOI: 10.1038/ejcn.2008.74. Epub 2009 Jan 21. PMID: 19156157.

11. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA; American College of Gastroenterology. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2013 May;108(5):656–76; quiz 677. DOI: 10.1038/ajg.2013.79. Epub 2013 Apr 23. PMID: 23609613; PMCID: PMC3706994.

12. Ludvigsson JF, Bai JC, Biagi F, Card TR, Ciacci C, Ciclitira PJ, Green PH, Hadjivassiliou M, Holdaway A, van Heel DA, Kaukinen K, Leffler DA, Leonard JN, Lundin KE, McGough N, Davidson M, Murray JA, Swift GL, Walker MM, Zingone F, Sanders DS; BSG Coeliac Disease Guidelines Development Group; British Society of Gastroenterology. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut*. 2014 Aug;63(8):1210–28. DOI: 10.1136/gutjnl-2013-306578. Epub 2014 Jun 10. PMID: 24917550; PMCID: PMC4112432.

13. Lichter-Konecki U, Schlotter M, Trefz FK, Konecki DS. Direct detection of a major mutation responsible for phenylketonuria in the population of the Federal Republic of Germany. *Eur J Pediatr*. 1989 Nov;149(2):120–3. DOI: 10.1007/BF01995861. PMID: 2591403.

14. DiLella AG, Huang WM, Woo SL. Screening for phenylketonuria mutations by DNA amplification with the polymerase chain reaction. *Lancet*. 1988 Mar 5;1(8584):497–9. DOI: 10.1016/s0140-6736(88)91295-0. PMID: 2893918.

15. Yang A, Palmer AA, de Wit H. Genetics of caffeine consumption and responses to caffeine. *Psychopharmacology (Berl)*. 2010 Aug;211(3):245–57. DOI: 10.1007/s00213-010-1900-1. Epub 2010 Jun 9. PMID: 20532872; PMCID: PMC4242593.

16. Coffee and Caffeine Genetics Consortium, Cornelis MC, Byrne EM, Esko T, Nalls MA, Ganna A, Paynter N, et al. Genome-wide meta-analysis identifies six novel loci associated with habitual coffee consumption. *Mol Psychiatry*. 2015 May;20(5):647–656. DOI: 10.1038/mp.2014.107. Epub 2014 Oct 7. PMID: 25288136; PMCID: PMC4388784.

17. Cornelis MC, Kacprowski T, Menni C, Gustafsson S, Pivn E, Adamski J, et al. Genome-wide association study of caffeine metabolites provides new insights to caffeine metabolism and dietary caffeine-consumption behavior. *Hum Mol Genet*. 2016 Dec 15;25(24):5472–5482. DOI: 10.1093/hmg/ddw334. PMID: 27702941.

18. Lai CQ, Smith CE, Parnell LD, Lee YC, Corella D, Hopkins P, et al. Epigenomics and metabolomics reveal the mechanism of the APOA2-saturated fat intake

interaction affecting obesity. *Am J Clin Nutr.* 2018 Jul 1;108(1):188–200. DOI: 10.1093/ajcn/nqy081. PMID: 29901700; PMCID: PMC6454512.

19. Corella D, Peloso G, Arnett DK, Demissie S, Cupples LA, Tucker K, Lai CQ, Parnell LD, Coltell O, Lee YC, Ordovas JM. APOA2, dietary fat, and body mass index: replication of a gene-diet interaction in 3 independent populations. *Arch Intern Med.* 2009 Nov 9;169(20):1897–906. DOI: 10.1001/archinternmed.2009.343. PMID: 19901143; PMCID: PMC2874956.

20. Poch E, González D, Giner V, Bragulat E, Coca A, de La Sierra A. Molecular basis of salt sensitivity in human hypertension. Evaluation of renin-angiotensin-aldosterone system gene polymorphisms. *Hypertension.* 2001 Nov;38(5):1204–9. DOI: 10.1161/hy1101.099479. PMID: 11711524.

21. Paillard F, Chansel D, Brand E, Benetos A, Thomas F, Czekalski S, Ardaillou R, Soubrier F. Genotype-phenotype relationships for the renin-angiotensin-aldosterone system in a normal population. *Hypertension.* 1999 Sep;34(3):423–9. DOI: 10.1161/01.hyp.34.3.423. PMID: 10489388.

22. Goni L, Cuervo M, Milagro FI, Martínez JA. A genetic risk tool for obesity predisposition assessment and personalized nutrition implementation based on macronutrient intake. *Genes Nutr.* 2015 Jan;10(1):445. DOI: 10.1007/s12263-014-0445-z. Epub 2014 Nov 28. PMID: 25430627; PMCID: PMC4246034.

23. Rukh G, Sonestedt E, Melander O, Hedblad B, Wirfält E, Ericson U, Orho-Melander M. Genetic susceptibility to obesity and diet intakes: association and interaction analyses in the Malmö Diet and Cancer Study. *Genes Nutr.* 2013 Nov;8(6):535–47. DOI: 10.1007/s12263-013-0352-8. Epub 2013 Jul 17. PMID: 23861046; PMCID: PMC3824829.

24. Brunkwall L, Chen Y, Hindy G, Rukh G, Ericson U, Barroso I, Johansson I, Franks PW, Orho-Melander M, Renström F. Sugar-sweetened beverage consumption and genetic predisposition to obesity in 2 Swedish cohorts. *Am J Clin Nutr.* 2016 Sep;104(3):809–15. DOI: 10.3945/ajcn.115.126052. Epub 2016 Jul 27. PMID: 27465381; PMCID: PMC4997292.

25. Qi Q, Chu AY, Kang JH, Jensen MK, Curhan GC, Pasquale LR, Ridker PM, Hunter DJ, Willett WC, Rimm EB, Chasman DI, Hu FB, Qi L. Sugar-sweetened beverages and genetic risk of obesity. *N Engl J Med.* 2012 Oct 11;367(15):1387–96. DOI: 10.1056/NEJMoa1203039. Epub 2012 Sep 21. PMID: 22998338; PMCID: PMC3518794.

26. Qi Q, Chu AY, Kang JH, Huang J, Rose LM, Jensen MK, Liang L, Curhan GC, Pasquale LR, Wiggs JL, De Vivo I, Chan AT, Choi HK, Tamimi RM, Ridker PM, Hunter DJ, Willett WC, Rimm EB, Chasman DI, Hu FB, Qi L. Fried food consumption, genetic risk, and body mass

index: gene-diet interaction analysis in three US cohort studies. *BMJ.* 2014 Mar 19;348:g1610. DOI: 10.1136/bmj.g1610. PMID: 24646652; PMCID: PMC3959253.

27. Chmurzynska A, Młodzik MA. Genetics of fat intake in the determination of body mass. *Nutr Res Rev.* 2017 Jun;30(1):106–117. DOI: 10.1017/S0954422417000014. Epub 2017 Mar 15. PMID: 28294082.

28. Casas-Agustench P, Arnett DK, Smith CE, Lai CQ, Parnell LD, Borecki IB, Frazier-Wood AC, Allison M, Chen YD, Taylor KD, Rich SS, Rotter JI, Lee YC, Ordovas JM. Saturated fat intake modulates the association between an obesity genetic risk score and body mass index in two US populations. *J Acad Nutr Diet.* 2014 Dec;114(12):1954–66. DOI: 10.1016/j.jand.2014.03.014. Epub 2014 May 1. PMID: 24794412; PMCID: PMC4214897.

29. Allison DB, Bassaganya-Riera J, Burlingame B, Brown AW, le Coutre J, Dickson SL, van Eden W, Garssen J, Hontecillas R, Khoo CS, Knorr D, Kussmann M, Magistretti PJ, Mehta T, Meule A, Rychlik M, Vögele C. Goals in Nutrition Science 2015–2020. *Front Nutr.* 2015 Sep 8;2:26. DOI: 10.3389/fnut.2015.00026. PMID: 26442272; PMCID: PMC4563164.

30. Corella D, Coltell O, Mattingley G, Sorlí JV, Ordovas JM. Utilizing nutritional genomics to tailor diets for the prevention of cardiovascular disease: a guide for upcoming studies and implementations. *Expert Rev Mol Diagn.* 2017 May;17(5):495–513. DOI: 10.1080/14737159.2017.1311208. Epub 2017 Apr 3. PMID: 28337931.

31. O'Sullivan A, Henrick B, Dixon B, Barile D, Zivkovic A, Smilowitz J, Lemay D, Martin W, German JB, Schaefer SE. 21st century toolkit for optimizing population health through precision nutrition. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2018;58(17):3004–3015. DOI: 10.1080/10408398.2017.1348335. Epub 2017 Aug 22. PMID: 28678528; PMCID: PMC6309929.

32. Ohlhorst SD, Russell R, Bier D, Klurfeld DM, Li Z, Mein JR, Milner J, Ross AC, Stover P, Konopka E. Nutrition research to affect food and a healthy lifespan. *Adv Nutr.* 2013 Sep 1;4(5):579–84. DOI: 10.3945/an.113.004176. Erratum in: *Adv Nutr.* 2014 Sep;5(5):587. PMID: 24038264; PMCID: PMC3771157.

33. Zeevi D, Korem T, Zmora N, Israeli D, Rothschild D, Weinberger A, Ben-Yacov O, Lador D, Avnit-Sagi T, Lotan-Pompan M, Suez J, Mahdi JA, Matot E, Malka G, Kosower N, Rein M, Zilberman-Schapira G, Dohnalová L, Pevsner-Fischer M, Bikovsky R, Halpern Z, Elinav E, Segal E. Personalized Nutrition by Prediction of Glycemic Responses. *Cell.* 2015 Nov 19;163(5):1079–1094. DOI: 10.1016/j.cell.2015.11.001. PMID: 26590418.

34. Mendes-Soares H, Raveh-Sadka T, Azulay S, Ben-Shlomo Y, Cohen Y, Ofek T, Stevens J, Bachrach D, Kashyap P, Segal L, Nelson H. Model of personalized postprandial glycemic response to food developed for

an Israeli cohort predicts responses in Midwestern American individuals. *Am J Clin Nutr.* 2019 Jul 1;110(1):63–75. DOI: 10.1093/ajcn/nqz028. Erratum in: *Am J Clin Nutr.* 2019 Sep 1;110(3):783. PMID: 31095300; PMCID: PMC6599737.

35. E. A. Pustozarov et al., “Machine Learning Approach for Postprandial Blood Glucose Prediction in Gestational Diabetes Mellitus,” in *IEEE Access*, vol. 8, pp. 219308–219321, 2020, DOI: 10.1109/ACCESS.2020.3042483.

36. Pustozarov E, Tkachuk A, Vasukova E, Dronova A, Shilova E, Anopova A, Piven F, Pervunina T, Vasilieva E, Grineva E, Popova P. The Role of Glycemic Index and Glycemic Load in the Development of Real-Time Postprandial Glycemic Response Prediction Models for Patients With Gestational Diabetes. *Nutrients.* 2020 Jan 23;12(2):302. DOI: 10.3390/nu12020302. PMID: 31979294; PMCID: PMC7071209.

37. Pustozarov E, Popova P, Tkachuk A, Bolotko Y, Yuldashev Z, Grineva E. Development and Evaluation of a Mobile Personalized Blood Glucose Prediction System for Patients With Gestational Diabetes Mellitus. *JMIR Mhealth Uhealth.* 2018 Jan 9;6(1):e6. DOI: 10.2196/mhealth.9236. PMID: 29317385; PMCID: PMC5780619.

38. Satija A, Stampfer MJ, Rimm EB, Willett W, Hu FB. Perspective: Are Large, Simple Trials the Solution for Nutrition Research? *Adv Nutr.* 2018 Jul 1;9(4):378–387. DOI: 10.1093/advances/nmy030. PMID: 30032229; PMCID: PMC6054238.

39. Mostafavi H, Harpak A, Agarwal I, Conley D, Pritchard JK, Przeworski M. Variable prediction accuracy of polygenic scores within an ancestry group. *Elife.* 2020 Jan 30;9:e48376. DOI: 10.7554/eLife.48376. PMID: 31999256; PMCID: PMC7067566.

40. Hébert JR, Frongillo EA, Adams SA, Turner-McGrievy GM, Hurley TG, Miller DR, Ockene IS. Perspective: Randomized Controlled Trials Are Not a Panacea for Diet-Related Research. *Adv Nutr.* 2016 May 16;7(3):423–32. DOI: 10.3945/an.115.011023. PMID: 27184269; PMCID: PMC4863268.

41. Huang TT, Roberts SB, Howarth NC, McCrory MA. Effect of screening out implausible energy intake reports on relationships between diet and BMI. *Obes Res.* 2005 Jul;13(7):1205–17. DOI: 10.1038/oby.2005.143. PMID: 16076990.

42. Papadaki A, Johnson L, Toumpakari Z, England C, Rai M, Toms S, Penfold C, Zazpe I, Martínez-González MA, Feder G. Validation of the English Version of the 14-Item Mediterranean Diet Adherence Screener of the PREDIMED Study, in People at High Cardiovascular Risk in the UK. *Nutrients.* 2018 Jan 28;10(2):138. DOI: 10.3390/nu10020138. PMID: 29382082; PMCID: PMC5852714.

43. Hebestreit K, Yahiaoui-Doktor M, Engel C, Vetter W, Siniatchkin M, Erickson N, Halle M, Kiechle

M, Bischoff SC. Validation of the German version of the Mediterranean Diet Adherence Screener (MEDAS) questionnaire. *BMC Cancer.* 2017 May 18;17(1):341. DOI: 10.1186/s12885-017-3337-y. PMID: 28521737; PMCID: PMC5437541.

44. Pavičić Žeželj S, Kendel Jovanović G, Dragaš Zubalj N, Mićović V, Sesar Ž. Associations between Adherence to the Mediterranean Diet and Lifestyle Assessed with the MEDLIFE Index among the Working Population. *Int J Environ Res Public Health.* 2018 Sep 27;15(10):2126. DOI: 10.3390/ijerph15102126. PMID: 30261698; PMCID: PMC6210311.

45. Martínez-González MA, Fernández-Jarne E, Serrano-Martínez M, Wright M, Gomez-Gracia E. Development of a short dietary intake questionnaire for the quantitative estimation of adherence to a cardioprotective Mediterranean diet. *Eur J Clin Nutr.* 2004 Nov;58(11):1550–2. DOI: 10.1038/sj.ejcn.1602004. PMID: 15162136.

46. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, Gómez-Gracia E, Ruiz-Gutiérrez V, Fiol M, Lapetra J, Lamuela-Raventós RM, Serra-Majem L, Pintó X, Basora J, Muñoz MA, Sorlí JV, Martínez JA, Fitó M, Gea A, Hernán MA, Martínez-González MA; PREDIMED Study Investigators. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *N Engl J Med.* 2018 Jun 21;378(25):e34. DOI: 10.1056/NEJMoa1800389. Epub 2018 Jun 13. PMID: 29897866.

47. Martínez-González MA, García-Arellano A, Toledo E, Salas-Salvadó J, Buil-Cosiales P, Corella D, Covas MI, Schröder H, Arós F, Gómez-Gracia E, Fiol M, Ruiz-Gutiérrez V, Lapetra J, Lamuela-Raventós RM, Serra-Majem L, Pintó X, Muñoz MA, Wärnberg J, Ros E, Estruch R; PREDIMED Study Investigators. A 14-item Mediterranean diet assessment tool and obesity indexes among high-risk subjects: the PREDIMED trial. *PLoS One.* 2012;7(8):e43134. DOI: 10.1371/journal.pone.0043134. Epub 2012 Aug 14. PMID: 22905215; PMCID: PMC3419206.

48. Sotos-Prieto M, Santos-Beneit G, Bodega P, Pocock S, Mattei J, Peñalvo JL. VALIDATION OF A QUESTIONNAIRE TO MEASURE OVERALL MEDITERRANEAN LIFESTYLE HABITS FOR RESEARCH APPLICATION: THE MEDITERRANEAN LIFESTYLE INDEX (MEDLIFE). *Nutr Hosp.* 2015 Sep 1;32(3):1153–63. DOI: 10.3305/nh.2015.32.3.9387. PMID: 26319833.

49. Martin CK, Correa JB, Han H, Allen HR, Rood JC, Champagne CM, Gunturk BK, Bray GA. Validity of the Remote Food Photography Method (RFPM) for estimating energy and nutrient intake in near real-time. *Obesity (Silver Spring).* 2012 Apr;20(4):891–9. DOI: 10.1038/oby.2011.344. Epub 2011 Dec 1. PMID: 22134199; PMCID: PMC3975169.

50. Dovey TM, Clark-Carter D, Boyland EJ, Halford JC. A guide to analysing Universal Eating Monitor data: assessing the impact of different analysis techniques. *Physiol Behav.* 2009 Jan 8;96(1):78–84. DOI: 10.1016/j.physbeh.2008.08.016. Epub 2008 Aug 28. PMID: 18796309.
51. Sazonov E, Schuckers S, Lopez-Meyer P, Makeyev O, Sazonova N, Melanson EL, Neuman M. Non-invasive monitoring of chewing and swallowing for objective quantification of ingestive behavior. *Physiol Meas.* 2008 May;29(5):525–41. DOI: 10.1088/0967-3334/29/5/001. Epub 2008 Apr 22. PMID: 18427161; PMCID: PMC2582220.
52. Fontana JM, Farooq M, Sazonov E. Automatic ingestion monitor: a novel wearable device for monitoring of ingestive behavior. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2014 Jun;61(6):1772–9. DOI: 10.1109/TBME.2014.2306773. PMID: 24845288; PMCID: PMC4161033.
53. Potter GD, Cade JE, Grant PJ, Hardie LJ. Nutrition and the circadian system. *Br J Nutr.* 2016 Aug;116(3):434–42. DOI: 10.1017/S0007114516002117. Epub 2016 May 25. PMID: 27221157; PMCID: PMC4930144.
54. Wehrens SMT, Christou S, Isherwood C, Middleton B, Gibbs MA, Archer SN, Skene DJ, Johnston JD. Meal Timing Regulates the Human Circadian System. *Curr Biol.* 2017 Jun 19;27(12):1768–1775.e3. DOI: 10.1016/j.cub.2017.04.059. Epub 2017 Jun 1. PMID: 28578930; PMCID: PMC5483233.
55. Mistlberger RE, Antle MC. Entrainment of circadian clocks in mammals by arousal and food. *Essays Biochem.* 2011 Jun 30;49(1):119–36. DOI: 10.1042/bse0490119. PMID: 21819388.
56. Jakubowicz D, Barnea M, Wainstein J, Froy O. Effects of caloric intake timing on insulin resistance and hyperandrogenism in lean women with polycystic ovary syndrome. *Clin Sci (Lond).* 2013 Nov;125(9):423–32. DOI: 10.1042/CS20130071. PMID: 23688334.
57. Garaulet M, Vera B, Bonnet-Rubio G, Gómez-Abellán P, Lee YC, Ordovás JM. Lunch eating predicts weight-loss effectiveness in carriers of the common allele at PERILIPIN1: the ONTIME (Obesity, Nutrigenetics, Timing, Mediterranean) study. *Am J Clin Nutr.* 2016 Oct;104(4):1160–1166. DOI: 10.3945/ajcn.116.134528. Epub 2016 Sep 14. PMID: 27629052.
58. Garaulet M, Corbalán-Tutau MD, Madrid JA, Baraza JC, Parnell LD, Lee YC, Ordovás JM. PERIOD2 variants are associated with abdominal obesity, psycho-behavioral factors, and attrition in the dietary treatment of obesity. *J Am Diet Assoc.* 2010 Jun;110(6):917–21. DOI: 10.1016/j.jada.2010.03.017. Erratum in: *J Am Diet Assoc.* 2011 Apr;111(4):626. PMID: 20497782; PMCID: PMC4428932.
59. Lopez-Minguez J, Gómez-Abellán P, Garaulet M. Timing of Breakfast, Lunch, and Dinner. Effects on Obesity and Metabolic Risk. *Nutrients.* 2019 Nov 1;11(11):2624. DOI: 10.3390/nu11112624. PMID: 31684003; PMCID: PMC6893547.
60. Sequi-Dominguez I, Alvarez-Bueno C, Martinez-Vizcaino V, Fernandez-Rodriguez R, Del Saz Lara A, Cavero-Redondo I. Effectiveness of Mobile Health Interventions Promoting Physical Activity and Lifestyle Interventions to Reduce Cardiovascular Risk Among Individuals With Metabolic Syndrome: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Med Internet Res.* 2020 Aug 31;22(8):e17790. DOI: 10.2196/17790. PMID: 32865503; PMCID: PMC7490678.
61. Bouchard C, Blair SN, Church TS, Earnest CP, Hagberg JM, Häkkinen K, Jenkins NT, Karavirta L, Kraus WE, Leon AS, Rao DC, Sarzynski MA, Skinner JS, Slentz CA, Rankinen T. Adverse metabolic response to regular exercise: is it a rare or common occurrence? *PLoS One.* 2012;7(5):e37887. DOI: 10.1371/journal.pone.0037887. Epub 2012 May 30. PMID: 22666405; PMCID: PMC3364277.
62. de Lannoy L, Clarke J, Stotz PJ, Ross R. Effects of intensity and amount of exercise on measures of insulin and glucose: Analysis of inter-individual variability. *PLoS One.* 2017 May 11;12(5):e0177095. DOI: 10.1371/journal.pone.0177095. PMID: 28493912; PMCID: PMC5426643.
63. Sultana RN, Sabag A, Keating SE, Johnson NA. The Effect of Low-Volume High-Intensity Interval Training on Body Composition and Cardiorespiratory Fitness: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Med.* 2019 Nov;49(11):1687–1721. DOI: 10.1007/s40279-019-01167-w. PMID: 31401727.
64. Slentz CA, Duscha BD, Johnson JL, Ketchum K, Aiken LB, Samsa GP, Houmard JA, Bales CW, Kraus WE. Effects of the amount of exercise on body weight, body composition, and measures of central obesity: STRRIDE—a randomized controlled study. *Arch Intern Med.* 2004 Jan 12;164(1):31–9. DOI: 10.1001/archinte.164.1.31. PMID: 14718319.
65. Scuteri A, Sanna S, Chen WM, Uda M, Albai G, Strait J, Najjar S, Nagaraja R, Orrú M, Usala G, Dei M, Lai S, Maschio A, Busonero F, Mulas A, Ehret GB, Fink AA, Weder AB, Cooper RS, Galan P, Chakravarti A, Schlessinger D, Cao A, Lakatta E, Abecasis GR. Genome-wide association scan shows genetic variants in the FTO gene are associated with obesity-related traits. *PLoS Genet.* 2007 Jul;3(7):e115. DOI: 10.1371/journal.pgen.0030115. PMID: 17658951; PMCID: PMC1934391.
66. Loos RJ, Yeo GS. The bigger picture of FTO: the first GWAS-identified obesity gene. *Nat Rev Endocrinol.* 2014 Jan;10(1):51–61. DOI: 10.1038/nrendo.2013.227. Epub 2013 Nov 19. PMID: 24247219; PMCID: PMC4188449.

67. Celis-Morales C, Marsaux CF, Livingstone KM, Navas-Carretero S, San-Cristobal R, O'donovan CB, et al. Physical activity attenuates the effect of the FTO genotype on obesity traits in European adults: The Food4Me study. *Obesity* (Silver Spring). 2016 Apr;24(4):962–9. DOI: 10.1002/oby.21422. Epub 2016 Feb 27. PMID: 26921105.
68. Ochs-Balcom HM, Preus L, Nie J, Wactawski-Wende J, Agyemang L, Neuhouwer ML, Tinker L, Zheng C, Kazlauskaitė R, Qi L, Sucheston-Campbell LE. Physical activity modifies genetic susceptibility to obesity in postmenopausal women. *Menopause*. 2018 Oct;25(10):1131–1137. DOI: 10.1097/GME.0000000000001134. PMID: 29762199; PMCID: PMC6136965.
69. Li S, Zhao JH, Luan J, Ekelund U, Luben RN, Khaw KT, Wareham NJ, Loos RJ. Physical activity attenuates the genetic predisposition to obesity in 20,000 men and women from EPIC-Norfolk prospective population study. *PLoS Med*. 2010 Aug 31;7(8):e1000332. DOI: 10.1371/journal.pmed.1000332. PMID: 20824172; PMCID: PMC2930873.
70. Tudor-Locke C, Hart TL, Washington TL. Expected values for pedometer-determined physical activity in older populations. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2009 Aug 25;6:59. DOI: 10.1186/1479-5868-6-59. Erratum in: *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2009 Oct 09;6:65. PMID: 19706192; PMCID: PMC3224895.
71. Tudor-Locke C, Giles-Corti B, Knuiman M, McCormack G. Tracking of pedometer-determined physical activity in adults who relocate: results from RESIDE. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2008 Aug 7;5:39. DOI: 10.1186/1479-5868-5-39. PMID: 18687137; PMCID: PMC2527334.
72. Colley RC, Butler G, Garriguet D, Prince SA, Roberts KC. Comparison of self-reported and accelerometer-measured physical activity in Canadian adults. *Health Rep*. 2018 Dec 19;29(12):3–15. PMID: 30566204.
73. Skender S, Ose J, Chang-Claude J, Paskow M, Brühmann B, Siegel EM, Steindorf K, Ulrich CM. Accelerometry and physical activity questionnaires — a systematic review. *BMC Public Health*. 2016 Jun 16;16:515. DOI: 10.1186/s12889-016-3172-0. PMID: 27306667; PMCID: PMC4910242.
74. Robinson PN. Deep phenotyping for precision medicine. *Hum Mutat*. 2012 May;33(5):777–80. DOI: 10.1002/humu.22080. PMID: 22504886.
75. Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. Are metabolically healthy overweight and obesity benign conditions?: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2013 Dec 3;159(11):758–69. DOI: 10.7326/0003-4819-159-11-201312030-00008. PMID: 24297192.
76. Neeland IJ, Ross R, Després JP, Matsuzawa Y, Yamashita S, Shai I, Seidell J, Magni P, Santos RD, Arsenault B, Cuevas A, Hu FB, Griffin B, Zambon A, Barter P, Fruchart JC, Eckel RH; International Atherosclerosis Society; International Chair on Cardiometabolic Risk Working Group on Visceral Obesity. Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019 Sep;7(9):715–725. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30084-1. Epub 2019 Jul 10. PMID: 31301983.
77. Miñambres I, Sánchez-Hernández J, Cuixart G, Sánchez-Pinto A, Sarroca J, Pérez A. Characterization of the hypertriglyceridemic waist phenotype in patients with type2 diabetes mellitus in Spain: An epidemiological study. *Rev Clin Esp*. 2020 Jul 23:S0014-2565(20)30207-1. English, Spanish. DOI: 10.1016/j.rce.2020.06.013. Epub ahead of print. PMID: 32921435.
78. Ren Y, Zhang M, Zhao J, Wang C, Luo X, Zhang J, Zhu T, Li X, Yin L, Pang C, Feng T, Wang B, Zhang L, Li L, Yang X, Zhang H, Hu D. Association of the hypertriglyceridemic waist phenotype and type 2 diabetes mellitus among adults in China. *J Diabetes Investig*. 2016 Sep;7(5):689-94. DOI: 10.1111/jdi.12489. Epub 2016 Mar 7. PMID: 27181875; PMCID: PMC5009130.
79. Borges LD, Comini LO, de Oliveira LC, Dias HH, Ferreira ES, Batistelli CRS, da Costa GD, Moreira TR, da Silva RG, Cotta RMM. Hypertriglyceridemic waist phenotype and associated factors in individuals with arterial hypertension and/or diabetes mellitus. *J Nutr Sci*. 2021 Sep 14;10:e74. DOI: 10.1017/jns.2021.71. PMID: 34589206; PMCID: PMC8453452.
80. Kahn HS. The “lipid accumulation product” performs better than the body mass index for recognizing cardiovascular risk: a population-based comparison. *BMC Cardiovasc Disord*. 2005 Sep 8;5:26. DOI: 10.1186/1471-2261-5-26. Erratum in: *BMC Cardiovasc Disord*. 2006;6:5. PMID: 16150143; PMCID: PMC1236917.
81. Xu M, Huang M, Qiang D, Gu J, Li Y, Pan Y, Yao X, Xu W, Tao Y, Zhou Y, Ma H. Hypertriglyceridemic Waist Phenotype and Lipid Accumulation Product: Two Comprehensive Obese Indicators of Waist Circumference and Triglyceride to Predict Type 2 Diabetes Mellitus in Chinese Population. *J Diabetes Res*. 2020 Dec 2;2020:9157430. DOI: 10.1155/2020/9157430. PMID: 33344653; PMCID: PMC7725575.
82. Ayundini G, Astrella C, Tahapary D, Soewondo P. A Systematic Review on the Association between Lipid Accumulation Product Index and Type 2 Diabetes Mellitus. *J ASEAN Fed Endocr Soc*. 2019;34(1):16–20. DOI: 10.15605/jafes.034.01.04. Epub 2019 May 28. PMID: 33442132; PMCID: PMC7784243.
83. Wang H, Chen Y, Sun G, Jia P, Qian H, Sun Y. Validity of cardiometabolic index, lipid accumulation product, and body adiposity index in predicting

the risk of hypertension in Chinese population. *Postgrad Med.* 2018 Apr;130(3):325–333. DOI: 10.1080/00325481.2018.1444901. Epub 2018 Mar 1. PMID: 29478365.

84. Tchernof A, Després JP. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiol Rev.* 2013 Jan;93(1):359–404. DOI: 10.1152/physrev.00033.2011. PMID: 23303913.

85. Lynes MD, Tseng YH. Deciphering adipose tissue heterogeneity. *Ann N Y Acad Sci.* 2018 Jan;1411(1):5–20. DOI: 10.1111/nyas.13398. Epub 2017 Aug 1. PMID: 28763833; PMCID: PMC5788721.

86. Walaszczyk E, Luijten M, Spijkerman AMW, Bonder MJ, Lutgers HL, Snieder H, Wolffenbuttel BHR, van Vliet-Ostaptchouk JV. DNA methylation markers associated with type 2 diabetes, fasting glucose and HbA_{1c} levels: a systematic review and replication in a case-control sample of the Lifelines study. *Diabetologia.* 2018 Feb;61(2):354–368. DOI: 10.1007/s00125-017-4497-7. Epub 2017 Nov 21. PMID: 29164275; PMCID: PMC6448925.

87. Macartney-Coxson D, Benton MC, Blick R, Stubbs RS, Hagan RD, Langston MA. Genome-wide DNA methylation analysis reveals loci that distinguish different types of adipose tissue in obese individuals. *Clin Epigenetics.* 2017 May 3;9:48. DOI: 10.1186/s13148-017-0344-4. PMID: 28473875; PMCID: PMC5415776.

88. Muka T, Nano J, Voortman T, Braun KVE, Ligthart S, Stranges S, Bramer WM, Troup J, Chowdhury R, Dehghan A, Franco OH. The role of global and regional DNA methylation and histone modifications in glycemic traits and type 2 diabetes: A systematic review. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2016 Jul;26(7):553–566. DOI: 10.1016/j.numecd.2016.04.002. Epub 2016 Apr 14. PMID: 27146363.

89. Samblas M, Milagro FI, Martínez A. DNA methylation markers in obesity, metabolic syndrome, and weight loss. *Epigenetics.* 2019 May;14(5):421–444. DOI: 10.1080/15592294.2019.1595297. Epub 2019 Mar 27. PMID: 30915894; PMCID: PMC6557553.

90. Rönn T, Volkov P, Gillberg L, Kokosar M, Perfilyev A, Jacobsen AL, Jørgensen SW, Brøns C, Jansson PA, Eriksson KF, Pedersen O, Hansen T, Groop L, Stener-Victorin E, Vaag A, Nilsson E, Ling C. Impact of age, BMI and HbA_{1c} levels on the genome-wide DNA methylation and mRNA expression patterns in human adipose tissue and identification of epigenetic biomarkers in blood. *Hum Mol Genet.* 2015 Jul 1;24(13):3792–813. DOI: 10.1093/hmg/ddv124. Epub 2015 Apr 10. PMID: 25861810.

91. Aronica L, Levine AJ, Brennan K, Mi J, Gardner C, Haile RW, Hitchins MP. A systematic review of studies of DNA methylation in the context of a weight loss intervention. *Epigenomics.* 2017 May;9(5):769–787. DOI: 10.2217/epi-2016-0182. PMID: 28517981.

92. Nicoletti CF, Nonino CB, de Oliveira BA, Pinhel MA, Mansego ML, Milagro FI, Zulet MA, Martinez JA. DNA Methylation and Hydroxymethylation Levels in Relation to Two Weight Loss Strategies: Energy-Restricted Diet or Bariatric Surgery. *Obes Surg.* 2016 Mar;26(3):603–11. DOI: 10.1007/s11695-015-1802-8. PMID: 26198618.

93. Lanktree MB, Hassell RG, Lahiry P, Hegele RA. Phenomics: expanding the role of clinical evaluation in genomic studies. *J Investig Med.* 2010 Jun;58(5):700–6. DOI: 10.231/JIM.0b013e3181d844f7. PMID: 20216460.

94. Delude CM. Deep phenotyping: The details of disease. *Nature.* 2015 Nov 5;527(7576):S14–5. DOI: 10.1038/527S14a. PMID: 26536218.

95. González-Peña D, Brennan L. Recent Advances in the Application of Metabolomics for Nutrition and Health. *Annu Rev Food Sci Technol.* 2019 Mar 25;10:479–519. DOI: 10.1146/annurev-food-032818-121715. PMID: 30908946.

96. Brennan L, Hu FB. Metabolomics-Based Dietary Biomarkers in Nutritional Epidemiology-Current Status and Future Opportunities. *Mol Nutr Food Res.* 2019 Jan;63(1):e1701064. DOI: 10.1002/mnfr.201701064. Epub 2018 May 28. PMID: 29688616.

97. Guasch-Ferré M, Bhupathiraju SN, Hu FB. Use of Metabolomics in Improving Assessment of Dietary Intake. *Clin Chem.* 2018 Jan;64(1):82–98. DOI: 10.1373/clinchem.2017.272344. Epub 2017 Oct 16. PMID: 29038146; PMCID: PMC5975233.

98. Cheung W, Keski-Rahkonen P, Assi N, Ferrari P, Freisling H, Rinaldi S, Slimani N, Zamora-Ros R, Rundle M, Frost G, Gibbons H, Carr E, Brennan L, Cross AJ, Pala V, Panico S, Sacerdote C, Palli D, Tumino R, Kühn T, Kaaks R, Boeing H, Floegel A, Mancini F, Boutron-Ruault MC, Baglietto L, Trichopoulou A, Naska A, Orfanos P, Scalbert A. A metabolomic study of biomarkers of meat and fish intake. *Am J Clin Nutr.* 2017 Mar;105(3):600–608. DOI: 10.3945/ajcn.116.146639. Epub 2017 Jan 25. PMID: 28122782.

99. Yeum KJ, Orioli M, Regazzoni L, Carini M, Rasmussen H, Russell RM, Aldini G. Profiling histidine dipeptides in plasma and urine after ingesting beef, chicken or chicken broth in humans. *Amino Acids.* 2010 Mar;38(3):847–58. DOI: 10.1007/s00726-009-0291-2. Epub 2009 Apr 19. PMID: 19381778.

100. Heinzmann SS, Brown IJ, Chan Q, Bictash M, Dumas ME, Kochhar S, Stamler J, Holmes E, Elliott P, Nicholson JK. Metabolic profiling strategy for discovery of nutritional biomarkers: proline betaine as a marker of citrus consumption. *Am J Clin Nutr.* 2010 Aug;92(2):436–43. DOI: 10.3945/ajcn.2010.29672. Epub 2010 Jun 23. PMID: 20573794; PMCID: PMC2904656.

101. Lloyd AJ, Beckmann M, Favé G, Mathers JC, Draper J. Proline betaine and its biotransformation products in fasting urine samples are potential biomarkers of habitual citrus fruit consumption.

- Br J Nutr. 2011 Sep;106(6):812–24. DOI: 10.1017/S0007114511001164. Epub 2011 May 9. PMID: 21736852.
102. Edmands WM, Beckonert OP, Stella C, Campbell A, Lake BG, Lindon JC, Holmes E, Gooderham NJ. Identification of human urinary biomarkers of cruciferous vegetable consumption by metabonomic profiling. *J Proteome Res.* 2011 Oct 7;10(10):4513–21. DOI: 10.1021/pr200326k. Epub 2011 Aug 31. PMID: 21770373.
103. González-Barrio R, Borges G, Mullen W, Crozier A. Bioavailability of anthocyanins and ellagitannins following consumption of raspberries by healthy humans and subjects with an ileostomy. *J Agric Food Chem.* 2010 Apr 14;58(7):3933–9. DOI: 10.1021/jf100315d. PMID: 20218618.
104. Ulaszewska M, Garcia-Aloy M, Vázquez-Manjarrez N, Soria-Flórida MT, Llorach R, Mattivi F, Manach C. Food intake biomarkers for berries and grapes. *Genes Nutr.* 2020 Sep 23;15(1):17. DOI: 10.1186/s12263-020-00675-z. PMID: 32967625; PMCID: PMC7509942.
105. Ulaszewska MM, Koutsos A, Trošt K, Stanstrup J, Garcia-Aloy M, Scholz M, Fava F, Natella F, Scaccini C, Vrhovsek U, Tuohy K, Lovegrove J, Mattivi F. Two apples a day modulate human microbiome co-metabolic processing of polyphenols, tyrosine and tryptophan. *Eur J Nutr.* 2020 Dec;59(8):3691–3714. DOI: 10.1007/s00394-020-02201-8. Epub 2020 Feb 26. PMID: 32103319.
106. Noh H, Freisling H, Assi N, Zamora-Ros R, Achaintre D, Affret A, Mancini F, Boutron-Ruault MC, Flögel A, Boeing H, Kühn T, Schübel R, Trichopoulou A, Naska A, Kritikou M, Palli D, Pala V, Tumino R, Ricceri F, Santucci de Magistris M, Cross A, Slimani N, Scalbert A, Ferrari P. Identification of Urinary Polyphenol Metabolite Patterns Associated with Polyphenol-Rich Food Intake in Adults from Four European Countries. *Nutrients.* 2017 Jul 25;9(8):796. DOI: 10.3390/nu9080796. PMID: 28757581; PMCID: PMC5579590.
107. Mürger LH, Garcia-Aloy M, Vázquez-Fresno R, Gille D, Rosana ARR, Passerini A, Soria-Flórida MT, Pimentel G, Sajed T, Wishart DS, Andres Lacueva C, Vergères G, Praticò G. Biomarker of food intake for assessing the consumption of dairy and egg products. *Genes Nutr.* 2018 Sep 29;13:26. DOI: 10.1186/s12263-018-0615-5. PMID: 30279743; PMCID: PMC6162878.
108. Muli S, Goerdten J, Oluwagbemigun K, Floegel A, Schmid M, Nöthlings U. A Systematic Review of Metabolomic Biomarkers for the Intake of Sugar-Sweetened and Low-Calorie Sweetened Beverages. *Metabolites.* 2021 Aug 19;11(8):546. DOI: 10.3390/metabo11080546. PMID: 34436487; PMCID: PMC8401376.
109. Beckmann M, Lloyd AJ, Wilson T, Torres DPM, Goios ACL, Willis ND, Lyons L, Phillips H, Mathers JC, Nash RJ, Sharp H, Draper J. Calystegines are Potential Urine Biomarkers for Dietary Exposure to Potato Products. *Mol Nutr Food Res.* 2020 Oct;64(20):e2000515. DOI: 10.1002/mnfr.202000515. Epub 2020 Sep 29. PMID: 32918337.
110. Playdon MC, Moore SC, Derkach A, Reedy J, Subar AF, Sampson JN, Albanes D, Gu F, Kontto J, Lassale C, Liao LM, Männistö S, Mondul AM, Weinstein SJ, Irwin ML, Mayne ST, Stolzenberg-Solomon R. Identifying biomarkers of dietary patterns by using metabolomics. *Am J Clin Nutr.* 2017 Feb;105(2):450–465. DOI: 10.3945/ajcn.116.144501. Epub 2016 Dec 28. PMID: 28031192; PMCID: PMC5267308.
111. Garcia-Perez I, Posma JM, Gibson R, Chambers ES, Hansen TH, Vestergaard H, Hansen T, Beckmann M, Pedersen O, Elliott P, Stamler J, Nicholson JK, Draper J, Mathers JC, Holmes E, Frost G. Objective assessment of dietary patterns by use of metabolic phenotyping: a randomised, controlled, crossover trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017 Mar;5(3):184–195. DOI: 10.1016/S2213-8587(16)30419-3. Epub 2017 Jan 13. PMID: 28089709; PMCID: PMC5357736.
112. Wilson T, Garcia-Perez I, Posma JM, Lloyd AJ, Chambers ES, Tailliant K, Zubair H, Beckmann M, Mathers JC, Holmes E, Frost G, Draper J. Spot and Cumulative Urine Samples Are Suitable Replacements for 24-Hour Urine Collections for Objective Measures of Dietary Exposure in Adults Using Metabolite Biomarkers. *J Nutr.* 2019 Oct 1;149(10):1692–1700. DOI: 10.1093/jn/nxz138. PMID: 31240300.
113. Gowda GA, Djukovic D. Overview of mass spectrometry-based metabolomics: opportunities and challenges. *Methods Mol Biol.* 2014;1198:3–12. DOI: 10.1007/978-1-4939-1258-2_1. PMID: 25270919; PMCID: PMC4336784.
114. Beckmann M, Wilson T, Lloyd AJ, Torres D, Goios A, Willis ND, Lyons L, Phillips H, Mathers JC, Draper J. Challenges Associated With the Design and Deployment of Food Intake Urine Biomarker Technology for Assessment of Habitual Diet in Free-Living Individuals and Populations-A Perspective. *Front Nutr.* 2020 Nov 25;7:602515. DOI: 10.3389/fnut.2020.602515. PMID: 33344495; PMCID: PMC7745244.
115. Hillesheim E, Ryan MF, Gibney E, Roche HM, Brennan L. Optimisation of a metabotype approach to deliver targeted dietary advice. *Nutr Metab (Lond).* 2020 Sep 29;17:82. DOI: 10.1186/s12986-020-00499-z. PMID: 33005208; PMCID: PMC7523294.
116. Allam-Ndoul B, Guénard F, Garneau V, Cormier H, Barbier O, Pérusse L, Vohl MC. Association between Metabolite Profiles, Metabolic Syndrome and Obesity Status. *Nutrients.* 2016 May 27;8(6):324. DOI: 10.3390/nu8060324. PMID: 27240400; PMCID: PMC4924165.
117. Jamilian M, Hashemi Dizaji S, Bahmani F, Taghizadeh M, Memarzadeh MR, Karamali M, Akbari M, Asemi Z. A Randomized Controlled Clinical Trial Investigating the Effects of Omega-3 Fatty Acids and Vitamin E Co-Supplementation on Biomarkers of Oxidative Stress, Inflammation and Pregnancy

Outcomes in Gestational Diabetes. *Can J Diabetes*. 2017 Apr;41(2):143–149. DOI: 10.1016/j.jcjd.2016.09.004. Epub 2016 Nov 21. PMID: 27881297.

118. Mansournia MA, Ostadmohammadi V, Doosti-Irani A, Ghayour-Mobarhan M, Ferns G, Akbari H, Ghaderi A, Talari HR, Asemi Z. The Effects of Vitamin D Supplementation on Biomarkers of Inflammation and Oxidative Stress in Diabetic Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Horm Metab Res*. 2018 Jun;50(6):429–440. DOI: 10.1055/a-0630-1303. Epub 2018 Jun 8. PMID: 29883970.

119. Rinninella E, Cintoni M, Raoul P, Lopetuso LR, Scaldaferri F, Pulcini G, Miggiano GAD, Gasbarrini A, Mele MC. Food Components and Dietary Habits: Keys for a Healthy Gut Microbiota Composition. *Nutrients*. 2019 Oct 7;11(10):2393. DOI: 10.3390/nu1102393. PMID: 31591348; PMCID: PMC6835969.

120. Ojo O, Feng QQ, Ojo OO, Wang XH. The Role of Dietary Fibre in Modulating Gut Microbiota Dysbiosis in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Nutrients*. 2020 Oct 23;12(11):3239. DOI: 10.3390/nu12113239. PMID: 33113929; PMCID: PMC7690692.

121. Stanislawski MA, Dabelea D, Lange LA, Wagner BD, Lozupone CA. Gut microbiota phenotypes of obesity. *NPJ Biofilms Microbiomes*. 2019 Jul 1;5(1):18. DOI: 10.1038/s41522-019-0091-8. PMID: 31285833; PMCID: PMC6603011.

122. Vandeputte D. Personalized Nutrition Through The Gut Microbiota: Current Insights And Future Perspectives. *Nutr Rev*. 2020 Dec 1;78(12 Suppl 2):66–74. DOI: 10.1093/nutrit/nuaa098. PMID: 33259623.

123. Mills S, Stanton C, Lane JA, Smith GJ, Ross RP. Precision Nutrition and the Microbiome, Part I: Current State of the Science. *Nutrients*. 2019 Apr 24;11(4):923. DOI: 10.3390/nu11040923. PMID: 31022973; PMCID: PMC6520976.

124. Mills S, Lane JA, Smith GJ, Grimaldi KA, Ross RP, Stanton C. Precision Nutrition and the Microbiome Part II: Potential Opportunities and Pathways to Commercialisation. *Nutrients*. 2019 Jun 27;11(7):1468. DOI: 10.3390/nu11071468. PMID: 31252674; PMCID: PMC6683087.

125. Dabke K, Hendrick G, Devkota S. The gut microbiome and metabolic syndrome. *J Clin Invest*. 2019 Oct 1;129(10):4050–4057. DOI: 10.1172/JCI129194. PMID: 31573550; PMCID: PMC6763239.

126. Muñoz-Garach A, Diaz-Perdigones C, Tinahones FJ. Gut microbiota and type 2 diabetes mellitus. *Endocrinol Nutr*. 2016 Dec;63(10):560–568. English, Spanish. DOI: 10.1016/j.endonu.2016.07.008. Epub 2016 Sep 12. Erratum in: *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2017 Nov;64(9):514. PMID: 27633134.

127. Singh RK, Chang HW, Yan D, Lee KM, Ucmak D, Wong K, Abrouk M, Farahnik B, Nakamura M, Zhu TH, Bhutani T, Liao W. Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *J Transl Med*. 2017 Apr 8;15(1):73. DOI: 10.1186/s12967-017-1175-y. PMID: 28388917; PMCID: PMC5385025.

128. Berry SE, Valdes AM, Drew DA et al., 'Human postprandial responses to food and potential for precision nutrition, *Nature Med.*, 2020 vol. 26, no. 6, pp. 964–973, DOI: 10.1038/s41591-020-0934-0.

129. Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, Cheng J, Duncan AE, Kau AL, Griffin NW, Lombard V, Henrissat B, Bain JR, Muehlbauer MJ, Ilkayeva O, Semenkovich CF, Funai K, Hayashi DK, Lyle BJ, Martini MC, Ursell LK, Clemente JC, Van Treuren W, Walters WA, Knight R, Newgard CB, Heath AC, Gordon JL. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. *Science*. 2013 Sep 6;341(6150):1241214. DOI: 10.1126/science.1241214. PMID: 24009397; PMCID: PMC3829625.

130. Bonder MJ, Kurilshikov A, Tigchelaar EF, Mujagic Z, Imhann F, Vila AV, Deelen P, Vatanen T, Schirmer M, Smeekens SP, Zhernakova DV, Jankipersadsing SA, Jaeger M, Oosting M, Cenit MC, Masclee AA, Swertz MA, Li Y, Kumar V, Joosten L, Harmsen H, Weersma RK, Franke L, Hofker MH, Xavier RJ, Jonkers D, Netea MG, Wijmenga C, Fu J, Zhernakova A. The effect of host genetics on the gut microbiome. *Nat Genet*. 2016 Nov;48(11):1407–1412. DOI: 10.1038/ng.3663. Epub 2016 Oct 3. PMID: 27694959.

131. Kurilshikov A, Medina-Gomez C, Bacigalupe R, Radjabzadeh D, Wang J, Demirkan A, et al. Large-scale association analyses identify host factors influencing human gut microbiome composition. *Nat Genet*. 2021 Feb;53(2):156–165. DOI: 10.1038/s41588-020-00763-1. Epub 2021 Jan 18. PMID: 33462485.

132. Wang J, Kurilshikov A, Radjabzadeh D, Turpin W, Croitoru K, Bonder MJ, Jackson MA, Medina-Gomez C, Frost F, Homuth G, Rühlemann M, Hughes D, Kim HN; MiBioGen Consortium Initiative, Spector TD, Bell JT, Steves CJ, Timpson N, Franke A, Wijmenga C, Meyer K, Kacprowski T, Franke L, Paterson AD, Raes J, Kraaij R, Zhernakova A. Meta-analysis of human genome-microbiome association studies: the MiBioGen consortium initiative. *Microbiome*. 2018 Jun 8;6(1):101. DOI: 10.1186/s40168-018-0479-3. PMID: 29880062; PMCID: PMC5992867.

133. Koeth RA, Wang Z, Levison BS, Buffa JA, Org E, Sheehy BT, Britt EB, Fu X, Wu Y, Li L, Smith JD, DiDonato JA, Chen J, Li H, Wu GD, Lewis JD, Warrier M, Brown JM, Krauss RM, Tang WH, Bushman FD, Lusis AJ, Hazen SL. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat Med*. 2013 May;19(5):576–85. DOI: 10.1038/nm.3145. Epub 2013 Apr 7. PMID: 23563705; PMCID: PMC3650111.

134. Cretoiu D, Ionescu RF, Enache RM, Cretoiu SM, Voinea SC. Gut Microbiome, Functional Food, Atherosclerosis, and Vascular Calcifications-Is There a Missing Link? *Microorganisms*. 2021 Sep 9;9(9):1913. DOI: 10.3390/microorganisms9091913. PMID: 34576810; PMCID: PMC8472650.
135. Castillo-Rodriguez E, Fernandez-Prado R, Esteras R, Perez-Gomez MV, Gracia-Iguacel C, Fernandez-Fernandez B, Kanbay M, Tejedor A, Lazaro A, Ruiz-Ortega M, Gonzalez-Parra E, Sanz AB, Ortiz A, Sanchez-Niño MD. Impact of Altered Intestinal Microbiota on Chronic Kidney Disease Progression. *Toxins (Basel)*. 2018 Jul 19;10(7):300. DOI: 10.3390/toxins10070300. PMID: 30029499; PMCID: PMC6070989.
135. Cussons AJ, Stuckey BG, Walsh JP, Burke V, Norman RJ. Polycystic ovarian syndrome: marked differences between endocrinologists and gynaecologists in diagnosis and management. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005 Mar;62(3):289–95. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2004.02208.x. PMID: 15730409.
137. Sharma A, Walker DM, Atiomo W. National survey on management of weight reduction in PCOS women in the United Kingdom. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2010 Oct;152(2):181–5. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2010.07.015. Epub 2010 Aug 2. PMID: 20674135.
138. Gibson-Helm ME, Lucas IM, Boyle JA, Teede HJ. Women's experiences of polycystic ovary syndrome diagnosis. *Fam Pract*. 2014 Oct;31(5):545–9. DOI: 10.1093/fampra/cmu028. Epub 2014 Jun 12. PMID: 24925927.
139. Jeanes YM, Barr S, Smith K, Hart KH. Dietary management of women with polycystic ovary syndrome in the United Kingdom: the role of dietitians. *J Hum Nutr Diet*. 2009 Dec;22(6):551–8. DOI: 10.1111/j.1365-277X.2009.00988.x. PMID: 19735349.
140. Moran LJ, Lombard C, Noakes M. Is there a need for Clinical Practice Guidelines for the dietary treatment of women with polycystic ovary syndrome? *Nutr Diet* 2009;66:249–251.
141. Humphreys L, Costarelli V. Implementation of dietary and general lifestyle advice among women with polycystic ovarian syndrome. *J R Soc Promot Health*. 2008 Jul;128(4):190–5. DOI: 10.1177/1466424008092230. PMID: 18678115.
142. Timperio A, Cameron-Smith D, Burns C, Crawford D. The public's response to the obesity epidemic in Australia: weight concerns and weight control practices of men and women. *Public Health Nutr*. 2000 Dec;3(4):417–24. DOI: 10.1017/s1368980000000483. PMID: 11135796.
143. Hayes S, Napolitano MA. Examination of weight control practices in a non-clinical sample of college women. *Eat Weight Disord*. 2012 Sep;17(3):e157–63. DOI: 10.1007/BF03325342. PMID: 23086250.
144. Neumark-Sztainer D, Rock CL, Thornquist MD, Cheskin LJ, Neuhaus ML, Barnett MJ. Weight-control behaviors among adults and adolescents: associations with dietary intake. *Prev Med*. 2000 May;30(5):381–91. DOI: 10.1006/pmed.2000.0653. PMID: 10845747.
145. Lim SS, Hutchison SK, Van Ryswyk E, Norman RJ, Teede HJ, Moran LJ. Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Mar 28;3(3):CD007506. DOI: 10.1002/14651858.CD007506.pub4. PMID: 30921477; PMCID: PMC6438659.
146. Kite C, Lahart IM, Afzal I, Broom DR, Randeva H, Kyrou I, Brown JE. Exercise, or exercise and diet for the management of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 2019 Feb 12;8(1):51. DOI: 10.1186/s13643-019-0962-3. PMID: 30755271; PMCID: PMC6371542.
147. Freis A, Freundl-Schütt T, Wallwiener LM, Baur S, Strowitzki T, Freundl G, Frank-Herrmann P. Plausibility of Menstrual Cycle Apps Claiming to Support Conception. *Front Public Health*. 2018 Apr 3;6:98. DOI: 10.3389/fpubh.2018.00098. PMID: 29666788; PMCID: PMC5891577.
148. Newbold T. What do patients and carers need in health apps-but are not getting? Vol. 2018: PatientView; 2015.
149. de Jongh T, Gurol-Urganci I, Vodopivec-Jamsek V, Car J, Atun R. Mobile phone messaging for facilitating self-management of long-term illnesses. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Dec 12;12(12):CD007459. DOI: 10.1002/14651858.CD007459.pub2. PMID: 23235644; PMCID: PMC6486189.
150. Beratarrechea A, Lee AG, Willner JM, Jahangir E, Ciapponi A, Rubinstein A. The impact of mobile health interventions on chronic disease outcomes in developing countries: a systematic review. *Telemed J E Health*. 2014 Jan;20(1):75–82. DOI: 10.1089/tmj.2012.0328. Epub 2013 Nov 8. PMID: 24205809; PMCID: PMC3880111.
151. Kim YJ, Rhee SY, Byun JK, Park SY, Hong SM, Chin SO, Chon S, Oh S, Woo JT, Kim SW, Kim YS. A Smartphone Application Significantly Improved Diabetes Self-Care Activities with High User Satisfaction. *Diabetes Metab J*. 2015 Jun;39(3):207–17. DOI: 10.4093/dmj.2015.39.3.207. Epub 2015 Apr 22. PMID: 26124991; PMCID: PMC4483606.
152. Klasnja P, Pratt W. Healthcare in the pocket: mapping the space of mobile-phone health interventions. *J Biomed Inform*. 2012 Feb;45(1):184–98. DOI: 10.1016/j.jbi.2011.08.017. Epub 2011 Sep 9. PMID: 21925288; PMCID: PMC3272165.
153. Allen JK, Stephens J, Dennison Himmelfarb CR, Stewart KJ, Hauck S. Randomized controlled pilot study testing use of smartphone technology for obesity treatment. *J Obes*. 2013;2013:151597. DOI: 10.1155/2013/151597. Epub 2013 Dec 10. PMID: 24392223; PMCID: PMC3872411.

154. Spring B, Duncan JM, Janke EA, Kozak AT, McFadden HG, DeMott A, Pictor A, Epstein LH, Siddique J, Pellegrini CA, Buscemi J, Hedeker D. Integrating technology into standard weight loss treatment: a randomized controlled trial. *JAMA Intern Med.* 2013 Jan 28;173(2):105–11. DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.1221. PMID: 23229890; PMCID: PMC3684245.

155. Laing BY, Mangione CM, Tseng CH, Leng M, Vaisberg E, Mahida M, Bholat M, Glazier E, Morisky DE, Bell DS. Effectiveness of a smartphone application for weight loss compared with usual care in overweight primary care patients: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2014 Nov 18;161(10 Suppl):S5-12. DOI: 10.7326/M13-3005. PMID: 25402403; PMCID: PMC4422872.

156. Hebden L, Cook A, van der Ploeg HP, King L, Bauman A, Allman-Farinelli M. A mobile health intervention for weight management among young adults: a pilot randomised controlled trial. *J Hum Nutr Diet.* 2014 Aug;27(4):322–32. DOI: 10.1111/jhn.12155. Epub 2013 Aug 29. PMID: 23992038.

157. Flores Mateo G, Granado-Font E, Ferré-Grau C, Montaña-Carreras X. Mobile Phone Apps to Promote Weight Loss and Increase Physical Activity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Med Internet Res.* 2015 Nov 10;17(11):e253. DOI: 10.2196/jmir.4836. PMID: 26554314; PMCID: PMC4704965.

158. Semper HM, Povey R, Clark-Carter D. A systematic review of the effectiveness of smartphone applications that encourage dietary self-regulatory strategies for weight loss in overweight and obese adults. *Obes Rev.* 2016 Sep;17(9):895–906. DOI: 10.1111/obr.12428. Epub 2016 May 18. PMID: 27192162.

159. Lyzwinski LN, Caffery LJ, Bambling M, Edirippulige S. Consumer perspectives on mHealth for weight loss: a review of qualitative studies. *J Telemed Telecare.* 2018 May;24(4):290-302. DOI: 10.1177/1357633X17692722. Epub 2017 Feb 9. PMID: 28181859.

160. Kohlmeier M, De Caterina R, Ferguson LR, Görman U, Allayee H, Prasad C, Kang JX, Nicoletti CF, Martinez JA. Guide and Position of the International Society of Nutrigenetics/Nutrigenomics on Personalized Nutrition: Part 2 — Ethics, Challenges and Endeavors of Precision Nutrition. *J Nutrigenet Nutrigenomics.* 2016;9(1):28–46. DOI: 10.1159/000446347. Epub 2016 Jun 11. PMID: 27286972.

Информация об авторах:

Напольский Илья Николаевич, ординатор 2-го года по специальности «эндокринология» в Институте медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Попова Полина Викторовна, к.м.н., заведующий НИЛ метаболических заболеваний и микробиоты НИО генетических рисков и персонифицированной профилактики НЦМУ «Центр персонализированной медицины», заведующий НИЛ эндокринных заболеваний у беременных ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Napolskiy Ilya N., resident in endocrinology at the Institute for Medical Education, Almazov National Medical Research Centre;

Popova Polina V., MD, PhD, Head of Research Laboratory of Metabolic Diseases and Microbiota, Research Department of Genetic Risks and Personalized Prevention, WCRC for Personalized Medicine, Head of Research Laboratory of Endocrine Diseases in Pregnancy, Almazov National Medical Research Centre.

ISSN 2782-3806
 ISSN 2782-3814 (Online)
 УДК 616-005.6

РИСКИ ТРОМБОЗОВ: ГЕНОТИП И ФЕНОТИП ФАКТОРА V СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ

Сироткина О. В.^{1, 2, 3}, Улитина А. С.³, Колегова М. В.¹,
 Цикаленко Е. А.⁴, Масленников А. Б.⁴, Вавилова Т. 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 Федеральное государственное бюджетное учреждение «Петербургский институт ядерной физики имени Б. П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», Санкт-Петербург, Гатчина, Россия

³ 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

⁴ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области «Городская клиническая больница № 1», Новосибирск, Россия

Контактная информация:

Сироткина Ольга Васильевна,
 ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
 Минздрава России,
 ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
 Россия, 197341.
 Email: olga_sirotkina@mail.ru

Статья поступила в редакцию 07.12.2021
 и принята к печати 24.12.2021.

РЕЗЮМЕ

Обзор посвящен одному из важнейших компонентов плазменного гемостаза — фактору V свертывания крови. Рассмотрено строение данного белка и кодирующего его гена *F5*, его роль в системе гемостаза, взаимодействие с другими факторами свертывания и естественным антикоагулянтом протеином C. Особое внимание уделено генетическим дефектам *F5*, которые определяют как геморрагические осложнения, так и наследственную склонность к повышенному тромбообразованию. Среди последних подробно описана лейденская мутация фактора V свертывания крови (FV Leiden), которая является наследственной тромбофилией и рассматривается как фактор риска развития венозных тромбоэмболических осложнений.

Ключевые слова: венозные тромбоэмболические осложнения, наследственная тромбофилия, фактор V свертывания крови, FV Leiden, *F5*.

Для цитирования: Сироткина О.В., Улитина А.С., Колегова М.В., Цикаленко Е.А., Масленников А.Б., Вавилова Т.В. Риски тромбозов: генотип и фенотип фактора V свертывания крови. Российский журнал персонализированной медицины. 2022;2(1):35-42. DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-1-35-42.

RISKS OF THROMBOSIS: GENOTYPE AND PHENOTYPE OF BLOOD COAGULATION FACTOR V

Sirotkina O. V.^{1, 2, 3}, Ulitina A. S.³, Kolegova M. V.¹, Tsykalenko E. A.⁴, Maslennikov A. B.⁴, Vavilova T. V.¹

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

² Petersburg Nuclear Physics Institute named by B.P. Konstantinov of National Research Centre "Kurchatov Institute", St. Petersburg, Gatchina, Russia

³ Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

⁴ City Clinical Hospital № 1, Novosibirsk, Russia

Corresponding author:

Sirotkina Olga V.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str. 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: olga_sirotkina@mail.ru

Received 07 December 2021; accepted
24 December 2021.

ABSTRACT

The review is devoted to the key component of plasma hemostasis — blood coagulation factor V. The structure of this protein and the *F5* gene encoding it, its role in the hemostasis system, interaction with other coagulation factors and the natural anticulant protein C are considered. Particular attention is paid to the genetic defects of *F5*, which determine both hemorrhagic complications and a hereditary tendency to increased thrombus formation. Among the latter, the Leiden mutation of coagulation factor V (FV Leiden), which is hereditary thrombophilia and is considered as a risk factor for the development of venous thromboembolic complications, is described in detail.

Key words: blood coagulation factor V, FV Leiden, *F5*, hereditary thrombophilia, venous thromboembolic complications.

For citation: Sirotkina OV, Ulitina AS, Kolegova MV, Tsykalenko EA, Maslennikov AB, Vavilova TV. Risks of thrombosis: genotype and phenotype of blood coagulation factor V. Russian Journal for Personalized Medicine. 2022;2(1):35-42. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-1-35-42.

а у пациентов с ишемическим инсультом (ИИ) — 3,4 % [17, 18, 19]. Тем не менее, у пациентов мужского пола с ИМ, развившимся в возрасте до 45 лет, риск ИМ возрастал почти в 10 раз при сочетании FV Leiden с курением или нарушениями липидного обмена, тогда как само по себе курение и нарушения обмена липидов повышали риск ИМ у молодых мужчин в 5 и 2,5 раза соответственно [17]. Такое сочетание FV Leiden и курения известно [20, 21], и определение генетических факторов риска логично укладывается в концепцию персонализированной и предиктивной медицины, когда выявленные генетические варианты позволяют мотивировать пациента на изменение образа жизни и отказ от вредных привычек. Интересна работа Baranovskaya S. и коллег (1998), которые показали накопление FV Leiden у пациентов с ИМ в возрасте старше 65 лет [22]. Согласно их данным, средний возраст пациентов с ИМ — носителей FV Leiden

составил 72 года, частота FV Leiden в группе с ИМ до 65 лет — 0,3 %, а в группе старше 65 лет — 3,8 %.

В настоящее время не вызывает сомнений значимость FV Leiden в развитии венозных тромбоэмболических осложнений [23], в то время как данные о вкладе FV Leiden в патогенез артериального тромбоза остаются противоречивыми. В целом FV Leiden не ассоциирована с развитием острого коронарного синдрома, инфаркта миокарда или ишемического инсульта [21, 24–28].

Мы систематизировали данные по частоте FV Leiden у пациентов с различными тромбоэмболическими осложнениями, которые наблюдались в отдельных медицинских учреждениях Санкт-Петербурга и Новосибирска с 1998 года по 2021 год [29]. Частота FV Leiden в Санкт-Петербурге и Ленинградской области составила: лица без тромбоэмболических и сердечно-сосудистых эпизодов в анамнезе — 2,8 %; пациенты с ТГВ/ТЭЛА —

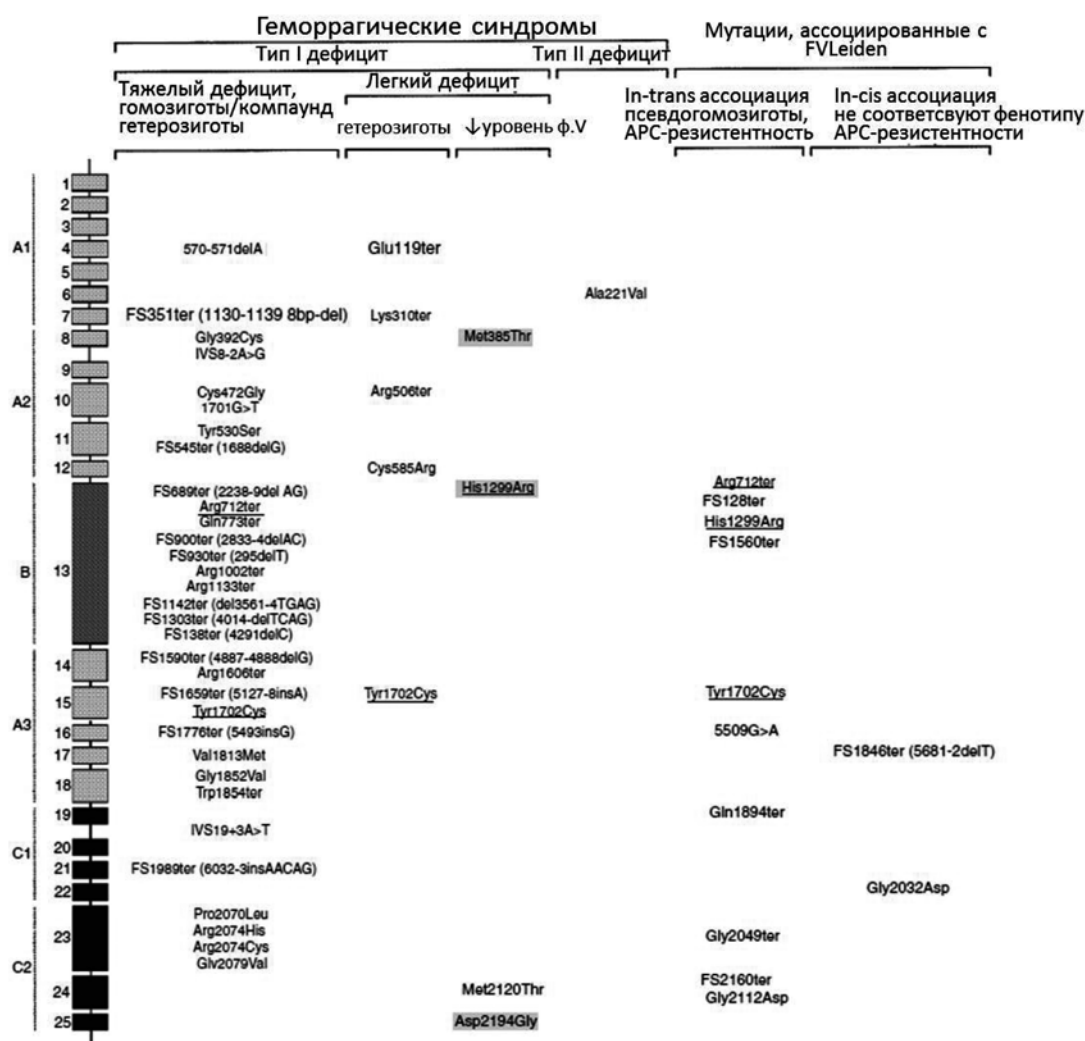


Рис. 3. Генетические дефекты F5, приводящие к дефициту фактора V [3] (с модификациями)

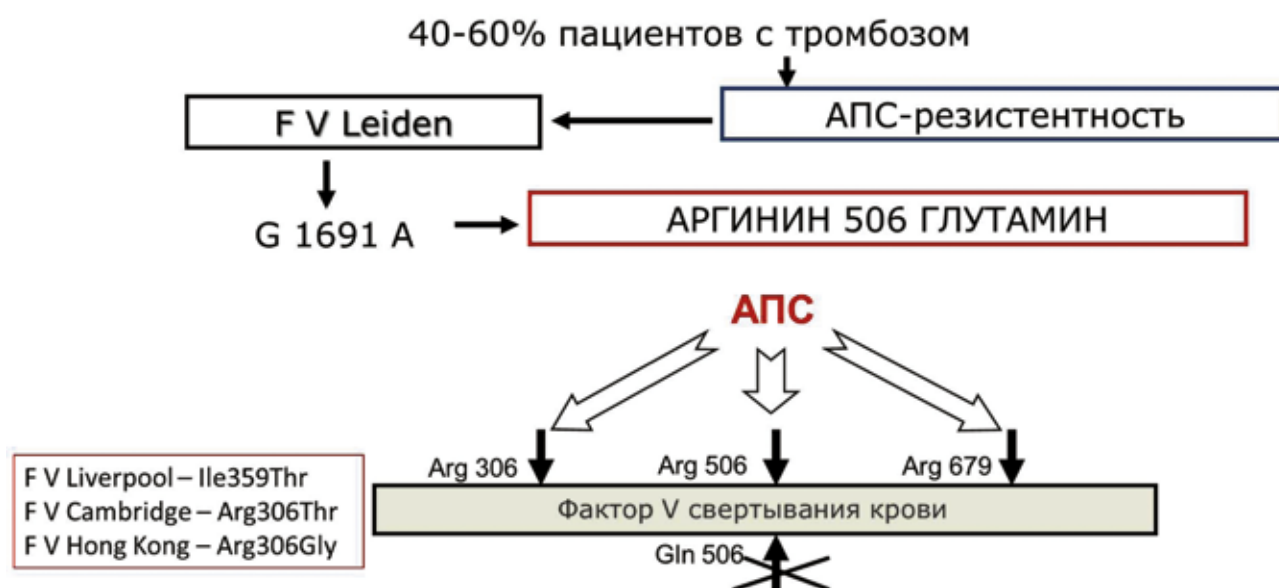


Рис. 4. Лейденская мутация фактора V свертывания крови

13,0 %; пациенты с ИМ — 4,9 %; пациенты с ИИ — 3,4 %. В Новосибирске частота FV Leiden у обследованных пациентов в целом была аналогичной: пациенты с ТГВ — 12,9 %; пациенты с варикозной болезнью — 6,9 %; супружеские пары, в которых у женщин в анамнезе имелось две и более замерших беременности или же два и более самопроизвольных прерывания беременности в сроке до 24 недель — 5,8 %; женщины с тромбозом на фоне приема гормональных препаратов — 18,2 %; пациенты с ИИ в возрасте до 30 лет — 15,8 %; пациенты с ИМ — 4,1 %. Следует обратить внимание на высокую частоту FV Leiden у пациентов, перенесших ишемический инсульт в молодом возрасте, а также у женщин с тромбоэмболическими осложнениями, развивающимися на фоне приема гормональных препаратов.

Ассоциация между высоким риском тромбозов и FV Leiden у женщин, принимающих комбинированные оральные контрацептивы (КОК) и менопаузальную гормональную терапию (МГТ), описана многими исследователями [30, 31]. Позиция Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в отношении высокой значимости FV Leiden у женщин, принимающих КОК, была отмечена в публикации 2019 года и заключается в необходимости дальнейших исследований FV Leiden у женщин репродуктивного возраста для оценки риска развития венозных тромбоэмболических осложнений на фоне приема гормональных препаратов [32].

Также большое внимание уделяется исследованиям влияния FV Leiden на риск развития тромбоэмболических осложнений у беременных и ос-

ложнений беременности. Результаты мета-анализа, включающего в себя 36 исследований, показали, что наследственная тромбофилия, в том числе FV Leiden, увеличивает риск развития тромбозов у беременных, особенно высокий риск у гомозиготных носителей FV Leiden [33]. Но в отношении развития осложнений беременности однозначного мнения нет. Большое когортное исследование, проведенное в 2014 году и включающее в себя более 7000 женщин репродуктивного возраста, не выявило различий в частоте осложнений беременности у женщин с наследственной тромбофилией — наличием FV Leiden или G20210A F2, и без таковой [34]. Коллеги из Барнаула в своих работах подчеркивают, что клиническая реализация FV Leiden (GA генотип) в виде тромбоэмболических и гестационных осложнений обусловлена степенью выраженности фенотипических проявлений, то есть выраженностью АПС-резистентности, и наличием сопутствующей патологии [35, 36]. Предполагается, что именно АПС-резистентность у женщин с FV Leiden может выступать прогностическим маркером развития преэклампсии и задержки роста плода.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Признавая значимость FV Leiden в патогенезе венозных тромбоэмболических осложнений, современные клинические рекомендации не включают генетическое тестирование в перечень обязательного лабораторного обследования в рутинных случаях. Тем не менее, при высокой степени риска, в случае тяжелых непровоцированных тромбозов,

отягощенном семейном анамнезе, при определении причин потери беременности, генетическое тестирование на FV Leiden следует применить при условии, что результаты теста будут прогностически ценными для принятия клинического решения [37].

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Hoffman M, Munroe DM. A cell-based model of hemostasis. *Thromb Haemost.* 2001; 85:958–965.
- Stormorken H. The discovery of factor V: a tricky clotting factor. *J Thromb Haemost.* 2003; 1:206–213.
- Asselta R, Tenchini M.L, Duga S. Inherited defects of coagulation factor V: the hemorrhagic side. *J Thromb Haemost.* 2006; 4:26–34.
- Gewirtz AM, Keefer M, Doshi K, et al. Biology of human megakaryocyte factor V. *Blood.* 1986; 67: 1639–1648.
- Cripe LD, Moore KD, Kane WH. Structure of the gene for human coagulation factor V. *Biochemistry.* 1992; 31:3777–3785.
- Adams TE, Hockin MF, Mann KG, et al. The crystal structure of activated protein C inactivated bovine factor Va: implications for cofactor function. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004; 101:8918–8923.
- Mannucci PM, Duga S, Peyvandi F. Recessively inherited coagulation disorders. *Blood.* 2004; 104:1243–1252.
- Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature.* 1994; 369(6475):64–67.
- Van Cott EM, Khor B, Zehnder JL. Factor V Leiden. *Am J Hematol.* 2016; 91:46–49.
- Dahlback B, Carlsson M, Svensson PJ. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C. *Proc Nat Acad Sci.* 1993; 90:1004–1008.
- Norstrom E, Thorelli E, Dahlback B. Functional characterization of recombinant FV Hong Kong and FV Cambridge. *Blood.* 2002; 100:524–530.
- Steen M, Norstrom E, Tholander A, et al. Functional characterization of factor V-Ile359Thr: A novel mutation associated with thrombosis. *Blood.* 2004; 103:3381–3387.
- Rees DC, Cox M, Clegg JB. World distribution of factor V Leiden. *Lancet.* 1995; 346(8983):1133–1134.
- Калашникова Е.А., Кокровцева С.Н., Коваленко Т.Ф. и др. Частоты мутаций в генах V фактора (FV Leiden), протромбина (G20210A) и 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы (C677T) у русских. *Медицинская генетика.* 2006; 5:27–29.
- Rosendaal FR, Koster T, Vandenbroucke JP, et al. High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden (Activated Protein C Resistance). *Blood.* 1995; 85(6):1504–1508.
- Сироткина О.В., Шейдина А.М., Пчелина С.Н. и др. Генетические факторы риска развития венозных тромбозов в молодом возрасте. *Вопросы современной педиатрии.* 2005; 4(№ 2):42–46.
- Сироткина О.В., Шейдина А.М., Волкова М.В. и др. Распределение аллельных вариантов генов, определяющих склонность к тромбофилии, у мужчин, перенесших инфаркт миокарда в молодом возрасте. *Медицинский академический журнал.* 2004; 4(№ 1):29–35.
- Сироткина О.В., Черкас Ю.В., Меркулова А.В. и др. Генетические нарушения коагуляционного каскада и обмена гомоцистеина в генезе церебрального тромбоза. *Медицинский академический журнал.* 2004; 4(№ 4):23–28.
- Сироткина О.В., Ласковец А.Б., Пчелина С.Н. и др. Молекулярно-генетический анализ факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний — старое и новое. *Медицинский алфавит. Современная лаборатория,* 2012; № 1: 12–16.
- Inbal A, Freimark D, Modan B, et al. Synergistic effects of prothrombotic polymorphisms and atherogenic factors on the risk of myocardial infarction in young men. *Blood* 1999; 93(7): 2186–2190.
- Middeldorp S. Inherited thrombophilia: a double-edged sword. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2016; (1):1–9.
- Baranovskaya S, Kudinov S, Fomicheva E, et al. Age as a risk factor for myocardial infarction in Leiden mutation carriers. *Molecular genetics and metabolism.* 1998; 63: 155–157.
- Rosendaal F.R., Reitsma P.H. Genetics of venous thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2009; 7(Suppl.1): 301–304.
- Mandala E, Lafaras C, Tsioni C, et al. Prevalence of thrombophilic mutations in patients with unprovoked thromboembolic disease. A comparative analysis regarding arterial and venous disease. *Hippokratia.* 2012; 16(3): 250–255.
- Dacosta A, Tardy-Poncet B, Isaaz K, et al. Prevalence of factor V Leiden (APCR) and other inherited thrombophilias in young patients with myocardial infarction and normal coronary arteries. *Heart.* 1998; 80(4): 338–340.
- Loo Keat Wei, Lyn R Griffiths, Cheah Wee Kooi, et al. Meta-analysis of factor V, factor VII, factor XII, and

factor XIII-A gene polymorphisms and ischemic stroke. *Medicina*. 2019; 55: 101.

27. Celap I, Nikolac Gabaj N, Demarin V, et al. Genetic and lifestyle predictors of ischemic stroke severity and outcome. *Neurol Sci*. 2019; 40(12): 2565–2572.

28. Анисимова А.В., Гунченко А.С., Иконникова А.Ю. и др. Клинико-генетический анализ факторов риска развития острой и хронической ишемии головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2019;119(3–2): 62–67.

29. Сироткина О.В., Улитина А.С., Пчелина С.Н. и др. Лейденская мутация фактора V свертывания крови: частота при различных сердечно-сосудистых заболеваниях и место в современных клинических рекомендациях. *Сб. науч. тр. / Под ред. чл.-корр. РАН В.С. Баранова, д.б.н. А.С. Глотова. — Новосибирск: Академиздат, 2020. — С. 116–121.*

30. van Vlijmen EFW, Wiewel-Verschueren S, Monster TBM, Meijer K. Combined oral contraceptives, thrombophilia and the risk of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2016; 14(7): 1393–1403.

31. Gialeraki T, Valsami S, Pittaras T, et al. Oral Contraceptives and HRT Risk of Thrombosis. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2018; 24(2): 217–225.

32. Hiedemann B, Vernon E, Bowie BH. Re-Examining Genetic Screening and Oral Contraceptives: A Patient-Centered Review. *J Pers Med*. 2019; 9: 4.

33. Nanne Croles F, Nasserinejad K, Duvekotet JJ, et al. Pregnancy, thrombophilia, and the risk of a first venous thrombosis: systematic review and bayesian meta-analysis. *BMJ*. 2017; 359.

34. Rodger MA, Walker MC, Smith GN, et al. Is thrombophilia associated with placenta-mediated pregnancy complications? A prospective cohort study. *J Thromb Haemost*. 2014; 12: 469–478.

35. Николаева М.Г., Момот К.А., Ясафова Н.Н. и др. Роль приобретенных факторов риска венозных тромбозомических осложнений у женщин репродуктивного возраста при носительстве Лейденской мутации фактора V. *Флебология*, 2018; 12(№ 3):101–108.

36. Николаева М.Г., Момот А.П., Сердюк Г.В. и др. АПС-резистентность, связанная с мутацией гена фактор V Лейден (генотип GA): клиническая реализация при беременности. *Тромбоз, гемостаз и реология*, 2018; 73(№ 1): 47–54.

37. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016; 149(2): 315–352.

Информация об авторах:

Сироткина Ольга Васильевна, д.б.н., доцент, профессор кафедры, Институт медицинского образования, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; ведущий научный сотрудник отдела молекулярной и радиационной биофизики НИЦ «Курчатовский институт» — ПИЯФ; старший научный сотрудник отдела молекулярно-генетических и нанобиологических технологий ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России;

Улитина Анна Сергеевна, к.м.н., старший научный сотрудник отдела молекулярно-генетических и нанобиологических технологий ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России;

Колегова Марина Владимировна, врач ЦКДЛ, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Цикаленко Елена Александровна, врач лаборатории, ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 1»;

Масленников Аркадий Борисович, к.м.н., чл.-корр. РАЕН, заведующий лабораторией, ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 1»;

Вавилова Татьяна Владимировна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой, Институт медицинского образования, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Sirotkina Olga V., PhD, DSc, professor of Department of Laboratory Medicine and Genetics, Almazov National Medical Research Centre; senior researcher, Petersburg Nuclear Physics Institute named by B.P. Konstantinov of National Research Centre «Kurchatov Institute»; senior researcher, Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University;

Ulitina Anna S., PhD, senior researcher, Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University;

Kolegova Marina V., clinical laboratory diagnostics specialist, Almazov National Medical Research Centre;

Tsykalenko Elena A., clinical laboratory diagnostics specialist, «City Clinical Hospital № 1»;

Maslennikov Arkadiy B., PhD, Head of the DNA diagnostics laboratory, «City Clinical Hospital № 1»;

Vavilova Tatiana V., MD, PhD, DSc, professor, Head of Department of Laboratory medicine and genetics, Almazov National Medical Research Centre.

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 616-005.6

РОЛЬ МИКРО-РНК В ПАТОГЕНЕЗЕ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

**Золотова Е. А.¹, Симакова М. А.¹, Жиленкова Ю. И.¹,
Мельничникова О. С.¹, Пищулов К. А.¹, Моисеева О. М.¹,
Вавилова Т. В.¹, Сироткина О. В.^{1, 2}**

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 бюджетное учреждение «Петербургский институт ядерной физики имени Б. П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», Санкт-Петербург, Гатчина, Россия

Контактная информация:

Золотова Екатерина Алексеевна,
НЦМУ «Центр персонализированной
медицины»,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: zolotova_ea@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию 03.12.2021
и принята к печати 23.12.2021.

РЕЗЮМЕ

Диагностика тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ) и других протромботических осложнений остается проблемой из-за различных клинических проявлений. В последние годы многочисленные исследования направлены на поиск надежных биомаркеров для подтверждения патологии. В работах было показано, что микро-РНК регулируют экспрессию генов в широком диапазоне патофизиологических процессов, а их профиль может меняться при различных сердечно-сосудистых заболеваниях. Микро-РНК участвуют во многих биологических процессах, включая пролиферацию, апоптоз и дифференцировку клеток, ангиогенез. Поэтому циркулирующие микро-РНК рассматриваются в качестве новых биомаркеров. В работе представлены основные сведения о роли микро-РНК в генезе ТЭЛА и посттромбоэмболических осложнений.

Ключевые слова: микро-РНК, тромбоэмболия легочной артерии, хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, miR.

Для цитирования: Золотова Е.А., Симакова М.А., Жиленкова Ю.И., Мельничникова О.С., Пищулов К.А., Моисеева О.М., Вавилова Т.В., Сироткина О.В. Роль микро-РНК в патогенезе венозных тромбоэмболических осложнений. Российский журнал персонализированной медицины. 2022;2(1):43-50. DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-1-43-50.

THE ROLE OF miRNAs IN THE PATHOGENESIS OF VENOUS THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS

**Zolotova E. A.¹, Simakova M. A.¹, Zhilenkova Yu. I.¹,
Melnichnikova O. S.¹, Pishchulov K. A.¹, Moiseeva O. M.¹,
Vavilova T. V.¹, Sirotkina O. V.^{1, 2}**

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

² Petersburg Nuclear Physics Institute named by B. P. Konstantinov of National Research Centre "Kurchatov Institute", Saint-Petersburg, Gatchina, Russia

Corresponding author:

Zolotova Ekaterina A.,
World-Class Research Centre for
Personalized Medicine,
Akkuratova str. 2, Saint Petersburg,
Russia, 197341.
E-mail: zolotova_ea@almazovcentre.ru

Received 03 December 2021; accepted
23 December 2021.

ABSTRACT

Diagnosis of pulmonary embolism (PE), chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) and other prothrombotic complications remains a challenge due to various clinical manifestations. In recent years, numerous studies have focused on finding reliable biomarkers to confirm pathology. It was shown that microRNAs (miRNAs) regulate gene expression in a wide range of pathophysiological processes, and their profile can change in different cardiovascular diseases. miRNAs are involved in many biological processes, including proliferation, apoptosis and cell differentiation, and angiogenesis. Therefore, circulating miRNAs are considered as new biomarkers. The paper presents basic information on the role of microRNA in the genesis of PE and postthromboembolic complications.

Key words: chronic thromboembolic pulmonary hypertension, miR, miRNAs, pulmonary embolism.

For citation: Zolotova EA, Simakova MA, Zhilenkova YuI, Melnichnikova OS, Pishchulov KA, Moiseeva OM, Vavilova TV, Sirotkina OV. The role of miRNAs in the pathogenesis of venous thromboembolic complications. Russian Journal for Personalized Medicine. 2022;2(1):43-50. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-1-43-50.

Список сокращений: ВТЭО — венозные тромбоэмболические осложнения, ИЛАГ — идиопатическая легочная артериальная гипертензия, РНК — рибонуклеиновая кислота, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия.

ВВЕДЕНИЕ

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) занимает третье место по распространенности среди сердечно-сосудистых заболеваний. При этом у половины пациентов после перенесения ТЭЛА сохраняются жалобы на одышку или плохую переносимость физических нагрузок, в 20–30 % имеет место сохраняющееся тромботическое поражение легочной артерии, а у части больных есть признаки дисфункции правого желудочка по данным эхокардиографии. Все эти нарушения объединены понятием посттромбоэмболический синдром, крайним проявлением которого является хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) — орфанное заболевание с крайне плохим прогнозом для жизни. Так, при отсутствии лечения трехлет-

няя выживаемость пациентов с ХТЭЛГ составляет только 30 %. В настоящее время существуют эффективные хирургические и медикаментозные методы лечения ХТЭЛГ, позволяющие снизить инвалидизацию населения [1]. Ранняя диагностика заболевания является ключевым фактором успеха лечения и напрямую связана с пониманием патогенеза посттромбоэмболического синдрома, открывающим возможность формировать группы риска возникновения ХТЭЛГ среди больных, переживших эпизод острой тромбоэмболии легочной артерии. В настоящее время механизмы неполного разрешения венозных тромбов в легочной артерии у пациентов, перенесших ТЭЛА, до конца неизвестны [2]. Показано, что процесс фиброзной трансформации тромботических масс неразрывно связан с активностью процессов воспаления и ангиогенеза, а также изменениями в системе гемостаза, в регуляции которых могут принимать участие микро-РНК. Исследования последних десятилетий наглядно демонстрируют важную роль микро-РНК в регуляции апоптоза, пролиферации, миграции и дифференцировки клеток путем посттранскрипционного контроля экспрессии генов. Вместе с тем клиническая и про-

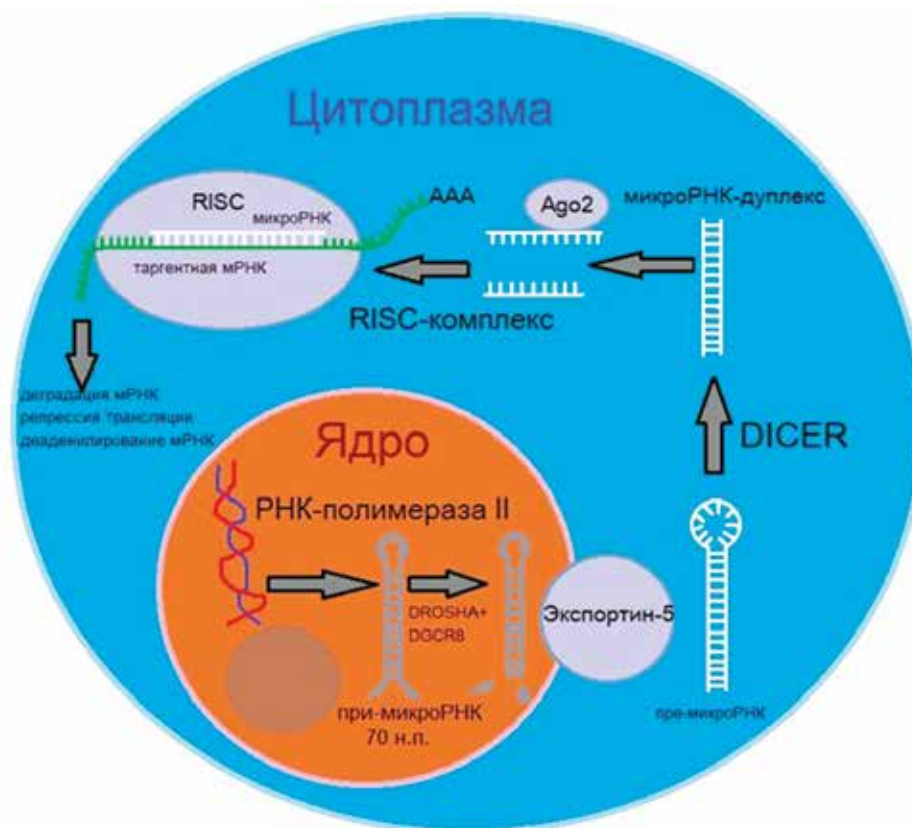


Рис. 1. Биогенез и механизм действия микро-РНК: Ago2 — белки семейства Argonaute; RISC-комплекс — микро-РНК-рибонуклеопротеиновый комплекс выключения гена, индуцируемый РНК; DGCR8 — область 8, критическая для синдрома Ди-Джорджи; мРНК — матричная РНК

гностическая значимость исследования циркулирующих микро-РНК у больных после эпизода острой ТЭЛА нуждается в дальнейшем изучении.

БИОГЕНЕЗ И МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ МИКРО-РНК

Микро-РНК — класс коротких некодирующих РНК длиной ≈ 22 нуклеотида, играющих важную роль в регуляции экспрессии генов посредством связывания с таргетной матричной РНК (мРНК). Микро-РНК были открыты в 1993 году Виктором Амбросом, Розалинд Ли и Родой Фейнбраум при изучении гена *lin-14* у нематоды *Caenorhabditis elegans* [3]. Они обнаружили, что количество белка LIN-14 регулировалось коротким РНК-продуктом гена *lin-4*. Предшественник из 61 нуклеотида, транскрибируемый с гена *lin-4*, созрел в 22-нуклеотидную молекулу РНК. Эта короткая молекула РНК содержала последовательности, частично комплементарные некоторым последовательностям 3'-нетранслируемой области (3'-НТО) мРНК, транскрибированной с *lin-14*. Комплементарность оказалась необходимым и достаточным условием для подавления трансляции мРНК *lin-14* в белок LIN-14. Таким образом, малая РНК *lin-4* была первой обнаруженной микро-РНК [4]. Циркулирующие в крови микро-РНК впервые были обнаружены Lawrie и коллегами в 2008 году. Позже было показано наличие свободно циркулирующих и заключенных во внеклеточные везикулы микро-РНК в других биологических жидкостях (слюне, моче, ликворе, грудном молоке и др.) [5, 6]. Микро-РНК транскрибируются с соответствующих генов РНК-полимеразой II. Биогенез микро-РНК — сложный многоступенчатый процесс, который может происходить по каноническому и неканоническому путям. Наиболее распространен канонический путь. После транскрипции первичная микро-РНК претерпевает несколько стадий «созревания». Первичная (при-микро-РНК) микро-РНК состоит из петлевых структур с 5' и 3'-поли(А)концами, которые обрезаются ядерной РНКазой III Droscha в комплексе с DGCR8 (область 8, критическая для синдрома Ди-Джорджи) с образованием петлевой пре-микро-РНК длиной ≈ 65 нуклеотидов (рис. 1). С помощью экспортина 5 пре-микро-РНК транспортируется в цитоплазму, где подвергается расщеплению рибонуклеазой Dicer с образованием дуплекса микро-РНК [7] с последующим связыванием с белками семейства Argonaute (Ago2). Неканонические пути могут быть Droscha или Dicer-независимыми [8]. Механизм действия микро-РНК заключается в связывании с 3'-НТО таргетной матричной РНК, что приводит к ее де-

градации или ингибированию трансляции в зависимости от степени комплементарности [9]. Иногда микро-РНК вызывают модификацию гистонов и метилирование ДНК в области промоторов, что влияет на экспрессию генов-мишеней [10].

ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ РОЛЬ МИКРО-РНК В ПАТОГЕНЕЗЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Было показано, что одни и те же микро-РНК по-разному экспрессируются при различных сердечно-сосудистых заболеваниях [11]. Так, был продемонстрирован повышенный уровень *miR-125a* в эндотелиальных клетках легких у животных с легочной гипертензией, индуцированной гипоксией [12]. Courboulain A. и соавторы в своей работе предположили защитную роль *miR-204* в отношении ремоделирования сосудов малого круга кровообращения в условиях легочной гипертензии [13]. В экспериментальной работе на линии гладкомышечных клеток, полученных из операционного материала пациентов с ХТЭЛГ, было продемонстрировано ингибирующее действие микро-РНК *let-7d* на их пролиферацию за счет повышения уровня ингибиторов циклин-зависимых киназ. При этом полученные низкие концентрации в материале пациентов с ХТЭЛГ микро-РНК *let-7d* могли объяснять, по мнению авторов, избыточную пролиферацию гладкомышечных клеток и играть тем самым определенную роль в патогенезе заболевания [11]. В 2014 году Guo L. и коллеги проанализировали образцы плазмы больных с ХТЭЛГ и здоровых доноров. Содержание *has-let-7b* коррелировало с уровнем PAI-1, D-димера и кардиальным индексом. По результатам исследований *in silico* были найдены основные мишени данной микро-РНК — рецептор эндотелина-1 и трансформирующий фактор роста- β (ТРФ- β) [14]. Снижение экспрессии *has-let-7b* в гладкомышечных клетках коррелирует с повышением уровня эндотелина-1. Сходные результаты были получены и в исследовании Gong J. и соавторов, 2021. В образцах пациентов наблюдалось снижение экспрессии не только *has-let-7*, но и *miR-17-5p*, *miR-106b-5p* и *miR-93-5p* относительно группы контроля. В то же время уровни *miR-3202* и *miR-665* были значительно выше [15]. В экспериментальной работе на материале 190 пациентов с ХТЭЛГ и контрольной группы пациентов без легочной гипертензии Chen Z. и соавторов была подтверждена ранее показанная ассоциация развития заболевания с полиморфизмом гена α -фибриногена и продемонстрирована роль *miR-759* в регуляции экспрессии гена

α -фибриногена за счет взаимодействия с полиморфным участком (делеция/инсерция 28 нуклеотидных пар (rs35496957) в 3'-НТО гена. Было показано, что инсерция ассоциирована с низкой стабильностью мРНК длинной изоформы α -фибриногена. Считается, что предрасположенность к хронической тромбоэмболической легочной гипертензии может быть связана с большим количеством общей фракции α -фибриногена. При этом наблюдается меньшее количество его длинной изоформы [16]. Wang L. и коллеги предположили, что микро-РНК let-7d может играть важную роль в патогенезе ХТЭЛГ [17].

По мере накопления знаний о роли отдельных микро-РНК в отношении регуляции действия генов и развития технологий микрочипов, а также биоинформационного анализа больших данных, в работах последних лет анализируется профиль микро-РНК с идентификацией микро-РНК, дифференциально экспрессируемых в биообразцах пациентов с ХТЭЛГ по сравнению с контрольной группой с последующим поиском генов-мишеней данных микро-РНК и идентификацией межгенного взаимодействия, реализующегося в определенных фенотипах. Так, Miao R. и соавторы показали, что у пациентов с ХТЭЛГ повышен уровень miR-3148. Кроме того, для данной микро-РНК найдено большое количество мишеней. Ген miR-3148 также активен при онкологических заболеваниях. Кроме того, результаты ОТ-ПЦР (полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией) показали, что экспрессия miR-3148 при ХТЭЛГ значительно ниже, чем в контрольных образцах ($P < 0,01$). Модулирование экспрессии гена TLR7 (toll-подобный рецептор 7) посредством miR-3148 способствует расслаблению дыхательных путей благодаря производству оксида азота (NO). У пациентов с легочной гипертензией наблюдаются изменения в экспрессии следующих микро-РНК: miR-21, miR-23a, miR-26a, miR-29, miR-34b, miR-191, miR-451 и miR-1246. В ходе изучения транскриптома было показано снижение количества циркулирующих miR-1, miR-26a, miR-29c, miR-34b, miR-451 и miR-1246 и повышение содержания miR-30a, miR-133b, miR-191, miR-204 и miR-208b относительно группы контроля [18]. Прослеживается четкая связь между кластерами микро-РНК miR-17/92, miR-302-367 и miR-21 и активностью BMPR2 — гена, кодирующего рецептор типа II к белку костного морфогенеза. Потеря функции BMPR2 приводит к репрессии митохондриального метаболизма и снижению выживаемости клеток [15].

Другим вариантом прекапиллярной легочной гипертензии с крайне плохим прогнозом для жизни пациента является идиопатическая легочная артериальная гипертензия (ИЛАГ). В настоящее

время обсуждается общность патогенетических механизмов развития ИЛАГ и дистальной васкулопатии при ХТЭЛГ. В связи с этим представляется целесообразной оценка пула циркулирующих микро-РНК в группах пациентов с различными вариантами легочной гипертензии с идентификацией генов-мишеней. В исследовании Fabro AT и коллег были обнаружены 5 главных циркулирующих микро-РНК плазмы, общих для ТЭЛА, ХТЭЛГ и ИЛАГ [19]. Экспрессия miR-let-7i-5p была повышена при ТЭЛА и ИЛАГ, в то время как экспрессия miRNA-320a была увеличена при ХТЭЛГ и ИЛАГ. В ходе биоинформационной обработки были найдены 11 генов, регулируемых miR-let-7i-5p, и 20 генов, регулируемых miR-320a. Описанные гены вовлечены в процессы ремоделирования сосудов малого круга кровообращения за счет регуляции работы адвентициальных фибробластов, эндотелиальных клеток и гладкомышечных клеток легочной артерии. Авторы исследования сделали вывод, что ХТЭЛГ может быть следствием аномального ремоделирования ветвей легочной артерии у пациентов, переживших эпизод острой тромбоэмболии. В качестве общих патогенетических механизмов ЛАГ и ХТЭЛГ авторами выделены такие патофизиологические изменения, как нарушения фибринолиза, пролиферация эндотелиальных клеток легочной артерии, воспаление, активация адвентициальных фибробластов стенки легочной артерии. При этом в группе пациентов с ХТЭЛГ и ТЭЛА наблюдалось увеличение уровней miR-let-7i-5p, miR-320a, miR-320b-1, miR-320b-2 и miR-1291. Однако уровень экспрессии miR-320b-1 был понижен при ХТЭЛГ. При ИЛАГ было обнаружено снижение экспрессии miRNA-320a и miR-1291 и повышение miR-let-7i-5p и miR-320b-1. Экспрессия miR-let-7i-5p и miR-320a при ТЭЛА коррелирует с высоким уровнем С-реактивного белка и D-димера.

В 2011 году Xiao J. и соавторы показали участие hsa-miR-134 в формировании ТЭЛА. Значительное увеличение концентрации циркулирующей miR-134 наблюдалось у пациентов высокого и среднего риска тридцатидневной летальности [20]. В работе Wang Q. и коллег был исследован уровень miR-27a/b у пациентов с ТЭЛА в качестве диагностического маркера. В результате было показано, что у пациентов с острой ТЭЛА наблюдается повышение уровня циркулирующих miR-27a и miR-27b относительно группы контроля. Одновременное измерение уровня D-димера и уровня циркулирующей miR-27a позволило значительно повысить диагностическую чувствительность при установлении диагноза ТЭЛА [21]. В качестве маркера, от-

ражающего процессы васкуляризации, может быть использована miR-27, участвующая в созревании эндотелиальных клеток и ангиогенезе. В другом исследовании у пациентов с ТЭЛА были отмечены значительно более высокие уровни miR-1233 и увеличение экспрессии miR-27a и miR-134 в первый день симптомов, которое снижалось через несколько месяцев после постановки диагноза [22]. В своей работе Liu T. и соавторы показали возможность использования в качестве прогностического биомаркера у пациентов с ТЭЛА уровень циркулирующей miR-221 [23].

Мы в пилотном исследовании уровня экспрессии микро-РНК в мембранных экстраклеточных микровезикулах плазмы крови пациентов с ТЭЛА и развившимися в отдаленном периоде постэмболическими осложнениями, в том числе ХТЭЛГ, обнаружили снижение уровня miR-144 и miR-451a у пациентов по сравнению с контрольной группой как в микровезикулах плазмы крови, так и в эритроцитах [24]. Данные микро-РНК участвуют в эритропоэзе, и уровень их экспрессии возрастает при гемоглобинопатиях и анемиях различного генеза [25; 26; 27], кроме того, описано усиленное образование эритроцитарных микровезикул при гемоглобинопатиях различного генеза [28], в том числе анемических синдромах, частота которых у пациентов с ВТЭО достаточно велика. Эти факты навели нас на предположение о связи постэмболических осложнений при ТЭЛА с нарушениями в формировании и функционировании эритроидного ростка. В нашем пилотном исследовании эта гипотеза нашла подтверждение в изменении эритроцитарных индексов клинического анализа крови и увеличении количества эритроцитарных микровезикул с одновременным уменьшением уровня miR-144 и miR-451a у сформировавших легочную гипертензию больных, перенесших ТЭЛА.

ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ РОЛЬ МИКРО-РНК В ПАТОГЕНЕЗЕ ДРУГИХ ПРОТРОМБОТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ

Венозные тромбозноэмболические осложнения (ВТЭО), к которым относится тромбоз легочной артерии и тромбоз глубоких вен нижних конечностей, являются распространенными осложнениями онкологических заболеваний, что значительно увеличивает смертность пациентов. При этом у пациентов с опухолями центральной нервной системы вероятность развития ВТЭО выше, чем у пациентов с раком других локализаций. ТЭЛА является частным случаем тромбоза у данной группы пациентов [29].

Huber L. и соавторы в 2015 году доказали, что miR-125a регулирует экспрессию рецептора типа II к белку костного морфогенеза (BMP2) и ингибитора циклин-зависимой киназы 1A (CDKN1A) в эндотелиальных клетках легких, обуславливая их пролиферативный фенотип [12]. С учетом развития эндотелиальной дисфункции как осложнения перенесенной ТЭЛА, данная микро-РНК может быть рассмотрена в качестве перспективной для изучения. Zhou X. и соавторы в 2016 году показали высокую специфичность — 0,83 и чувствительность — 0,62 для miR-28-3p в диагностике ТЭЛА [30]. В работе Oto J. и коллег была утверждена прогностическая модель для диагностики послеоперационной ТЭЛА у пациентов с глиомой с использованием 6 микро-РНК: miR-363-3p, miR-93-3p, miR-22-5p, miR-451a, miR-222-3p и miR-140-3p и миелопероксидазой в качестве предикторов тромбообразования. При объединении обоих маркеров получили модель с миелопероксидазой и miR-140-3p в качестве предикторов. У пациентов с менингиомой была получена прогностическая модель с 6 микро-РНК: miR-29a-3p, miR-660-5p, miR-331-3p, miR-126-5p, miR-23a-3p и miR-23b-3p. Оценка тромботического риска до операции может способствовать проведению индивидуальной тромбопрофилактики у выбранной группы пациентов с высоким риском, чтобы свести к минимуму частоту ТЭЛА и избежать кровотечений [31].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, поскольку циркулирующие микро-РНК являются наиболее важными регуляторными элементами в системе ген — экспрессия — конечный продукт, их оценка представляется наиболее перспективной в диагностике многих патологических состояний, включая тромботические осложнения и посттромбозноэмболический синдром, в том числе у онкологических больных. Изменение профиля экспрессии микро-РНК может выступать предиктором развития посттромбозноэмболических осложнений на ранних этапах их формирования.

Финансирование / Funding

Поддержано РФФИ № 20-04-00257. / Was Supported By RFBR No. 20-04-00257.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Kim NH, Delcroix M, Jais X, Madani MM, Matsubara H, Mayer E, и др. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1801915.
2. Ramírez P, Otero R, Barberà JA. Pulmonary chronic thromboembolic disease. *Arch Bronconeumol Engl Ed*. 2020;56(5):314–21.
3. Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell*. 1993;75(5):843–54.
4. Almeida MI, Reis RM, Calin GA. MicroRNA history: Discovery, recent applications, and next frontiers. *Mutat Res Mol Mech Mutagen*. 2011;717(1–2):1–8.
5. Tétreault N, De Guire V. miRNAs: Their discovery, biogenesis and mechanism of action. *Clin Biochem*. 2013;46(10–11):842–5.
6. Xiao J, Jing Z-C, Ellinor PT, Liang D, Zhang H, Liu Y, et al. MicroRNA-134 as a potential plasma biomarker for the diagnosis of acute pulmonary embolism. *J Transl Med*. 2011;9(1):159.
7. Etheridge A, Lee I, Hood L, Galas D, Wang K. Extracellular microRNA: A new source of biomarkers. *Mutat Res Mol Mech Mutagen*. 2011;717(1–2):85–90.
8. Ha M, Kim V. Regulation of microRNA biogenesis. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2014;15(8):509–524.
9. O'Brien J, Hayder H, Zayed Y, Peng C. Overview of MicroRNA Biogenesis, Mechanisms of Actions, and Circulation. *Frontiers in Endocrinology*. 2018;9.
10. Tan Y, Zhang B, Wu T, Skogerboe G, Zhu X, Guo X, et al. Transcriptional inhibition of *Hoxd4* expression by miRNA-10a in human breast cancer cells. *BMC Mol Biol*. 2009;10(1):12.
11. Wang L, Guo L-J, Liu J, Wang W, Yuan JX-J, Zhao L, et al. MicroRNA Expression Profile of Pulmonary Artery Smooth Muscle Cells and the Effect of Let-7d in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Pulm Circ*. 2013;3(3):654–64.
12. Huber LC, Ulrich S, Leuenberger C, Gassmann M, Vogel J, von Blotzheim LG, et al. microRNA-125a in pulmonary hypertension: Regulator of a proliferative phenotype of endothelial cells. *Exp Biol Med*. 2015;240(12):1580–9.
13. Courboulain A, Paulin R, Giguère NJ, Saksouk N, Perreault T, Meloche J, et al. Role for miR-204 in human pulmonary arterial hypertension. *J Exp Med*. 2011;208(3):535–48.
14. Guo L, Yang Y, Liu J, Wang L, Li J, Wang Y, et al. Differentially Expressed Plasma MicroRNAs and the Potential Regulatory Function of Let-7b in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *PLoS ONE*. 2014;9(6):e101055.
15. Gong J, Yang Y, Wang J, Li Y, Guo X, Huang Q, et al. Expression of miR-93-5p as a Potential Predictor of the Severity of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *BioMed Res Int*. 2021;1–7.
16. Chen Z, Nakajima T, Tanabe N, Hinohara K, Sakao S, Kasahara Y, et al. Susceptibility to chronic thromboembolic pulmonary hypertension may be conferred by miR-759 via its targeted interaction with polymorphic fibrinogen alpha gene. *Hum Genet*. 2010;128(4):443–52.
17. Wang L, Guo L-J, Liu J, Wang W, Yuan JX-J, Zhao L, et al. MicroRNA Expression Profile of Pulmonary Artery Smooth Muscle Cells and the Effect of Let-7d in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Pulm Circ*. 2013;3(3):654–64.
18. Miao R, Wang Y, Wan J, Leng D, Gong J, Li J, et al. Microarray Analysis and Detection of MicroRNAs Associated with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *BioMed Res Int*. 2017;1–9.
19. Fabro AT, Machado-Rugolo J, Baldavira CM, Prieto TG, Farhat C, Rotea ManGone FR, et al. Circulating Plasma miRNA and Clinical/Hemodynamic Characteristics Provide Additional Predictive Information About Acute Pulmonary Thromboembolism, Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension and Idiopathic Pulmonary Hypertension. *Front Pharmacol*. 2021;12:648769.
20. Xiao J, Jing Z-C, Ellinor PT, Liang D, Zhang H, Liu Y, et al. MicroRNA-134 as a potential plasma biomarker for the diagnosis of acute pulmonary embolism. *J Transl Med*. 2011;9(1):159.
21. Wang Q, Ma J, Jiang Z, Wu F, Ping J, Ming L. Diagnostic value of circulating microRNA-27a/b in patients with acute pulmonary embolism. *Int Angiol*. 2018;37(1):7.
22. Kessler T, Erdmann J, Vilne B, Bruse P, Kurowski V, Diemert P, et al. Serum microRNA-1233 is a specific biomarker for diagnosing acute pulmonary embolism. *Journal of Translational Medicine*. 2016;14(1).
23. Liu T, Kang J, Liu F. Plasma Levels of microRNA-221 (miR-221) are Increased in Patients with Acute Pulmonary Embolism. *Medical Science Monitor*. 2018;24:8621–8626.
24. Сироткина О.В., Улитина А.С., Жиленкова Ю.И. и др. Механизмы активации свертывания у кардиологических больных: новые данные и новые перспективы. Материалы X Всероссийской конференции с международным участием «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы» (12–13 ноября 2021 года). — Самара, 2021. — 66 с. С. 49–50.
25. Xu L, Wu F, Yang L, Wang F, Zhang T, Deng X, et al. miR-144/451 inhibits c-Myc to promote erythroid differentiation. *FASEB J* 2020;34(10).

26. Rasmussen KD, Simmini S, Abreu-Goodger C, Bartonicek N, Di Giacomo M, Bilbao-Cortes D, et al. The miR-144/451 locus is required for erythroid homeostasis. *J Exp Med*. 2010; 207(7): 1351–1358.

27. Saki N, Abroun S, Soleimani M et al. MicroRNA expression in β -thalassemia and sickle cell disease: a role in the induction of fetal hemoglobin. *Cell J* 17(4):583–592.

28. Wagner GM, Chiu DT., Yee MC, Lubin BH. Red cell vesiculation—a common membrane physiologic event. *J Lab Med*. 1986;108(4):315–324.

29. Пищулов К.А., Мельничникова О.С., Золотова Е.А. и др. Факторы риска венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов с глиальными опухолями головного мозга. *Российский журнал персонализированной медицины*. 2021;1(1):123–131.

30. Zhou X, Wen W, Shan X, Qian J, Li H, Jiang T, et al. MiR-28-3p as a potential plasma marker in diagnosis of pulmonary embolism. *Thromb Res*. 2016;138:91–5.

31. Oto J, Plana E, Solmoirago MJ, Fernández-Pardo Á, Hervás D, Cana F, et al. microRNAs and Markers of Neutrophil Activation as Predictors of Early Incidental Post-Surgical Pulmonary Embolism in Patients with Intracranial Tumors. *Cancers*. 2020;12(6):1536.

Информация об авторах:

Золотова Екатерина Алексеевна, младший научный сотрудник НИГ кардиоонкологии, НЦМУ «Центр персонализированной медицины»;

Симакова Мария Александровна, к.м.н., руководитель, старший научный сотрудник НИГ кардиоонкологии, НЦМУ «Центр персонализированной медицины»;

Жиленкова Юлия Исмаиловна, к.м.н., доцент кафедры лабораторной медицины и генетики ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Мельничникова Ольга Сергеевна, к.м.н., старший научный сотрудник НИГ кардиоонкологии, НЦМУ «Центр персонализированной медицины»;

Пищулов Константин Анатольевич, младший научный сотрудник НИГ кардиоонкологии, НЦМУ «Центр персонализированной медицины»;

Моисеева Ольга Михайловна, д.м.н., заведующий научно-исследовательским отделом некоронарогенных заболеваний сердца ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Вавилова Татьяна Владимировна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой лабораторной медицины и генетики ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Сироткина Ольга Васильевна, д.б.н., главный научный сотрудник НИГ кардиоонкологии, НЦМУ «Центр персонализированной медицины», профессор кафедры лабораторной медицины и генетики,

ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики человека ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики им. Б. П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт».

Author information:

Zolotova Ekaterina A., Junior Researcher, Research Group of Cardio-Oncology, World-Class Research Centre for Personalized Medicine;

Simakova Maria A., PhD., Head, Senior Researcher, Research Group of Cardio-Oncology, World-Class Research Centre for Personalized Medicine;

Zhilenkova Yulia I., PhD., Assistant Professor, Laboratory Medicine and Genetics Department, Almazov National Medical Research Centre;

Melnichnikova Olga S., PhD, Senior Researcher, Research Group of Cardio-Oncology, World-Class Research Centre for Personalized Medicine;

Pishchulov Konstantin A., Junior Researcher, Research Group of Cardio-Oncology, World-Class Research Centre for Personalized Medicine;

Moiseeva Olga M., MD, PhD, DSc, Professor, Head, Noncoronary Heart Disease Department, Almazov National Medical Research Centre;

Vavilova Tatiana V., MD, D.Sc., Head, Laboratory Medicine and Genetics Department, Almazov National Medical Research Centre;

Sirotkina Olga V., D.Sc., Chief Researcher, Research Group of Cardio-oncology, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, professor of Department of Laboratory Medicine and Genetics, Almazov National Medical Research Centre, senior researcher, Petersburg Nuclear Physics Institute named by B.P. Konstantinov of National Research Centre «Kurchatov Institute».

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 579:616-085

МИКРОБНАЯ ПЕРСОНИФИЦИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ КАК НОВЫЙ ИНСТРУМЕНТ ЛЕЧАЩЕГО ВРАЧА

Суворов А. Н.^{1, 2}

¹ Научный центр мирового уровня «Центр персонализированной медицины»,
Санкт-Петербург, Россия

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

Контактная информация:

Суворов Александр Николаевич,
ФГБНУ «ИЭМ»,
ул. Академика Павлова, д. 12.,
Санкт-Петербург, Россия, 197376.
Email: suvorov.an@iemspb.ru

Статья поступила в редакцию
27.12.2021 и принята к печати
10.01.2022.

РЕЗЮМЕ

В обзоре обсуждаются современные представления о микробиоте, об ее организации и значении для функционирования человеческого организма. Представлены данные о значимости изменений микробного состава в случае дисбиоза и стратегии современного врача-клинициста, направленные на восстановление микробного сообщества, свойственного каждому человеку. Освещена позиция автора в отношении к микробной терапии посредством экзогенно выращенных микроорганизмов (пробиотиков, аутопробиотиков и фекальной трансплантации) и введенных в организм человека в условиях дисбиоза.

Ключевые слова: аутопробиотики, дисбиоз; инфекционные заболевания, клинические испытания, микробиота, микробная терапия; пробиотики.

Для цитирования: Суворов А.Н. Микробная персонифицированная терапия как новый инструмент лечащего врача. Российский журнал персонализированной медицины. 2022;2(1):51-62. DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-1-51-62.

MICROBIAL PERSONIFIED THERAPY AS AN INSTRUMENT OF MEDICAL DOCTOR IN THE FUTURE

Suvorov A. N.^{1, 2}

¹ World-Class Research Center for Personalized Medicine, Saint Petersburg, Russia

² Institute of Experimental medicine, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Suvorov Alexander N.,
Institute of Experimental medicine,
Academician Pavlov str. 12,
Saint Petersburg, Russia, 197376.
E-mail: suvorov.an@iems.spb.ru

Received 27 December 2021; accepted
10 January, 2022

ABSTRACT

The review discusses modern concepts of microbiota, its organization and significance for the functioning of the human body. The data on the significance of changes in the microbial composition in the case of dysbiosis and the strategies of a modern clinician aimed at restoring the microbial community inherent in each person are presented. The author's position in relation to microbial therapy by means of exogenously grown microorganisms (probiotics, autoprobiotics and fecal transplantation) being introduced into the human body under conditions of dysbiosis are described.

Key words: Autoprobiotic, clinical trials, dysbiosis, infection, microbial therapy, microbiota, probiotic.

For citation: Suvorov AN. Microbial personified therapy as an instrument of medical doctor in the future. Russian Journal for Personalized Medicine. 2022;2(1):51-62. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-1-51-62.

Список сокращений: КЖК — короткоцепочечная жирная кислота, ПЕРСТ — персонифицированная симбионтная терапия; СПИД — синдром приобретенного иммунодефицита, СРК/IBS — синдром раздраженной кишки, ФМП — фекальная трансплантация микробиоты, LAB — Lactic acid bacteria, TLR — Toll-подобные рецепторы.

ВВЕДЕНИЕ

Значение микробиоты кишечника в качестве дополнительного жизненно важного органа человека невозможно переоценить. Микробиота кишечника участвует почти во всех процессах метаболизма продуктов, поступающих в организм с пищей, участвует в синтезе витаминов, в катаболизме холестерина, формирует многочисленные иммунные реакции, связанные с врожденным и адаптивным иммунитетом, и во многом определяет отношения человека с патогенными микроорганизмами [1, 2]. При этом микробиота человека не просто вступает во взаимодействие с потенциальными патогенами, обеспечивая барьерную функцию организма, но и влияет на функционирование иммунной системы, на обмен веществ, на эндокринную систему, на работу сердечно-сосудистой системы и даже на развитие и функционирование центральной нервной системы [3–9]. Неудивительно, что полноценное формирование иммунной системы или головного мозга хозяина также зависит от микробиоты [10, 11, 12].

ОСОБЕННОСТИ ОРГАНИЗАЦИИ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ

Микробиота человека колонизирует практически все органы и системы, однако не секрет, что главным по значению и численности микроорганизмов является желудочно-кишечный тракт. Только количество бактерий в толстой кишке в совокупности превосходит численность клеток человеческого организма. Совокупный геном кишечных бактерий примерно в 100 раз превосходит человеческий геном. При этом в составе микробиоты помимо бактерий присутствует существенное количество грибов, представителей царства Archaea, простейших и вирусов. Количество бактерий по ходу кишечной трубки (от полости желудка до нижних отделов толстой кишки) постоянно возрастает, причем пропорционально возрастает доля анаэробных микроорганизмов. В кишечнике доминируют два типа (или филума) бактерий — фирмикуты и бактерииды. Остальные типы, включающие протеобактерии, актиномицеты, фузобактерии и представите-

ли типа Verrucomicrobia, совокупно не составляют и 10 % от общего микробного состава.

Способность части кишечной микробиоты человека находиться в наружной и менее плотной части слизистого слоя кишечника позволяет рассматривать микробиоту как два родственных, но все же отличающихся по пропорциональному составу и части штаммов микроорганизмов сообщества: пристеночную и просветную.

Из многообразных факторов макроорганизма, воздействующих на микробиоту, в качестве наиболее важных можно выделить образование слизи, синтез секреторного IgA и дефенсинов. Так, например, весь кишечник покрыт достаточно выраженным слоем слизи, лишь несколько видов бактерий достигают эпителия кишки непосредственно, находясь в просвете (рис. 1) [13, 14, 15].

Слизистый слой кишечника представлен обычно двумя слоями: внутренним слоем, практически без бактерий, но содержащим различные секретруемые молекулы из категории дефенсинов и лизоцим, а также достаточно рыхлым верхним слоем, содержащим бактерии и продукты их метаболизма. Такого рода организация слизи наиболее сильно выражена в толстой кишке, где слизистый слой существенно толще слоя слизи в тонкой кишке.

Учитывая тот факт, что эпителий и микробиота кишечника отделены друг от друга слоем слизи, большинство взаимодействий между ними происходит посредством биомолекул. Так, клетки макроорганизма синтезируют целый набор пептидов с антимикробной активностью — дефенсинов и иммуноглобулин класса A [16].

Уровень продукции секреторного IgA и антимикробных пептидов-дефенсинов во многом определяет состав микробиоты, причем если IgA активен как в слизистом слое, так и в просвете кишечника, то дефенсины наиболее активны именно в слизистом слое, теряя свою антимикробную активность в просвете.

Со стороны микробиоты активность в отношении клеток эпителия осуществляется посредством продукции широкого круга веществ, начиная от синтезируемых бактериями ферментов и заканчивая короткоцепочечными жирными кислотами (КЖК). Бактериальные продукты, например, бактериальные токсины, бактериоцины, продукты дегидроксилирования вторичных желчных кислот и короткоцепочечные жирные кислоты, могут в существенной степени способствовать усилению барьерных функций эпителия [17].

Большинство функций микробиоты в кишечнике является следствием ее совокупной метаболической активности. Микроорганизмы гидроли-

зуют экзогенные и эндогенные субстраты, такие как пища или муцин слизистой. Муцины дают им возможность получить бесперебойное снабжение углеродом и энергией, несмотря на различия в рационе человека. В свою очередь бактерии производят короткоцепочечные жирные кислоты (например, бутират или пропионат), амины, фенолы, индолы и разнообразные газы [18]. КЖК особенно важны, являясь основным источником питания для кишечного эпителия и важнейшим регуляторным фактором выработки эпителием антимикробных белков — бета-дефенсинов [19].

НАРУШЕНИЕ МИКРОБИОЦЕНОЗА, ДИСБИОЗ

Многие заболевания и пищеварительной системы, и других висцеральных систем развиваются в результате изменений микробиоценоза, произошедших как следствие стресса, интоксикации, радиации или лечения антибиотиками. Дисбиоз — это количественное и качественное нарушение естественного и индивидуального гомеостаза кишечной микробиоты, участвующей в патогенезе различных заболеваний. Дисбиоз неразрывно связан с протеканием целого ряда желудочно-кишечных инфекционных и соматических патологий, включающих антибиотик-ассоциированную диарею, псевдомембранозный колит, синдром раздраженной кишки

(СРК), синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД) и ожирение [20]. Дисбиотические изменения микробного состава, в зависимости от степени нарушений состава микробиоты либо исчезают вследствие включения компенсаторных механизмов самого организма, либо приводят к различным заболеваниям и расстройствам, требующим специфических мер по восстановлению микробиоценоза — микробной терапии. Очевидно, что чем глубже и значительнее дисбиотические изменения, тем сложнее восстановить исходный микробный состав. В свою очередь, изменение микробного состава кишечника обуславливает нарушение барьерных слоев с формированием воспалительных реакций различной степени тяжести (рис. 1).

По существу, любой инфекционный процесс также может рассматриваться как дисбиотическое состояние в составе микробиоценоза, как глубокий сдвиг микробиоценоза с превалированием одного или нескольких возбудителей в составе микробиоценоза. Долгое время, и в существенной степени в наши дни, концепция борьбы с инфекцией сводилась к быстрой элиминации патогена из организма больного.

При этом лечение врачи стремились как можно скорее начать антибиотикотерапию, не дожидаясь результатов лабораторного исследования. Данный подход, успешно спасавший жизни пациентов в 20 веке, к настоящему времени привел к появлению

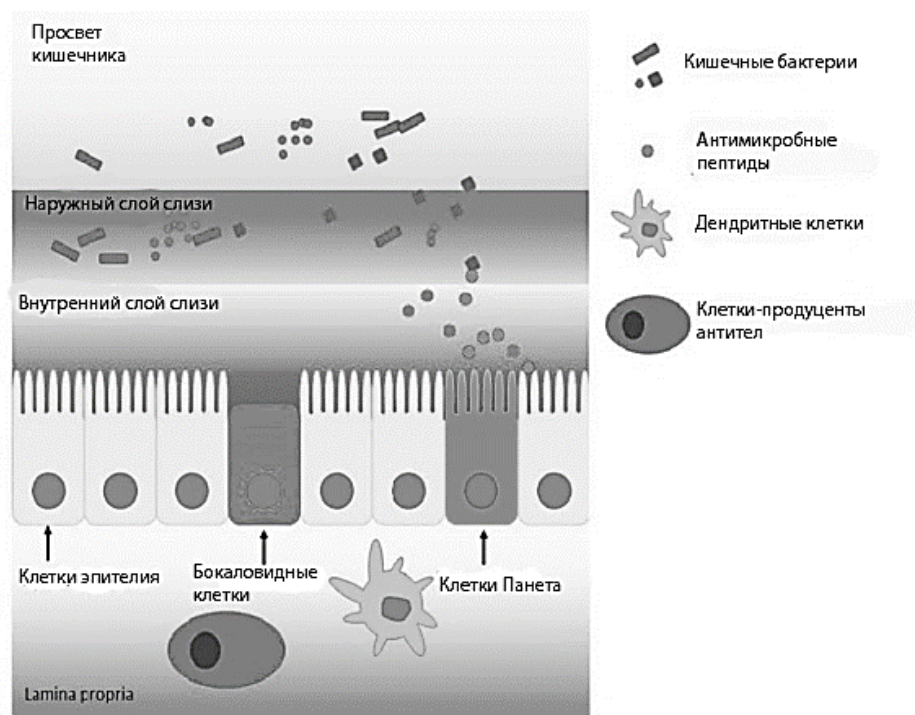


Рис. 1. Организация слизистого слоя толстой кишки (адаптировано из [64])

супербактерий — штаммов с множественной лекарственной устойчивостью [21].

В современной медицинской практике концепция терапии инфекционного заболевания, нацеленная на уничтожение возбудителя, в настоящее время должна быть заменена на комплекс лечебных мероприятий, направленных на восстановление естественного микробиоценоза, свойственного конкретному индивидууму. Метагеномные исследования последних лет показали, что человек является естественным резервуаром многочисленных потенциально патогенных штаммов бактерий одного и того же вида (например, стафилококков или энтерококков), различающихся по наличию генов лекарственной устойчивости и наличию разнообразных генов «вирулентности» в геноме. Поэтому для эффективного лечения на первый план должна выступать точная диагностика возбудителя заболевания и выявление его генетических особенностей, включающие исследование на наличие генов устойчивости к антибиотикам, генов вирулентности и характер их экспрессии. Лишь после этого для достижения эффективного результата будет возможно приступить к персонализированной терапии, направленной либо на снижение процентного содержания возбудителя заболевания в микробиоценозе, либо на его замещение на вариант бактерий того же вида с низким потенциалом патогенности.

СПОСОБЫ МИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ

Идея микробной терапии заключается в поступлении в организм микроорганизмов (в первую очередь это относится к бактериям и лечебным вирусам), которые, после попадания в организм, приведут к изменению микробиоценоза, свойственному здоровому организму. Из компонентов микробной терапии в первую очередь следует выделить пробиотики — живые бактерии, оказывающие благотворное воздействие на здоровье человека. Микроорганизмы с такого рода свойствами человечество стало использовать тысячелетия назад, в первую очередь, как способ борьбы с порчей продуктов питания, обусловленной патогенными бактериями, а также как способ элиминации патогенных микроорганизмов, как следствие микробного антагонизма [22].

В настоящее время пробиотики как компоненты функционального питания или лечебные препараты широко применяются во всем мире. Большинство используемых в мире пробиотических штаммов относится к группе молочнокислых бактерий (*Lactic acid bacteria* — LAB) или бифидобактерий, относящихся к типу *Actinobacteria*.

LAB включают в себя несколько различных родов: стрептококки, стафилококки, а также *Lactococcus*, *Pediococcus*, *Lactobacillus*, *Enterococcus*, *Leuconostoc* и некоторые другие. LAB способны ферментировать целый ряд сахаров, таких как ксилоза, рибоза, целлобиоза, арабиноза, глюкоза, фруктоза, но характерным признаком LAB является способность усваивать лактозу с образованием молочной кислоты (лактата). Эта способность позволила LAB развиваться на фруктах и овощах и, несколько позднее, на молоке и других продуктах, богатых молочным сахаром, вытесняя патогенные бактерии [23].

Начиная с И. И. Мечникова и его исследовательской группы изучение пробиотиков преимущественно было сосредоточено на роде *Lactobacillus*. Их и сегодня на рынке больше всего, хотя уровень исследований препаратов с лактобациллами невысок. Наиболее известен на рынке пробиотиков штамм *L. rhamnosus* GG, входящий в состав многих препаратов и пищевых продуктов.

Пробиотики на основе энтерококков также хорошо представлены на постсоветском и восточно-европейском рынках и менее распространены в Западной Европе и Соединенных Штатах. Например, препараты «Линекс» и «Бифиформ», содержащие энтерококки, составляют более 80 % российского рынка пробиотиков [24].

Среди других пробиотических штаммов следует отметить бифидобактерии, которые также известны как компоненты многих пробиотических препаратов и пищевых продуктов.

Другие пробиотики на рынке принадлежат к разным видам бацилл, кишечной палочки, сахаромикетов, некоторых бактериоидов и штаммов клостридий [25, 26, 27]. С недавних пор активнейшим образом разрабатываются пробиотики на основе таких анаэробных бактерий, как *Akkermansia muciniphila* и *Faecalibacterium prausnitzii* [28].

В научной литературе приведено немало примеров разнообразных бактериальных эффектов, иллюстрирующих воздействие бактерий на кишечный барьер. В частности, показано, что бифидобактерии способны усиливать барьерные функции эпителия в случае экспериментального некротизирующего энтероколита у мышей [29]. Установлено также, что не только бактерии, но и грибы, такие как *Sacharamyces Boulardii*, при различных патологиях желудочно-кишечного тракта могут успешно способствовать нормализации микробиоты и стабилизации кишечного барьера [30].

При этом оказалось, что видовая принадлежность того или иного пробиотического штамма не может гарантировать однонаправленного кли-

нического эффекта. Исследования пробиотиков на основе кишечной палочки показали, что пробиотическая кишечная палочка *E. coli* Nissle 1917 оказалась способной стимулировать экспрессию белка TJ (ZO-2) [31] и стимулировать мукозальный барьер [32]. С другой стороны, штамм *E. coli* C25, в отличие от Nissle 1917, повышал кишечную проницаемость [33].

К настоящему времени было проведено большое количество клинических исследований с применением пробиотиков при различных заболеваниях. Некоторые из этих исследований, направленных на лечение желудочно-кишечных патологий, таких как синдром раздраженного кишечника, болезнь Крона, поучит и неспецифический язвенный колит, доказывают эффективность некоторых штаммов пробиотиков в клинической практике. Тем не менее, результаты лечения с применением различных или даже одного и того же пробиотического штамма различались от исследования к исследованию. Например, в случае синдрома раздраженного кишечника (IBS) результаты исследований чаще всего демонстрировали положительный эффект пробиотической терапии, но некоторые исследования показали отсутствие различий, по сравнению с контролем, или даже ухудшение состояния [34–37].

Расхождения в результатах клинических исследований отражают тот факт, что прием пробиотических бактерий (иногда плохо изученных) у отдельных пациентов может приводить к конфликту с их собственной уникальной микробиотой и вызывать разное взаимодействие с тканями хозяина.

Например, существующее представление о том, что прием пробиотика будет способствовать длительной колонизации кишечника пробиотическим штаммом, не оправдалось. На деле большинство пробиотиков достаточно быстро элиминируются из организма, так как не соответствуют индигенной микробиоте, сформированной в раннем детстве [38, 39].

Не секрет, что большинство пробиотических штаммов лактобацилл, включая Мечниковскую болгарскую палочку, искусственно пассировалось человеком длительное время, а наиболее вероятным хозяином LAB пробиотиков является крупный рогатый скот. Адгезивность пробиотиков, которая также считалась важным полезным свойством бактерии, в настоящее время рассматривается, скорее, как негативный, а не позитивный признак штамма. Известно, что многие адгезины в настоящее время рассматриваются как факторы патогенности, да и, учитывая особенности организации кишечного барьера, адгезия пробиотических бактерий к эпителию может осуществляться лишь в условиях

отсутствия слизистого слоя, что явно свидетельствует о патологическом процессе. Именно поэтому современные представления о пробиотиках как терапевтических средствах следует рассматривать в разрезе их временного пребывания в кишечнике для выполнения ряда задач, сопряженных с восстановлением собственной микробиоты хозяина и восстановления кишечного барьера. При этом, в зависимости от патологии, пробиотики могут либо оказывать позитивное воздействие, либо не оказывать вовсе, либо, в довольно редких случаях, негативно воздействовать на организм.

В литературе выделяют три основных, наиболее важных, критерия, касающихся пробиотических функций штамма: антагонистический потенциал, влияние пробиотиков на процесс пищеварения и иммуномодуляция.

Антагонистические свойства бактерий-пробиотиков часто характеризуются высокой избирательностью, что определяет необходимость подбора пробиотиков в зависимости от доминирующего инфекционного агента. Появление пробиотиков в кишечнике оказывает существенные метаболические эффекты на организм, такие как снижение уровня холестерина, синтез витаминов, развитие диабета или ожирения [40–42]. Как правило, трудно отличить эффекты бактерий-пробиотиков, вводимых в общий микробиом, от активности собственной микробиоты. Эти реакции лучше контролируются у гнотобионтных животных или животных с искусственно вызванным дисбактериозом [43]. С другой стороны, организмы со «здоровой» микробиотой, как правило, устойчивы к колонизации внешними микроорганизмами [44].

Оценка иммуномодулирующих свойств пробиотиков, как правило, производится либо на организмах со сформированной микробиотой, либо на гнотобионтах, которые, как известно, дефектны в плане развития врожденной иммунной системы. Обе эти модели имеют свои слабые стороны. Было установлено, что пробиотики действительно могут влиять на врожденные и адаптивные иммунные функции, связанные с Toll-подобными рецепторами (TLR) с последующим подключением NF- κ B, JAK/STAT, MAPK и SAPK/JNK путей. Эти реакции сопровождаются дифференцированной экспрессией интерлейкинов и дефенсинов в зависимости от типа используемого пробиотика. Например, наиболее распространенной реакцией на пробиотик на основе молочнокислых бактерий или энтерококки является подавление экспрессии NF- κ B и IL-8 и индукция IL-10 [45–47]. Тем не менее, различные штаммы, принадлежащие к одному и тому же виду, могут модулировать иммунный ответ совершенно

по-разному, приводя к дифференцировке Т-лимфоцитов либо по провоспалительному, либо по противовоспалительному пути. Данный факт указывает на необходимость селективного подбора пробиотиков в зависимости от патологии и состояния иммунной системы хозяина.

Другой особенностью пробиотиков, которая интенсивно исследуется в последнее время, является их влияние на целостность эпителия. Пробиотики, принадлежащие к различным видам, могут влиять на экспрессию белков плотных контактов, блокирующих процесс бактериальной транслокации [45]. Эти эффекты были более заметны в случае, когда микробиота экспериментальных животных пострадала в результате искусственно индуцированных дисбиотических состояний [46]. Способность пробиотиков адресно воздействовать на микробиоценоз, сформировавшийся при различных патологических состояниях, открывает совершенно новые возможности применения полезных бактерий в терапии. Интересные перспективы применения пробиотиков в лечении нейродегенеративных заболеваний недавно были продемонстрированы на модели искусственного рассеянного склероза, разработанной в НИИ экспериментальной медицины. Оказалось, что если лабораторным животным с развивающимся рассеянным склерозом скармливать пробиотик на основе энтерококкового штамма L3, то можно в существенной степени замедлить развитие заболевания и достоверно снизить его тяжесть [47].

Бактерии, являющиеся высокопластичной и адаптивной к различным средам обитания системой, не обладают эмоциональной привязанностью к человеку как хозяину. Человеческий организм является для отдельных представителей микромира удобной средой обитания, которая предоставляет энергетические ресурсы, обеспечивает тепло, определенным газовым составом, а также служит средством диссеминации в пространстве. Поэтому рассмотрение пробиотиков в качестве чего-то абсолютного и полезного всем потребителям является проявлением псевдонаучного подхода микробной терапии, сформированного под давлением крупных промышленных корпораций, продающих определенные типы пробиотиков.

Способность штаммов-пробиотиков колонизовать слизистую оболочку позволяет сформировать естественный иммунологический барьер непосредственно в «воротах» инфекции, что делает их особенно ценными. Возможно, в недалеком будущем от массовой вакцинации населения мир перейдет к персонифицированной вакцинации людей с учетом региональной эпидемиологической обстановки и особенностей индивидуального иммунитета.

АУТОПРОБИОТИКИ И КИШЕЧНАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ

Если согласиться с тем, что дисбиоз является ключевым фактором развития многих неинфекционных и инфекционных заболеваний, то вполне логично рассматривать восстановление нормального микробиоценоза как важный фактор поддержания здоровья и его восстановления при заболевании. Лечебное действие пробиотиков осуществляется в результате взаимодействия: наиболее очевидно при дисбиотических условиях и малозаметно на фоне эубиоза — состояния условно «здоровой» микробиоты. При этом очевидно, что большинство пробиотиков, зарекомендовавших себя в качестве факторов воздействия на организм специфическим образом (например, как факторы микробного антагонизма или иммунологической модуляции), не способны к длительной колонизации организма пациента, так как у последнего к моменту начала микробной терапии уже сформировалась система распознавания «свой—чужой».

Микробная терапия с использованием селективных штаммов-пробиотиков дает терапевтические эффекты не всегда, что связано с необходимостью обеспечения микробного разнообразия в кишечнике. Вопрос обеспечения микробного разнообразия отчасти решается путем пересадки микробиоты от здорового человека.

Ставшая в последнее время крайне популярной фекальная трансплантация микробиоты (ФМП) является медицинской процедурой, которая основана на полной или частичной замене микробиоты хозяина микробиотой здорового донора [48]. В ходе клинических исследований на пациентах с воспалительным заболеванием кишечника (IBD) или для лечения псевдомембранозного колита, обусловленного *Clostridium difficile*, эффективность данного подхода показана вполне убедительно [49]. Основным недостатком фекальной трансплантации является сложность подбора адекватного донора, учитывая недостаточность знаний о микробиоме и особенно вируме (вирусной части микробиома) в отношении возможности вызывать отдаленные патологические реакции. К тому же современные данные метагеномных исследований показывают наличие штаммов бактерий с генами патогенности и генами устойчивости к большинству антибиотиков практически у любого внешне здорового человека, что делает ФМП небезопасной [50, 51]. Так, например, нет никакой гарантии, что минорное содержание штаммов энтеропатогенной кишечной палочки или мультирезистентного энтерококка в организме реципиента с ослабленной иммунной

системой не приведут к тяжелым инфекционным осложнениям. Другим недостатком фекальной трансплантации является тот факт, что процедура не учитывает индивидуальные особенности микробиоты, обусловленные механизмами иммунологической толерантности, что крайне важно для создания устойчивого консорциума бактерий.

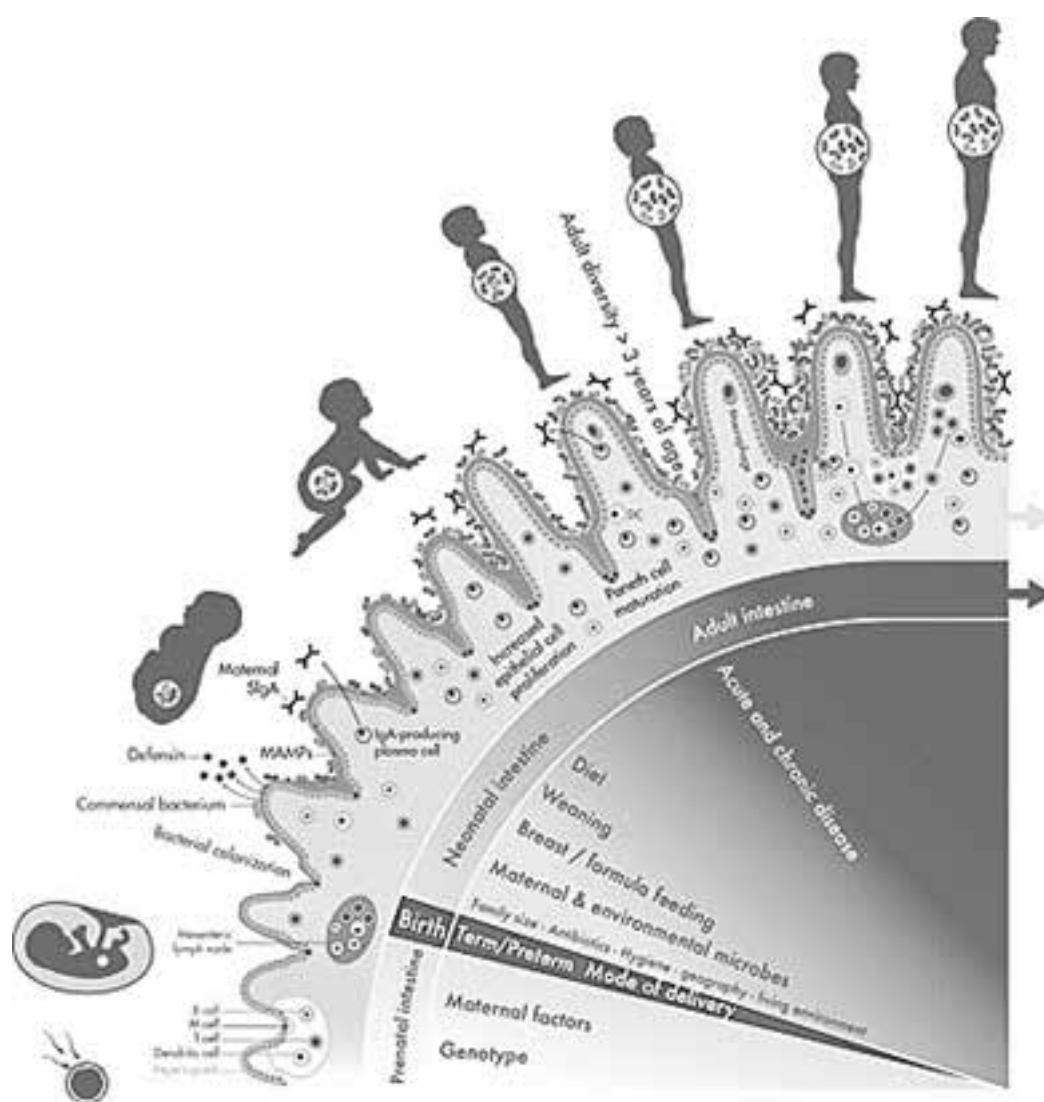
Однако модификация микробиоценоза при дисбиотических состояниях может осуществляться не только пробиотиками или путем фекальной трансплантации.

Нормальная микробиота у взрослых, будучи субстратом индивидуальной, имеет значительную степень стабильности и стремится восстановиться после временных нарушений в поведении, диете или из-

менении состояния здоровья, например, при инфекциях с последующей терапией антибиотиками [52].

Помимо значительного изменения в составе микробиоты в раннем детском возрасте, после установления индивидуального микробиоценоза возрастные флуктуации состава микробиоты по представительству основных семейств и родов микроорганизмов невелики, причем крайне выражена стабильность индивидуального состава микроорганизмов (рис. 2).

Согласно «гигиенической теории», примерно через 1000 дней после рождения ребенка его иммунная система полностью созревает и воспринимает собственную микробиоту как иммунологически родственную, отторгая другие микроорганизмы



Становление микробиоты и системы иммунитета с возрастом

Рис. 2. Формирование микробиоты человека в процессе онтогенеза (адаптировано из [65])

как чужеродные. Этот древний механизм иммунологической толерантности, свойственный практически всем животным, является мощным способом защиты от патогенов, включая те, с которыми организм вообще никогда не встречался. Не случайно, в условиях пандемии SARS-Cov-2 важное значение для выздоровления играет собственная микробиота и ее состояние [53, 54, 55].

Альтернативой фекальной трансплантации является подход, основанный на использовании штаммов собственных бактерий человека для восстановления нормальной микробиоты в случае дисбиотических состояний. Этот подход, названный как технология аутопробиотиков, или персонифицированная симбионтная терапия (ПЕРСТ), предполагает выделение отдельных представителей микробиоты в виде чистых культур, их генетический анализ и возвращение бактерий обратно в кишечник после размножения их вне организма [56, 57]. Многообразные исследования на лабораторных животных показали полную безвредность симбионтной терапии. Существенно, что у этих бактерий уже имеется «прописка» на длительное пребывание в составе микробиоты реципиента. За счет этого они успешно колонизируют кишечник и способствуют восстановлению микробного консорциума за счет собственных, индигенных штаммов бактерий, содержание которых было подавлено в условиях дисбиоза. Штаммы-аутопробиотики легко проанализировать генетически на предмет содержания генов патогенности, что исключит возможность побочных реакций данного подхода.

В идеале предполагается выделение штаммов-аутопробиотиков из микробиоты, заблаговременно сохраненной в криобанках. Однако опыт клинических исследований показал возможность выделять штаммы аутопробиотиков и у лиц с дисбиотическими состояниями [58]. Обычно процедура от забора микробиоты до подготовки аутопробиотика в виде молочнокислой закваски занимает 1 неделю, что позволяет пользоваться технологией даже в условиях клиники. В наших клинических исследованиях пациентов с СРК, неспецифическим язвенным колитом и пневмонией аутопробиотики давали значительный положительный эффект [22]. Недавние исследования на пациентах с онкологическими заболеваниями, метаболическими и нейродегенеративными расстройствами показали возможность успешной микробной терапии при этих заболеваниях [59, 60, 61, 62, 63]. В настоящее время в рамках исследовательских проектов Научного центра мирового уровня «Центр персонализированной медицины» проводится комплекс исследований, посвященных возможности использования аутопробиотиков

на основе индигенных энтерококков при метаболическом синдроме и колоректальным раке. Первые результаты данных работ обнадеживают. Однако восстановление естественного микробиоценоза требуется не только в случае дисбиоза кишечника. Заболевания кожи, гениталий, ротовой полости также протекают с нарушением микробиоценоза, причем в ряде случаев эти нарушения имеют этиологическое значение. Поисковые исследования микробной терапии заболеваний у людей с нарушениями в этих областях микробной колонизации уже сейчас дают самые обнадеживающие результаты.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несомненно, что в настоящее время мы не имеем достаточного количества данных об эффективности и отдаленных последствиях микробной терапии и, в частности, терапии аутопробиотиками. В недалеком будущем будут разработаны новые подходы к аутопробиотикотерапии, а штаммовый и видовой состав аутопробиотиков будет существенно расширен. Перспективы коррекции микробиоценоза аутопробиотиками во многом зависят от создания сети криохранилищ для консервации микробиоты здоровых лиц в качестве резерва наиболее клинически эффективных штаммов. Однако уже очевидно, что микробная терапия и микробная модуляция микробного состава людей с различными патологиями, обусловленными или сопровождающимися дисбиозом, являются важнейшими компонентами персонифицированной терапии современности.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Pessione E. Lactic acid bacteria contribution to gut microbiota complexity: lights and shadows. *Front Cell Infect Microbiol.* 2012; 2:86.
2. Kumar M, Nagpal R, Kumar R, Hemalatha R, Verma V, Kumar A, Chakraborty C, Singh B, Marotta F, Jain S, Yadav H. Cholesterol-lowering probiotics as potential biotherapeutics for metabolic diseases. *Exp Diabetes Res.* 2012:902917.
3. Ulsemer P, Toutounian K, Kressel G, Schmidt J, Karsten U, Hahn A and Goletz S. Safety and tolerance of *Bacteroides xylanisolvens* DSM 23964 in healthy adults *Beneficial Microbes*, June 2012; 3(2): 99–111.
4. Hyland NP, Quigley EM, Brint E. Microbiota-host interactions in irritable bowel syndrome: Epithelial

barrier, immune regulation and brain-gut interactions. *World J Gastroenterol.* 2014 Jul 21;20(27):8859–8866.

5. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI (2006) An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 444(7122): 1027–1031.

6. Bruce-Keller AJ, Salbaum JM, Luo M, Blanchard E 4th, Taylor CM, Welsh DA, Berthoud HR. Obese-type Gut Microbiota Induce Neurobehavioral Changes in the Absence of Obesity. *Biol Psychiatry.* 2014 Jul 18. pii: S0006-3223(14)00520-4.

7. Tilg H, Moschen AR. Microbiota and diabetes: an evolving relationship. *Gut.* 2014 Sep;63(9):1513–21.

8. Wang X, Ota N, Manzanillo P, Kates L, Zavala-Solorio J, Eidenschenk C, Zhang J, Lesch J, Lee WP, Ross J, Diehl L, van Bruggen N, Kolumam G, Ouyang W. Interleukin-22 alleviates metabolic disorders and restores mucosal immunity in diabetes. *Nature.* 2014 Aug 6.

9. Ito M, Adachi-Akahane S. Inter-organ communication in the regulation of lipid metabolism: focusing on the network between the liver, intestine, and heart. *J Pharmacol Sci.* 2013;123(4):312–7].

10. Rinninella E, Cintoni M, Raoul P, et al. Food Components and Dietary Habits: Keys for a Healthy Gut Microbiota Composition. *Nutrients.* 2019;11(10):2393. Published 2019 Oct 7. DOI:10.3390/nu11102393.

11. Manco M. Gut microbiota and developmental programming of the brain: from evidence in behavioral endophenotypes to novel perspective in obesity. 2012. *Front Cell Infect Microbiol* 2:109. Epub 2012. 49.(53).

12. Hooper LV, Littman DR, Macpherson AJ. Interactions between the microbiota and the immune system. *Science.* 2012;336:1268–1273.

13. Swidsinski A, Loening-Baucke V, Lochs H, Hale LP. Spatial organization of bacterial flora in normal and inflamed intestine: a fluorescence in situ hybridization study in mice. *World J Gastroenterol.* 2005;11: 1131–1140.

14. Pelaseyed T, Bergström J, Gustafsson J, et al. Mucus and mucins of the goblet cells and enterocytes provide the first defense line of the gastrointestinal tract and interact with the immune system. *Immunological Reviews* Volume 260, Issue 1, pages 8–20, 19 Jun 2014. DOI: 10.1111/imr.12182.

15. Alexander KL, Targan SR, Elson CO 3rd. Microbiota activation and regulation of innate and adaptive immunity. *Immunol Rev.* 2014 Jul;260(1):206–20. DOI: 10.1111/imr.12180.

16. Garcia-Gutierrez E, Mayer MJ, Cotter PD, Narbad A. Gut microbiota as a source of novel antimicrobials. *Gut Microbes.* 2019; 10(1):1–21.

17. Peng L, Li ZR, Green RS, Holzman IR, Lin J. Butyrate enhances the intestinal barrier by facilitating tight junction assembly via activation of AMP-activated

protein kinase in Caco-2 cell monolayers. *J Nutr.* 2009 Sep; 139(9):1619–25.

18. Tannock G.W. 2010. The Bowel Microbiota and Inflammatory Bowel Diseases. *Int J Inflam* 954051. PMID: PMC3004003.

19. Zhao Y, Chen F, Wu W, et al. GPR43 mediates microbiota metabolite SCFA regulation of antimicrobial peptide expression in intestinal epithelial cells via activation of mTOR and STAT3. *Mucosal Immunol.* 2018;11(3):752–762. DOI:10.1038/mi.2017.118.

20. Valeri M, Rossi Paccani S, Kasendra M, Nesta B, Serino L, Pizza M, et al. (2015) Pathogenic *E. coli* Exploits SslE Mucinase Activity to Translocate through the Mucosal Barrier and Get Access to Host Cells. *PLoS ONE* 10(3): e0117486. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0117486>

21. Gray DA, Wenzel M. Multitarget Approaches against Multiresistant Superbugs. *ACS Infect Dis.* 2020 Jun 12;6(6):1346–1365. DOI: 10.1021/acsinfecdis.0c00001. Epub 2020 Mar 19. PMID: 32156116; PMID: PMC7307902.

22. Suvorov A. Gut microbiota, probiotics, and human health. *Biosci Microbiota Food Health.* 2013;32:81–91. add DOI: 10.12938/bmfh.32.81.

23. Malo MS, Alam SN, Mostafa G, Zeller SJ, Johnson PV, Mohammad N, Chen KT, Moss AK, Ramasamy S, Faruqi A, Hodin S, Malo PS, Ebrahimi F, Biswas B, Narisawa S, Millán JL, Warren HS, Kaplan JB, Kitts CL, Hohmann EL, Hodin RA. 2010. Intestinal alkaline phosphatase preserves the normal homeostasis of gut microbiota. *Gut* 59:1476–1484].

24. Carr FJ, Chill D, Maida N. The lactic acid bacteria: a literature survey. *Crit. Rev. Microbiol.* 2002;28: 281–370 www.gidrm.ru/includes/mktng/marketing.

25. Hempel S, Newberry SJ, Maher AR, Wang Z, Miles JN, Shanman R, Johnsen B, Shekelle PG. 2012. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 307:1959–1969.

26. Woo TD, Oka K, Takahashi M, Hojo F, Osaki T, Hanawa T, Kurata S, Yonezawa H, Kamiya S. Inhibition of the cytotoxic effect of *Clostridium difficile* in vitro by *Clostridium butyricum* MIYAIRI 588 strain. *J Med. Microbiol.* 2011;60:1617–1625.

27. Ritchie M, Romanuk T. A Meta-Analysis of Probiotic Efficacy for Gastrointestinal. *Diseases PLoS One.* 2012;7(4): e34938.

28. Verhoog S, Taneri PE, Roa Díaz ZM, et al. Dietary Factors and Modulation of Bacteria Strains of *Akkermansia muciniphila* and *Faecalibacterium prausnitzii*: A Systematic Review. *Nutrients.* 2019;11(7):1565. Published 2019 Jul 11. DOI:10.3390/nu11071565.

29. Bergmann KR, Liu SX, Tian R, Kushnir A, Turner JR, Li HL, Chou PM, Weber CR, De Plaen IG *Bifidobacteria*

stabilize claudins at tight junctions and prevent intestinal barrier dysfunction in mouse necrotizing enterocolitis. *Am J Pathol*. 2013 May; 182(5):1595–606.

30. Terziolo C, Dapigny M, Andre F. Beneficial effects of *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 on clinical disorders associated with intestinal barrier disruption. *Clin Exp Gastroenterol*. 2019; 12:67–82.

31. Ukena SN, Singh A, Dringenberg U, Engelhardt R, Seidler U, Hansen W, Bleich A, Bruder D, Franzke A, Rogler G, Suerbaum S, Buer J, Gunzer F, Westendorf AM. Probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 inhibits leaky gut by enhancing mucosal integrity. *PLoS One*. 2007 Dec 12; 12(12):e1308.

32. Anderson JM, Van Itallie CM. Physiology and function of the tight junction. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2009 Aug; 1(2):a002584.

33. Zareie M, Riff J, Donato K, McKay DM, Perdue MH, Soderholm JD, Karmali M, Cohen MB, Hawkins J, Sherman PM. Novel effects of the prototype translocating *Escherichia coli*, strain C25 on intestinal epithelial structure and barrier function. *Cell Microbiol*. 2005 Dec; 7(12):1782–97.

34. Kamada N, Chen GY, Inohara N, Núñez G. Control of pathogens and pathobionts by the gut microbiota. *Nat Immunol*. 2013 Jul; 14(7):685–90.

35. Farup PG, Jacobsen M, Ligeard SC, Rudi K. 2012. Probiotics, symptoms, and gut microbiota: what are the relations? A randomized controlled trial in subjects with irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Res Pract* 2012:214102. Epub 2012 Jul 31.

36. Lee BJ, Bak YT. 2011. Irritable Bowel Syndrome, Gut Microbiota and Probiotics. *J Neurogastroenterol Motil* 17:252–266.

37. McFarland LV, Dublin S. Meta-analysis of probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2008;14: 2650–2661.

38. Galdeano CM, Perdigón G. Role of viability of probiotic strains in their persistence in the gut and in mucosal immune stimulation. *J Appl Microbiol*. 2004;97(4):673–81. DOI: 10.1111/j.1365-2672.2004.02353.x. PMID: 15357716.

39. Hurkala J, Lauterbach R, Radziszewska R, Strus M, Heczko P. Effect of a Short-Time Probiotic Supplementation on the Abundance of the Main Constituents of the Gut Microbiota of Term Newborns Delivered by Cesarean Section-A Randomized, Prospective, Controlled Clinical Trial. *Nutrients*. 2020 Oct 14;12(10):3128. DOI: 10.3390/nu12103128. PMID: 33066338; PMCID: PMC7602088.

40. Machado MV, Cortez-Pinto H. Gut microbiota and nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Hepatol*. 2012; 11:440–449.

41. Nakamura YK, Omaye ST. Metabolic diseases and pro- and prebiotics: Mechanistic insights. *Nutr Metab (Lond)*. 2012;19:60.PMID:22713169.

42. Cani PD, Delzenne NM. Interplay between obesity and associated metabolic disorders: new insights into the gut microbiota. *Curr Opin Pharmacol*. 2009;9:737–743.

43. MachoFernandez E, Valenti V, Rockel C, Hermann C, Pot B, Boneca IG, Grangette C. Anti-inflammatory capacity of selected lactobacilli in experimental colitis is driven by NOD2-mediated recognition of a specific peptidoglycan derived muropeptide. *Gut* 2011;60: 1050–1059.

44. Mangalat N, Liu Y, Fatheree NY, Ferris MJ, Van Arsdall MR, Chen Z, Rahbar MH, Gleason WA, Norori J, Tran DQ, Rhoads JM. Safety and Tolerability of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 and Effects on Biomarkers in Healthy Adults: Results from a Randomized Masked Trial. *PLoS One*. 2012; 7:e43910.

45. Petrof EO, Claud EC, Sun J, Abramova T, Guo Y, Waypa TS, He SM,

Nakagawa Y, Chang EB. Bacteria-free solution derived from *Lactobacillus plantarum* inhibits multiple NFκB pathways and inhibits proteasome function,” *Inflammatory Bowel Diseases*. 2009;5: 1537–1547.

46. Schlee M, Harder J, Köten B, Stange EF, Wehkamp J, Fellermann K. Probiotic lactobacilli and VSL#3 induce enterocyte β-defensin 2,” *Clinical and Experimental Immunology*. 2008; 151: 528–535.

47. Yoon SS, Sun J. 2011. Probiotics, nuclear receptor signaling, and antiinflammatory pathways. *Gastroenterol Res Pract*. 2011:971938.

48. Putaala H, Salusjärvi T, Nordström M, Saarinen M, Ouwehand AC, Bech Hansen E, Rautonen N. Effect of four probiotic strains and *Escherichia coli* O157:H7 on tight junction integrity and cyclo-oxygenase expression. *Res Microbiol*. 2008 Nov-Dec;159(9-10):692–8. Do.

49. Ermolenko E, Gromova L, Borshev Yu, Voeikova A, Karaseva A, Ermolenko K, Gruzdkov A, Suvorov A. Influence of different probiotic lactic acid bacteria on microbiota and metabolism of rats with dysbiosis. *Biosci Microbiota Food Health*. 2013; 32(2):41–49.

50. Abdurasulova IN, Matsulevich AV, Tarasova EA, Kudrjavitsev IV, Serebrjakova MK, Ermolenko EI, Bisaga GN, Klimenko VM, Suvorov AN. *Enterococcus faecium* L3 and glatiramer acetate ameliorate of experimental allergic encephalomyelitis (EAE) in rats by affecting different populations of immune cells. *Benef Microbes*. 2016;7(5):719–729.

51. Tiwari SK, Dicks LMT, Popov IV, Karaseva A, Ermakov AM, Suvorov A, Tagg JR, Weeks R, Chikindas ML. Probiotics at War Against Viruses: What Is Missing From the Picture? *Front Microbiol*. 2020 Aug 20;11:1877. DOI: 10.3389/fmicb.2020.01877. PMID: 32973697; PMCID: PMC7468459.

52. Budding AE, Grasman ME, Lin F, Bogaards JA, Soeltan-Kaersenhout DJ, Vandenbroucke-Grauls CM, van Bodegraven AA, Savelkoul PH. ISpro: high-

throughput molecular fingerprinting of the intestinal microbiota. *FASEB J.* 2010;24:4556–4564.

53. Dhar D, Mohanty A. Gut microbiota and Covid-19- possible link and implications. *Virus Res.* 2020 Aug;285:198018. DOI: 10.1016/j.virusres.2020.198018. Epub 2020 May 13. PMID: 32430279; PMCID: PMC7217790.

54. Taghinezhad-S S, Mohseni AH, Bermúdez-Humarán LG, Casolaro V, Cortes-Perez NG, Keyvani H, Simal-Gandara J. Probiotic-Based Vaccines May Provide Effective Protection against COVID-19 Acute Respiratory Disease. *Vaccines (Basel).* 2021 May 6;9(5):466. DOI: 10.3390/vaccines9050466. PMID: 34066443; PMCID: PMC8148110.

55. Wang JW, Kuo CH, Kuo FC, Wang YK, Hsu WH, Yu FJ, Hu HM, Hsu PI, Wang JY, Wu DC. Fecal microbiota transplantation: Review and update. *J Formos Med Assoc.* 2019 Mar;118 Suppl 1:S23–S31. DOI: 10.1016/j.jfma.2018.08.011. Epub 2018 Sep 1. PMID: 30181015.

56. Fang H, Fu L, Wang J. Protocol for Fecal Microbiota Transplantation in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int.* 2018 Sep 13;2018:8941340. DOI: 10.1155/2018/8941340. PMID: 30302341; PMCID: PMC6158944.

57. Bäumlér AJ, Sperandio V. Interactions between the microbiota and pathogenic bacteria in the gut. *Nature.* 2016 Jul 7;535(7610):85–93.

58. Pamer EG. Resurrecting the intestinal microbiota to combat antibiotic-resistant pathogens. *Science.* 2016 Apr 29;352(6285):535–8. DOI: 10.1126/science.aad9382. PMID: 27126035; PMCID: PMC4984266.

59. Suvorov A, Karaseva A, Kotyleva M, et al. Autoprobiotics as an Approach for Restoration of Personalized Microbiota. *Front Microbiol.* 2018;9:1869. Published 2018 Sep 12. DOI:10.3389/fmicb.2018.01869.

60. Ермоленко Е.И., Ерофеев Н.П., Захарова Л.Б., Парийская Е.Н., Котылева М.П., Крамская Т.А., Карасева А.Б., Суворов А.Н. Особенности состава микробиоты и моторики кишечника после коррекции экспериментального дисбиоза пробиотическими и аутопробиотическими энтерококками. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2017. № 7 (143). С. 89–96.

61. Соловьева О.И., Симаненков В.И., Суворов А.Н., Ермоленко Е.И., Шумихина И.А., Свиридо Д.А. Использование пробиотиков и аутопробиотиков в лечении синдрома раздраженной толстой кишки. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2017. № 7 (143). С. 115–120.

62. Симаненков В.И., Бакулина Н.В., Тихонов С.В., Ермоленко Е.И., Декканова В.Д., Котылева М.П., Лавренова Н.С., Воропаева Л.С., Коржева М.Д., Суворов А.Н., Цапиева А.Н. Эффективность и безопасность аутопробиотической терапии у пациентов с сахарным диабетом второго типа, *Медицинский алфавит.* 2020. № 30. С. 48–53.

63. Боровкова Е.А., Алиева Е.В., Ковалев Д.А. и др. Оценка безопасности индигенных лактобацилл кишечника, перспективных в качестве аутопробиотиков. *Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки.* 2020. № 7. С. 14–19.

64. Zhang M, Sun K, Wu Yu, Yang Yi, Tso P, Wu Z. Interactions between Intestinal Microbiota and Host Immune Response in Inflammatory Bowel Disease, *Frontiers in Immunology.* 2017, 8, 942.

65. Wopereis H. The first thousand days — intestinal microbiology of early life: establishing a symbiosis. <https://doi.org/10.1111/pai.12232>

Информация об авторах:

Суворов Александр Николаевич, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующий отделом молекулярной микробиологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины».

Author information:

Suvorov Alexander N., MD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Molecular Microbiology of the Institute of Experimental Medicine.

ISSN 2782-3806
 ISSN 2782-3814 (Online)
 УДК 616.853-055-089

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЭПИЛЕПСИИ: ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ КОМОРБИДНЫХ АФФЕКТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ ПРИ ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОЙ ЭПИЛЕПСИИ У ПАЦИЕНТОВ НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

Банникова В. Д., Самочерных К. А., Деньгина Н. О.,
 Одинцова Г. В.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, филиал Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт имени профессора А. Л. Поленова, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Одинцова Галина Вячеславовна,
 ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
 Минздрава России,
 ул. Аккуратова, д. 2,
 Санкт-Петербург, Россия, 197341.
 e-mail: ajo@mail.ru

Статья поступила в редакцию
 10.01.2022 и принята к печати
 24.01.2022.

РЕЗЮМЕ

Актуальность исследования эмоциональной сферы пациентов нейрохирургического профиля с фармакорезистентной эпилепсией обусловлена высокой частотой патологии и влиянием на качество жизни пациента. **Цель** исследования. Исследование гендерных показателей депрессии и тревожности у пациентов нейрохирургического профиля с фармакорезистентной эпилепсией. **Материалы и методы.** В 2019–2020 годах на базе Российского научно-исследовательского нейрохирургического института им. проф. А. Л. Поленова проведено изучение коморбидной аффективной патологии у 46 пациентов нейрохирургического стационара с фармакорезистентной эпилепсией в 2-х гендерных группах: 1 группа — пациенты мужского пола и 2 группа — пациентки женского пола с использованием для скрининга ГШТД, углубленно ГТР-7, шкалы Бека. **Результаты.** Средний возраст исследуемых — $30,8 \pm 7,1$ года. Соотношение мужчины/женщины = 1,5:1. Средняя длительность заболевания — 19,2 года, возраст начала заболевания — 11,7 лет. По HADS: норма — в 74 % и 61 %; субклинически выраженная тревога/депрессия — 10 % и 17 %; клинически выраженная тревога/депрессия — 16 % и 22 % пациентов соответственно. По шкале GAD-7 преобладал минимальный уровень тревожности — 57 % и 50 %. По шкале Бека отсутствовали депрессивные симптомы у 50 % и 37 % соответственно. Персонализация подходов к лечению пациентов с аффективными расстройствами определяется двумя основными моментами: включением в схему терапии, помимо АЭП, препаратов с антидепрессивными и противотревожными эффектами и учет

влияния конкретного АЭП на эмоциональную сферу. **Выводы.** Среди пациентов нейрохирургического профиля с фармакорезистентной эпилепсией наблюдается преобладание пациентов с отсутствием симптомов тревоги и депрессии, как среди пациентов мужского, так и женского пола. При длительном течении фармакорезистентной эпилепсии гендерные различия в эмоциональной сфере пациентов сглаживаются. Необходимо расширить выборку и продолжить изучение гендерных особенностей пациентов нейрохирургического профиля для персонализации лечения фармакорезистентной эпилепсии.

Ключевые слова: гендерные аспекты, депрессия, нейрохирургия, тревожность, эпилепсия.

Для цитирования: Банникова В.Д., Самочерных К.А., Денгина Н.О., Одинцова Г.В. Персонализированное лечение эпилепсии: гендерные особенности коморбидных аффективных расстройств при фармакорезистентной эпилепсии у пациентов нейрохирургического профиля. Российский журнал персонализированной медицины. 2022;2(1):63-72. DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-1-63-72.

PERSONALISED TREATMENT FOR EPILEPSY: GENDER-SPECIFIC COMORBID EMOTIONAL DISTURBANCES IN DRUG-RESISTANT EPILEPSY IN NEUROSURGICAL PATIENTS

Bannikova V. D., Samochernykh K. A., Dengina N. O., Odintsova G. V.

Almazov National Medical Research Centre, Polenov Neurosurgical Institute, affiliated institution, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Odintsova Galina V.,
Almazov National Medical
Research Centre,
Akkuratova str. 2, Saint Petersburg,
Russia, 197341.
e-mail: ajo@mail.ru

Received 10 January 2022, accepted
24 January 2022.

ABSTRACT

Background. Because of the apparent frequency and impact on patients' quality of life, it is important to investigate the emotional domain of neurosurgical patients with drug-resistant epilepsy. The **objective** of this study was to investigate gender-specific signs of depression and anxiety in neurosurgical patients with drug-resistant epilepsy. **Design and methods.** In 2019–2020, Polenov Neurosurgical Institute studied comorbid emotional disturbances in

46 neurosurgical patients with drug-resistant epilepsy in two gender groups: Group 1 — male patients and Group 2 — female patients, using HADS, GAD-7, and Beck's Depression Inventory in-depth screening. **Results.** The mean age of participants in the study was 30.8 ± 7.1 years. The male-to-female ratio was 1.5 to 1. The disease lasted an average of 19.2 years, with a mean age of onset of 11.7 years. HADS: normal in 74 % and 61 % of cases, subclinical anxious/depressed in 10 % and 17 % of cases, and clinical anxious/depressed in 16 % and 22 % of cases, respectively. On the GAD-7 scale, 57 % and 50 % were minimally anxious, 25 % and 11 % mildly anxious, 7 % and 33 % moderately anxious and 11 % and 6 % severely anxious. On the Beck's Depression Inventory, 50 % and 37 % had no depressive symptoms, 32 % and 26 % had mild depression, 7 % and 23 % had moderate depression, 7 % and 5 % had severe depression, and 4 % and 9 % had clinical depression. Personalisation of treatment approaches for patients with affective disorders is driven by two key points: the inclusion of medications with antidepressant and antianxiety effects in addition to AEDs, and consideration of the effect of a given AED on the emotional domain. **Conclusion.** Among neurosurgical patients with drug-resistant epilepsy, patients without symptoms of anxiety and depression predominate in both male and female patients. In the long-term course of drug-resistant epilepsy, the gender differences in the emotional range of patients flatten out. There is a need to expand the sample and further investigate gender characteristics of neurosurgical patients in order to personalise the treatment of drug-resistant epilepsy.

Keywords: anxiety, depression, epilepsy, gender-specific aspects, neurosurgery.

For citation: *Bannikova VD, Samochernykh KA, Dengina NO, Odintsova GV. Personalised treatment for epilepsy: gender-specific comorbid emotional disturbances in drug-resistant epilepsy in neurosurgical patients. Russian Journal for Personalized Medicine. 2022;2(1):63-72. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-1-63-72.*

Список сокращений: АЭП — антиэпилептический(ие) препарат(ы), ГТР-7 — шкала генерализованного тревожного расстройства, ГШТД / HADS — Госпитальная шкала тревоги и депрессии, ФРЭ — фармакорезистентная эпилепсия, ЭП — эпилептический приступ.

ВВЕДЕНИЕ

Развитие эпилептологии в последние годы характеризуется обновлением основных понятий и классификаций, что ускорило внедрение персонализированного подхода в лечении эпилепсий. Персонализированная, или предсказательная, индивидуализированная медицина — это совокупность методов профилактики (предупреждения) болезни, диагностики и лечения в случае ее возникновения, основанных на индивидуальных особенностях пациента. Это особенно важно для пациентов с хроническими заболеваниями. В международной эпи-

лептологии обновлено практическое определение эпилепсии, позволяющее начинать специфическое лечение на ранних этапах заболевания, после первого эпилептического приступа (ЭП) при высоком риске повторных ЭП [1]. При длительном течении эпилепсии нарастает тяжесть заболевания, при этом эффективность медикаментозного лечения снижается [2]. У 30–40 % пациентов формируется фармакорезистентная эпилепсия (ФРЭ) — невозможность достижения соответствующего контроля приступов при выполнении условий адекватного применения 2-х хорошо переносимых и правильно подобранных и используемых схем антиэпилептических препаратов (АЭП) [3]. Несмотря на продолжающееся развитие сферы медикаментозного лечения эпилепсии, появление новых групп АЭП и схем терапии, достигнуть ремиссии удастся не во всех случаях. Так, по мере подбора терапии вероятность ответа становится ниже, особенно начиная с третьей схемы лечения [4]. По мнению Chen

и соавторов (2018), к 2014 году эффективность медикаментозной противоэпилептической терапии составила 63,7 %, то есть практически не изменилась по сравнению с концом 1990-х гг. (64 %), несмотря на расширение арсенала АЭП как с количественной, так и с качественной точек зрения [5]. Эти факторы способствовали необходимости внедрения дополнительных методов лечения, расширению показаний к хирургическим методам лечения эпилепсии [6]. С позиции персонифицированной медицины важным событием явилось принятие новой классификации эпилепсий и эпилептических приступов [7]. В новой классификации впервые включен раздел «Коморбидные заболевания», что расширило возможности эффективной терапии заболевания. Аффективные расстройства являются одной из частых сопутствующих патологий при эпилепсии, снижают удовлетворенность результатом лечения, определяя суицидальное поведение [8], существенно снижают качество жизни пациентов с эпилепсией. Одной из современных тенденций мировой медицины является смещение фокуса внимания с физического состояния на качество жизни пациентов — уровень субъективной удовлетворенности человека физической, психической, эмоциональной и социальной сторонами жизни. В 60 % случаев фармакорезистентной эпилепсии сопутствуют расстройства в высшей психической сфере, такие аффективные расстройства, как депрессия, тревога, что значительно ухудшает качество жизни этих пациентов [9]. Не только физическая, но и эмоциональная сфера жизни пациентов с фармакорезистентной эпилепсией подвергается значительной травматизации в течение длительного времени прогрессирования заболевания. Внедрение хирургического метода, как одного из новых подходов в лечении фармакорезистентной эпилепсии, обращает на себя внимание ученых, в том числе и как коморбидный фактор, также оказывающий влияние на качество жизни пациента как на дооперационном, так и на послеоперационном этапах лечения. Так, по данным Н. И. Шова и соавторов (2019), пациенты нейрохирургического профиля характеризуются более широким спектром и тяжестью психопатологических расстройств [10].

Существуют также гендерные особенности эмоциональной сферы, которые могут, в свою очередь, оказывать влияние на выбор тактики ведения пациента. Исследования пациентов Украины и Европы 2017 года показали, что женщины, в среднем по Европе, оказались более подвержены тревожности и депрессии, чем пациенты мужского пола [11]. Гендерные особенности также являются коморбидным фактором в течении эпилепсии. Так, у женщин эпилептический статус провоцируется в специфиче-

ческие периоды, обусловленные изменениями уровня нейростероидов [12]. Нарушения эмоциональной сферы также негативно сказываются на социальной активности и семейном функционировании людей с эпилепсией [13].

Однако вопрос гендерных особенностей эмоциональной сферы пациентов нейрохирургического профиля с длительным анамнезом фармакорезистентной эпилепсии исследован недостаточно. Коморбидная аффективная патология у пациентов нейрохирургического профиля с фармакорезистентной эпилепсией является актуальной сферой для изучения.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование гендерных показателей коморбидной патологии: депрессии и тревоги у пациентов нейрохирургического профиля с фармакорезистентной эпилепсией для персонификации подходов к лечению.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования — одноцентровое, ретроспективное, неконтролируемое, открытое наблюдательное исследование. Работа является частью исследования в рамках государственного задания № 056-00119-22-00, тема «Стратификация рисков, выбор оптимальной стратегии хирургического лечения и прогнозирование исходов у пациентов с фармакорезистентной структурной эпилепсией», проводимого на базе РНХИ им. проф. А. Л. Поленова. Объектом исследования явились пациенты с фармакорезистентной эпилепсией нейрохирургического профиля. Предмет исследования — коморбидные аффективные расстройства: распространенность и выраженность тревоги и депрессии.

В исследование включено 46 лиц обоего пола из базы пациентов, обследовавшихся и проходивших нейрохирургическое лечение эпилепсии в РНХИ им. проф. А. Л. Поленова в 2019–2020 годах. Пациенты были разделены на две группы по полу.

Критерии включения:

1. Установленный диагноз эпилепсии в соответствии с классификацией эпилепсий и эпилептических признаков.
2. Применение в анамнезе более 2-х препаратов в соответствии с определением фармакорезистентной эпилепсии.
3. Возраст старше 18 лет.
4. Пациенты в пред- или послеоперационном периоде.

Критерии исключения:

1. Детский возраст.
2. Применение менее 2-х АЭП в терапии.

Исследованы демографические, клинические показатели, связанные с эпилепсией (длительность заболевания, возраст дебюта, диагноз, латерализация эпилептического очага, процент прооперированных пациентов в группах).

Анкетирование

Проведено тестирование по скрининговым шкалам: Госпитальная шкала тревоги и депрессии (ГШТД / HADS). При интерпретации результатов учитывался суммарный показатель по каждой подшкале с выделением 3-х областей значений: 0–7 — норма (отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги и депрессии), 8–10 — субклинически выраженная тревога/депрессия, 11 и выше — клинически выраженная тревога/депрессия. Также использованы дополнительные, уточняющие шкалы для более детальной оценки состояния: шкала Генерализованного тревожного расстройства (ГТР-7), Шкала депрессии Бека. ГТР-7 (GAD-7) — краткий опросник для самостоятельного скрининга и измерения тяжести генерализованного тревожного расстройства. Интерпретация результатов

теста ГТР-7: 0–4 балла — минимальный уровень тревожности; 5–9 баллов — умеренный уровень тревожности; 10–14 баллов — средний уровень тревожности; 15–21 балл — высокий уровень тревожности. Опросник депрессии Бека позволяет получить сумму баллов, которая интерпретируется следующим образом: от 0 до 13 — норма; от 14 до 19 — легкое депрессивное состояние; от 20 до 28 — умеренное депрессивное состояние; от 29 до 63 — тяжелая депрессия.

Этические аспекты

Проведение исследования одобрено этическим комитетом. Все участники подписали информированное согласие.

Статистический анализ

Статистический анализ результатов исследования проводился с использованием пакета программ Statistica 12. Использовался метод описательной статистики. Значения были представлены как среднее $\pm$ стандартное отклонение (SD) для непрерывных переменных и как количество (процент) субъектов для категориальных переменных. Для одномерных сравнений использовался t-критерий. Значение p менее 0,05 (двустороннее) считалось значимым.

Таблица 1. Социально-демографические характеристики пациентов с эпилепсией (n = 46)

Переменная	Когорта	I группа	II группа	p
Возраст				
Средний возраст	30,8 $\pm$ 7,2	31,3 $\pm$ 6,9	30,2 $\pm$ 7,7	P = 0,62
Мода	31	multiple	31	
Медиана	31	31	30,5	
Минимальный возраст	18	18	20	
Максимальный возраст	49	49	45	

Таблица 2. Характеристики, связанные с эпилепсией (n = 46)

Переменная	Когорта	I группа	II группа	p
Форма эпилепсии				
- темпоральная	32 (69,6 %)	21 (75 %)	11 (61,2 %)	
- экстратемпоральная	14 (30,4 %)	7 (25 %)	7 (38,8 %)	
Длительность эпилепсии	19,2 $\pm$ 9,5	21,1 $\pm$ 9,9	16,1 $\pm$ 8,4	p = 0,08
Возраст дебюта эпилепсии	11,7 $\pm$ 7,9	10,1 $\pm$ 7,5	14,1 $\pm$ 8,4	p = 0,1

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведено сквозное невыборочное анкетирование пациентов нейрохирургического стационара — отделения функциональной нейрохирургии № 2 (заведующий отделением — к.м.н. В. Г. Нездоровина) по мере поступления. В исследование включены пациенты с верифицированной фармакорезистентной эпилепсией в пред- и послеоперационном периодах.

Социально-демографические данные

В исследование включено 46 пациентов в 2-х гендерных группах. Первую группу составили 28 пациентов (61 %), вторую — 18 пациенток (39 %). Количественное преобладание пациентов мужского пола объясняется особенностями эпидемиологии эпилепсии как заболевания, которое чаще встречается у представителей мужского пола. Соотношение мужчины/женщины = 1,5:1. Средний возраст составил $30,8 \pm 7,2$, мода — 31 г., с минимумом 18 и максимумом 49 лет (табл. 1).

Характеристики эпилепсии

Распределение по формам эпилепсии представлено во всех случаях фокальной структурной эпилепсией (табл. 2).

В первой группе перенесли операцию 11 человек (39,2 %), среди второй группы перенесли операцию 9 человек (50 %) (рис. 1).

Скрининговое исследование тревоги и депрессии

Скрининговое исследование по шкале ГШТД показало доминирование в когорте отсутствия достоверно выраженных симптомов тревоги в 60 % и депрессии в 70 %. Различия в группах статистически незначимы как при исследовании тревоги ($p = 0,77$), так и депрессии ($p = 0,31$).

Показатели нормы при исследовании уровня тревоги составили 74 % в первой группе и 61 % — во второй; субклинически выраженная — 10 % и 17 %; клинически выраженная — 16 % пациентов и 22 % соответственно (рис. 2).

Аналогичная картина отмечалась при диагностике депрессивных расстройств: отсутствие — 82 % и 67 %, субклинические — 11 % и 22 %, клинически выраженные — 7 % и 11 % соответственно.

Таким образом, при скрининговом исследовании обеих групп в большинстве случаев отсутствуют признаки как клинически, так и субклинически выраженных тревоги и депрессии.



Рис. 1. Соотношение пациентов в гендерных группах на дооперационном и послеоперационном этапах лечения

Дополнительная, уточняющая диагностика тревоги и депрессии

Результаты применения дополнительной, уточняющей шкалы для более детальной оценки тревоги с помощью шкалы ГТР-7 показали снижение цифр минимальных нарушений без статистически значимых различий в группах (рис. 3).

Применение дополнительной, уточняющей шкалы для более детальной оценки депрессии с помощью шкалы Бека показало снижение цифр минимальных нарушений с статистически значимыми различиями в группах ($p = 0,003$) (рис. 4).

Пациенты с выявленной патологией осматривались в отделении врачом-психиатром, и проводилось соответствующее лечение.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования показали, что у пациентов нейрохирургического стационара с фармакорезистентной эпилепсией в большинстве процентов случаев отсутствуют признаки аффективных расстройств, таких как тревожность и депрессия, как среди лиц мужского, так и женского пола, то есть пациенты осознанно подходят к принятию решения о хирургическом методе лечения.

Однако обращает на себя внимание высокая продолжительность заболевания до хирургического лечения, в среднем 19,2 года с максимумом в 44 года, что ухудшает социальную адаптацию в обществе [13]. При длительном течении фармакорезистентной эпилепсии гендерные различия

в эмоциональной сфере пациентов сглаживаются. Отсутствие нарушений аффективной сферы у большинства пациентов нейрохирургического профиля показывает, что нейрохирургическое вмешательство не несет выраженного негативного воздействия на аффективную сферу жизни пациента. Эти результаты не противоречат данным большинства интервенционных и наблюдательных исследований, которые показывают, что качество жизни пациентов обоих полов, подвергшихся хирургическому лечению, значительно лучше по сравнению с пациентами, не леченными хирургическим путем. Метаанализ 2015 года показал, что у 1959 пациентов с фармакорезистентной эпилепсией, помимо отсутствия приступов в послеоперационном периоде у большинства пациентов, в сравнении с пациентами, не леченными хирургическим путем, отмечалось существенное улучшение качества жизни [14]. В базах данных Medline и Cochrane в период с января 1993 года по июнь 2014 года по результатам систематических обзоров выявлено, что качество жизни пациентов улучшилось после операции, оно наиболее выражено среди тех, у кого полностью прекратились приступы (64 %) [15]. Однако есть данные другого исследования, в котором выявлено, что многие из мужчин, перенесших нейрохирургическое лечение в связи с фармакорезистентной эпилепсией, недовольны своим новым статусом в семье, ощущают, что поменялись ролями с детьми; но и они отмечают, что в остальных аспектах качеством жизни удовлетворены [16]. Таким образом, результаты научных

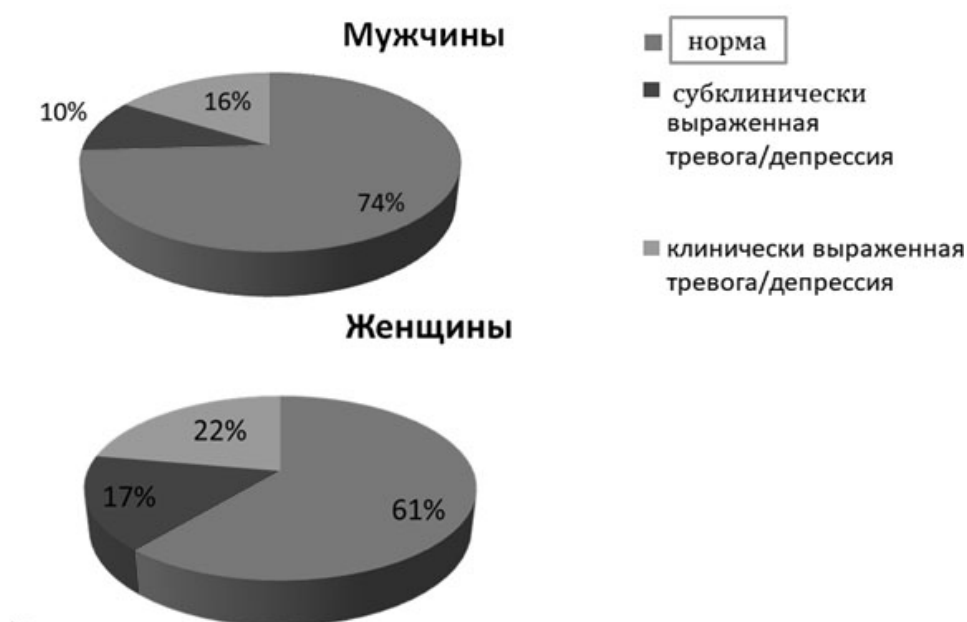


Рис. 2. Показатели тревоги в группах, по данным ГШТД



Рис. 3. Показатели тревоги в группах, по данным ГТР-7



Рис. 4. Показатели депрессии в группах, по данным Шкалы депрессии Бека

работ по этой тематике на сегодня разнятся, что обуславливает дополнительный интерес к данной области исследований. Однако наблюдается существенное преобладание результатов, показывающих, что нейрохирургическое лечение не вызывает

негативных изменений качества жизни пациентов с фармакорезистентной эпилепсией обоих полов. Персонализация подходов к лечению пациентов с аффективными расстройствами определяется двумя основными моментами: включением в схему

терапии, помимо АЭП, препаратов с антидепрессивными и противотревожными эффектами и учетом влияния конкретного АЭП на эмоциональную сферу.

ВЫВОДЫ

Среди пациентов нейрохирургического профиля с фармакорезистентной эпилепсией наблюдается преобладание пациентов с отсутствием симптомов тревоги и депрессии, как среди лиц мужского, так и женского пола. При длительном течении фармакорезистентной эпилепсии гендерные различия в эмоциональной сфере пациентов сглаживаются.

Необходимо расширить выборку и продолжить изучение гендерных особенностей пациентов нейрохирургического профиля для персонализации лечения фармакорезистентной эпилепсии.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014 Apr 1;55(4):475–82. DOI: 10.1111/epi.12550.
2. Odintsova GV, Aleksandrov MV, Ulitin AY, et al. Duration of epilepsy and severity of the disease in neurosurgical patients. *Epilepsia and paroxysmal conditions*. 2018;10(3): 44–51. In Russian. [Одинцова Г.В., Александров М.В., Улитин А.Ю. и др. Влияние длительности заболевания на течение эпилепсии у пациентов нейрохирургического профиля. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2018;10(3):44–51]. DOI:10.17749/2077-8333.2018.10.3.044-051.
3. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, et al. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010 Jun;51(6):1069–77. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x
4. Malyshev SM, Alekseeva TM, Khachatryan WA, et al. Pathogenesis of drug resistant epilepsy. *Epilepsia and paroxysmal conditions*. 2019;11(1): 79–87. In Russian. [Малышев С.М., Алексеева Т.М., Хачатрян В.А. и др. Патогенез фармакорезистентной эпилепсии. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2019;11(1):79–87]. DOI: 10.17749/2077-8333.2019.11.1.79-87
5. Chen Z, Brodie MJ, Liew D, Kwan P. Treatment Outcomes in Patients with Newly Diagnosed Epilepsy Treated With Established and New Antiepileptic Drugs: A 30-Year Longitudinal Cohort Study. *JAMA neurology*. 2018 Mar 1;75(3):279–286. DOI: 10.1001/jamaneurol.2017.3949
6. Rathore C, Radhakrishnan K. Concept of epilepsy surgery and presurgical evaluation. *Epileptic disorders : international epilepsy journal with videotape*. 2015 Mar 1;17(1):19–31. DOI: 10.1684/epd.2014.0720
7. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017 Apr;58(4):512–521. DOI: 10.1111/epi.13709
8. EPILEPSY A public health imperative International League Against Epilepsy. 2019. <https://www.who.int/about/licensing>.
9. Mikhailov VA. Topical issues of epileptology — stigmatization, quality of life and rehabilitation of patients. *Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2010;2(3):39–44. In Russian. [Михайлов В.А. Актуальные вопросы эпилептологии — стигматизация, качество жизни и реабилитация больных. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2010;2(3):39–44]. <https://cyberleninka.ru/article/n/aktualnye-voprosy-epileptologii-stigmatizatsiya-kachestvo-zhizni-i-reabilitatsiya-bolnyh> (дата обращения: 10.02.2022).
10. Shova NI, Mikhailov VA, Odintsova GV, et al. The Modern View on the Problem of Formation of Suicidal Behavior in Patients with a Pharmacoresistance Form of Epilepsy in the Postoperative Period (Review). *Translational Medicine*. 2019;6(2):5–11. In Russian. [Шова Н.И., Михайлов В.А., Одинцова Г.В., и др. Современный взгляд на проблему формирования суицидального поведения у пациентов с фармакорезистентной формой эпилепсии в послеоперационном периоде (литературный обзор). Трансляционная медицина. 2019;6(2):5–11]. DOI: 10.18705/2311-4495-2019-6-2-5-11
11. Kovalenko VN. Comparative characteristics of cardiovascular disease prevention in Ukraine and Europe according to EUROASPIRE IV: Hospital Line. Internet edition of “Medicine and Pharmacy News”. *Arterial hypertension*. 2016;45(1):29–34. In Russian. [Коваленко В.Н. Сравнительная характеристика профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в Украине и Европе по данным EUROASPIRE IV: госпитальная линия. Интернет-издание «Новости медицины и фармации». Артериальная гипертензия. 2016;45(1):29–34.] <http://www.mif-ua.com/archive/article/42194>
12. Ivanova NE, Kravtsova SV, Ivanov AY, et al. Epileptic status epidemiological aspects in women with epilepsy. *Modern problems of science and education*. 2018;(4):199–202. In Russian. [Иванова Н.Е., Кравцова С.В., Иванов А.Ю. и др. Эпидемиологические аспекты эпилептического статуса при женской эпилепсии. Современные проблемы науки и образова-

ния. 2018;(4):199–202]. <https://science-education.ru/ru/article/view?id=27842> (дата обращения: 10.02.2022).

13. Odintsova GV, Aleksandrov MV, Nesterova SV. The characteristics of social adaptation in reproductive-aged women with epilepsy and migraine. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(1S):46–50. In Russian. [Одинцова Г.В., Александров М.В., Нестерова С.В. Особенности социальной адаптации женщин репродуктивного возраста при эпилепсии и мигрени. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(1S):46–50]. DOI: 10.14412/2074-2711-2018-1S-46-50

14. Liu SY, Yang XL, Chen B, et al. Clinical outcomes and quality of life following surgical treatment for refractory epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2015 Feb;94(6). DOI: 10.1097/MD.0000000000000500

15. Jobst BC, Cascino GD. Resective epilepsy surgery for drug-resistant focal epilepsy: a review. *JAMA*. 2015;313(3):285–293. DOI: 10.1001/jama.2014.17426

16. Raffaele M. A Qualitative Study Exploring Family Life in Men Following Neurosurgery for Adult Onset Epileptic Seizures. *AJRC. CUP*; 2018;24(2):55–66. DOI: 10.1017/jrc.2018.11

Информация об авторах:

Банникова Валентина Дмитриевна, лаборант-исследователь НИЛ эпилептологии, ординатор кафедры неврологии и психиатрии с клиникой, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Самочерных Константин Александрович, д.м.н., директор РНХИ им. проф. А. Л. Поленова, филиала ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Деньгина Нина Олеговна, к.п.н., доцент, лаборант-исследователь НИЛ эпилептологии, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Одинцова Галина Вячеславовна, к.м.н., ведущий научный сотрудник НИЛ эпилептологии, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Bannikova Valentina D., MD, research assistant, Epilepsy Research Laboratory, department of neurology and psychiatry with clinic of the Institute of medical education, Almazov National Medical Research Centre;

Samochernykh Konstantin A., DMedSc, Director of Polenov Neurosurgical Institute, a branch of Almazov National Medical Research Centre;

Dengina Nina O., PhD in ScEd, Assoc Prof, research assistant, Epilepsy Research Laboratory, Almazov National Medical Research Centre;

Odintsova Galina V., PhD in MedSc, leading researcher, Epilepsy Research Laboratory, Almazov National Medical Research Centre.

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 616.831-073:618.19-089.87-06

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДИКИ НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИИ В ОЦЕНКЕ ИЗМЕНЕНИЙ КОННЕКТОМА ГОЛОВНОГО МОЗГА У ПАЦИЕНТОК С ПОСТМАСТЭКТОМИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Буккиева Т. А., Поспелова М. Л., Ефимцев А. Ю.,
Фионик О. В., Алексеева Т. А., Горбунова Е. А.,
Красникова В. В., Маханова А. М., Николаева А. Э.,
Тонян С. Н., Левчук А. Г., Труфанов Г. Е.

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:

Буккиева Татьяна Александровна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: tanya-book25@mail.ru

Статья поступила в редакцию
19.01.2022 и принята к печати
31.01.2022.

РЕЗЮМЕ

Актуальность. В настоящее время психоневрологические нарушения считаются одними из основных в патогенезе постмастэктомического синдрома. Современные методики нейровизуализации — функциональная (фМРТ) и диффузионно-тензорная (ДТ-МРТ) магнитно-резонансная томография — позволяют выявить функциональные и структурные изменения коннектома головного мозга у пациенток с постмастэктомическим синдромом, обусловленные комплексом психоневрологических нарушений. **Цель исследования.** Оценить изменения функционального и структурного коннектома головного мозга у пациенток с постмастэктомическим синдромом с использованием методик фМРТ и ДТ-МРТ. **Материалы и методы.** Исследование проводилось на томографе с силой индукции магнитного поля 3,0 Тл. Были обследованы 46 пациенток с неврологическими нарушениями в отдаленном послеоперационном периоде (более 6 месяцев) после тотальной мастэктомии, химиотерапевтического и/или лучевого лечения рака молочной железы. **Результаты.** По результатам межгруппового статистического анализа, у всех 46 пациенток с постмастэктомическим синдромом наблюдались различия в функциональной коннективности в сети пассивного режима работы мозга и количественной фракционной анизотропии в трактах белого вещества головного мозга по сравнению с контрольной группой ($p < 0,01$). **Заключение.** Использование

фМРТ и ДТ-МРТ у пациенток с постмастэктомическим синдромом позволяет выявить изменения коннектома головного мозга, коррелирующие с неврологическими нарушениями и снижением качества жизни. Полученные результаты позволят усовершенствовать лечебно-реабилитационные подходы в отношении пациенток, получающих лечение по поводу рака молочной железы.

Ключевые слова: диффузионно-тензорная визуализация, коннектом, нейронные сети, постмастэктомический синдром, рак молочной железы, сеть пассивного режима работы мозга, тракты белого вещества головного мозга, функциональная МРТ.

Для цитирования: Буккиева Т.А., Поспелова М.Л., Ефимцев А.Ю., Фионик О.В., Алексеева Т.А., Горбунова Е.А., Красникова В.В., Маханова А.М., Николаева А.Э., Тонян С.Н., Левчук А.Г., Труфанов Г.Е. Современные методики нейровизуализации в оценке изменений коннектома головного мозга у пациенток с постмастэктомическим синдромом. *Российский журнал персонализированной медицины*. 2022;2(1):73-82. DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-1-73-82.

MODERN NEUROIMAGING TECHNIQUES IN THE ASSESSMENT OF CHANGES IN THE BRAIN CONNECTOME IN PATIENTS WITH POSTMASTECTOMY SYNDROME

Bukkueva T. A., Pospelova M. L., Efimtsev A. Yu., Fionik O. V., Alekseeva T. A., Gorbunova E. A., Krasnikova V. V., Makhanova A. M., Nikolaeva A. E., Tonyan S. N., Levchuk A. G., Trufanov G. E.

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

Corresponding author:

Bukkueva Tatyana A.,
Almazov National Medical Research Center,
Akkuratova str. 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: tanya-book25@mail.ru

Received 19 January 2022; accepted
31 January 2022.

ABSTRACT

Relevance. Currently, neuropsychiatric disorders are considered one of the main ones in the pathogenesis of postmastectomy syndrome. Modern neuroimaging techniques — functional (fMRI) and diffusion tensor (DTI) magnetic resonance imaging — allow us to identify functional and structural changes in the brain connectome in patients with postmastectomy syndrome caused by a complex of neuropsychiatric disorders. **The purpose of the study.**

To evaluate changes in the functional and structural connectome of the brain in patients with postmastectomy syndrome using fMRI and DTI techniques. **Materials and methods.** The study was carried out on a tomograph with a magnetic field induction of 3.0 T. 46 patients with neurological disorders in the long-term postoperative period (more than 6 months) after radical mastectomy, chemotherapeutic and/or radiation treatment of breast cancer were examined. **Results.** According to the results of the intergroup statistical analysis, all 46 patients with postmastectomy syndrome had differences in functional connectivity in the default mode network and quantitative fractional anisotropy in the white matter tracts of the brain compared with the control group ($p < 0.01$). **Conclusion.** The use of fMRI and DTI in patients with postmastectomy syndrome makes it possible to identify changes in the brain connectome correlating with neurological disorders and a decrease in the quality of life of patients. The results obtained will allow improving treatment and rehabilitation approaches in patients receiving treatment for breast cancer.

Key words: breast cancer, connectome, default mode network, diffusion tensor imaging, functional MRI, neural networks, postmastectomy syndrome, white matter tracts of the brain.

For citation: Bukkueva TA, Pospelova ML, Efimtsev AY, Fionik OV, Alekseeva TA, Gorbunova EA, Krasnikova VV, Makhanova AM, Nikolaeva AE, Tonyan SN, Levchuk AG, Trufanov GE. Modern neuroimaging techniques in the assessment of changes in the brain connectome in patients with postmastectomy syndrome. Russian Journal for Personalized Medicine. 2022;2(1):73-82. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-1-73-82.

Список сокращений: ДТ-МРТ — диффузионно-тензорная МРТ, МПФК — медиальная префронтальная кора, ПМЭС — постмастэктомический синдром, РМЖ — рак молочной железы, СПРРМ — сеть пассивного режима работы мозга; фМРТ — функциональная МРТ, фМРТп — функциональная МРТ в состоянии покоя.

ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы (РМЖ) в настоящий момент остается крайне актуальной медико-социальной проблемой, занимая первое место в структуре онкологических заболеваний женщин (19,3 %) и второе место в структуре общей онкологической заболеваемости (11,1 %) [1]. По современным данным, в 25–90 % случаев после лечения рака молочной железы возникает симптомокомплекс осложнений со стороны лимфатической, сердечно-сосудистой, опорно-двигательной и нервной систем, объединяемых под термином постмастэктомический синдром (ПМЭС) [2, 3, 4].

Современная концепция ПМЭС предполагает, что значительную роль в его патогенезе играют неврологические нарушения, проявляющиеся в виде

изменений как периферической, так и центральной нервной системы [5, 6]. Поражение периферической нервной системы, как правило, манифестирует нарушениями чувствительности на уровне верхней конечности и послеоперационной области, а также хроническим болевым синдромом, причиной которых являются локальные фиброзно-атрофические послеоперационные и постлучевые изменения, вовлекающие плечевое сплетение [7, 8, 9]. Тем не менее, в настоящее время показано, что с течением времени происходит «централизация» хронического болевого синдрома с вовлечением структурных и функциональных элементов «болевого коннектома» головного мозга [10, 11, 12]. У пациенток с ПМЭС могут наблюдаться хронические нарушения мозгового кровообращения в вертебрально-базиллярном бассейне, обусловленные окклюзией позвоночной артерии спазмированными лестничными мышцами и фиброзно-рубцовыми послеоперационными и постлучевыми изменениями на стороне оперативного лечения [13]. Дополнительным фактором, оказывающим влияние на изменения центральной нервной системы после лечения рака молочной железы, являются психические нарушения, в частности, тревожные и де-

прессивные расстройства, возникающие примерно у 25 % пациенток [14, 15].

Нарушения со стороны центральной нервной системы, возникающие на фоне комплексного лечения рака молочной железы, приводят к функциональным и структурным изменениям головного мозга пациенток. В современной неврологии и нейрорадиологии одно из ведущих мест занимает концепция коннектома головного мозга как совокупности функциональных нейронных сетей и проводящих путей белого вещества головного мозга, структурно-функциональные изменения которых визуализируются при различных патологических процессах [16, 17]. Современные методики нейровизуализации, применяемые для оценки коннектома, — функциональная и диффузионно-тензорная магнитно-резонансная томография.

Функциональная МРТ (фМРТ) — методика, основанная на режиме BOLD (blood oxygenation level dependent), визуализирующем активацию различных зон головного мозга на основании гемодинамических изменений, возникающих в них, что позволяет оценить функциональный коннектом головного мозга. Наиболее часто используемым на данный момент вариантом функциональной МРТ является ее выполнение в состоянии покоя (фМРТ в состоянии покоя, фМРТп), то есть без применения внешних стимулов [18]. фМРТп позволяет оценить функциональные связи (коннективность) в так называемых сетях покоя головного мозга, важнейшей из которых является сеть пассивного режима работы мозга (СПРРМ), включающая медиальную префронтальную кору (МПФК), кору задней части поясной извилины и предклинье. СПРРМ регулирует протекание когнитивных процессов: памяти, внимания, эмоций; нарушения функционирования СПРРМ выявлены в патогенезе многих неврологических и психических заболеваний, хронического болевого синдрома [19, 20].

Диффузионно-тензорная МРТ (ДТ-МРТ) — другая методика нейровизуализации, оценивающая структурный коннектом головного мозга и основанная на измерении диффузии молекул воды вдоль миелиновой оболочки. ДТ-МРТ визуализирует пространственную структурную организацию проводящих путей (трактов) белого вещества головного мозга, а также позволяет получить количественные показатели, отражающие характеристики трактов [21, 22, 23]. Методика используется для выявления микроструктурных изменений проводящих путей белого вещества при различных неврологических расстройствах, таких как хронический болевой синдром, депрессия, вертебраль-

но-базиллярная недостаточность [24, 25, 26, 27]. Показано наличие структурных изменений трактов белого вещества у пациенток после адъювантной химиотерапии по поводу лечения РМЖ [28, 29, 30].

Несмотря на накопленный опыт и важность клинико-социальной проблемы ПМЭС, в настоящее время существует малое количество исследований, оценивающих структурные и функциональные изменения коннектома головного мозга у пациенток после лечения рака молочной железы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Участники

Проведено открытое одноцентровое контролируемое исследование функционального и структурного головного мозга у пациенток с ПМЭС. В исследовании приняли участие 46 пациенток с ПМЭС в возрасте от 35 до 50 лет и 20 здоровых добровольцев женского пола той же возрастной категории. Средний возраст пациенток составил 44,8 года. Все пациентки находились в позднем послеоперационном периоде (более 6 месяцев) после радикальной мастэктомии, модифицированной по Пейти (односторонняя или двусторонняя операция на молочной железе), или после операции с лучевой и/или химиотерапией, у которых развились клинические проявления, связанные с ПМЭС, но не с первичным онкологическим заболеванием.

Критерии исключения

Признаки прогрессирования основного онкологического заболевания; наличие отдаленных метастазов рака груди, включая метастазы в головной мозг, опухоли головного мозга, демиелинизирующие заболевания, аномалии развития головного мозга, черепно-мозговые травмы и другие патологии головного мозга; наличие гемодинамически значимых атеросклеротических стенозов магистральных артерий головы и шеи; острые инфекционные и психические заболевания; беременность; декомпенсированная соматическая патология; противопоказания к МРТ.

Осмотр пациенток

Все пациентки были обследованы неврологом, что включало: сбор анамнеза (дата операции, наличие химиотерапии, лучевой терапии), оценку жалоб на отек верхней конечности на стороне хирургического лечения, нарушения чувствительности верхней конечности, парестезии, мышечную слабость, ограничение движений в плечевом суставе, боли в верхней конечности и плече, головные боли, головокружение, нарушения сна. При обследо-

довании оценивалась подвижность в плечевом суставе, для оценки скаленус-синдрома применялась проба Адсона (закрывающаяся в пальпации пульса на правой и левой лучевой артерии при повороте головы вправо и влево с одновременным глубоким дыханием), ручная динамометрия для оценки силы рук с обеих сторон. Для оценки отека было проведено сравнительное измерение окружности рук в 5 точках. Все пациенты были протестированы с использованием шкал и анкет для оценки уровня болевого синдрома (шкала ВАШ, опросник Мак-Гилла), наличия тревожных и депрессивных расстройств (шкала депрессии Цунга, шкала тревожности STAI) и оценки качества жизни (опросник SF-36).

Исследование одобрено этическим комитетом Национального медицинского исследовательского центра им. В. А. Алмазова и выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией (Протокол № 05112019 от 11.11.2019). Все пациентки дали письменное информированное добровольное согласие после полного объяснения процедуры.

МРТ-сканирование

МР-изображения были получены на томографе с силой индукции магнитного поля 3,0 Тл. Пациентам выполнялась МРТ головного мозга, которая включала стандартный протокол (с использованием T1-, T2-, TIRM, MPRAGE, DWI), а также методики фМРТ (BOLD) и ДТ-МРТ (DTI). Стандартный протокол МРТ использовался для исключения органической патологии головного мозга у пациенток с ПМЭС и в контрольной группе.

Обработка данных и статистический анализ

Постпроцессинговая обработка данных фМРТп проводилась с использованием программного пакета CONN v1.8. Статистическая обработка и оценка результатов фМРТп пациенток с ПМЭС и контрольной группы были проведены с использованием анализа на основе выбора зон интереса (Seed-based analysis).

Постпроцессинговая обработка данных ДТ-МРТ и сравнение между группами проводилось с использованием программного пакета DSI Studio. Диффузионная коннектометрия использовалась для получения трактографических данных и определения корреляционных связей между контрольной группой и группой ПМЭС [31]. Для анализа использовалась непараметрическая корреляция Спирмена. Для получения корреляционной трактографии был назначен порог T-score = 2,5, который отслеживался с использованием алгоритма детерминированной трактографии [32]. Значения количественной анизотропии были нормализованы. Тракты были отфильтрованы с учетом топологии в 4 итерации [33].

Программа Statistica 10 использовалась для анализа размерных данных. Проведен комплексный статистический анализ данных исследования. Для статистического описания измеряемых данных проверялось их соответствие нормальному распределению и оценка средних значений и медиан с 95 % доверительными интервалами.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У всех пациенток наблюдались клинические проявления ПМЭС: лимфедема верхней конечности

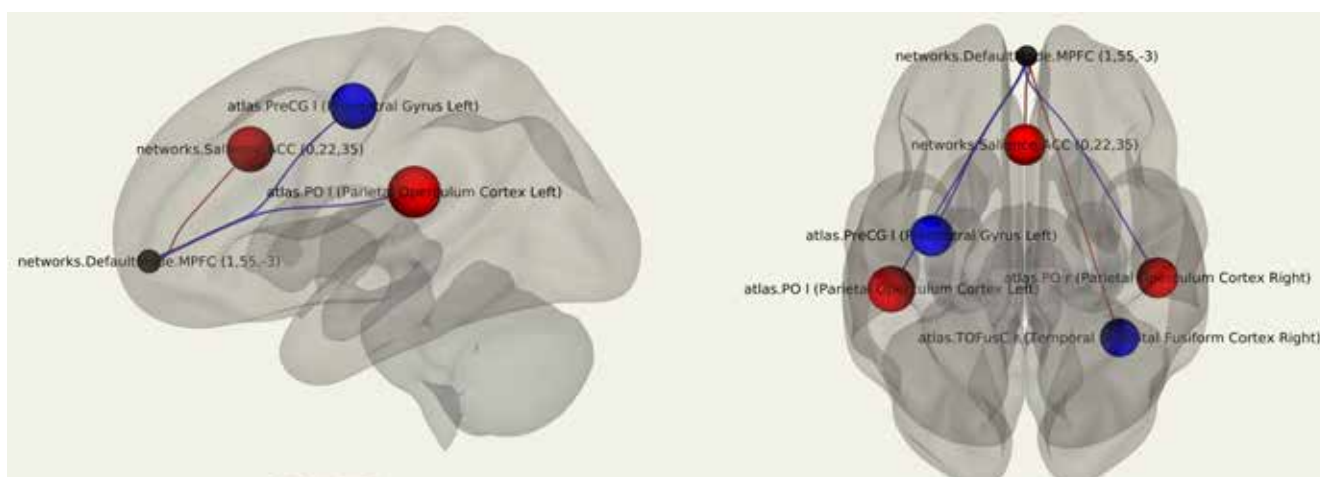


Рис.1. Трехмерная реконструкция совокупности функциональных связей между МПФК и различными зонами головного мозга пациенток с ПМЭС в сравнении с контрольной группой. Красным цветом указаны положительные функциональные связи между МПФК и зонами интереса, синим — отрицательные

Таблица 1. Основные зоны интереса, имевшие связи с МПФК в группе пациенток с ПМЭС

Зона интереса	Сторона	T	beta	p-unc
Кора покрышки теменной доли	Левая	2.43	0.11	0.018390
Прецентральная извилина	Левая	-2.20	-0.11	0.032464
Кора покрышки теменной доли	Правая	2.15	2.15	0.036042
Фузиформная извилина	Правая	-2.04	-2.04	0.046336

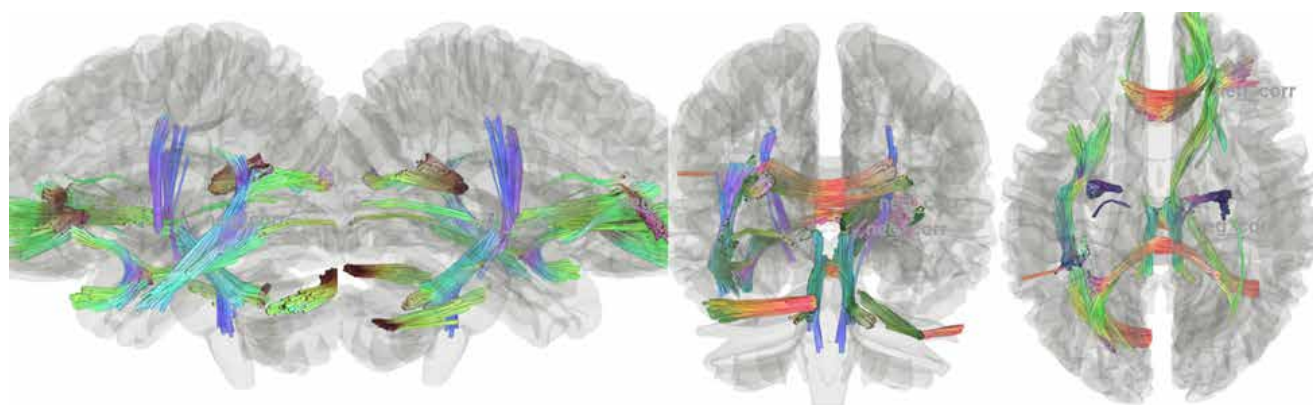


Рис 2. Трехмерная реконструкция трактов белого вещества головного мозга с признаками снижения количественной анизотропии у пациенток с ПМЭС по сравнению с контрольной группой при проведении межгруппового статистического анализа

сти на стороне оперативного лечения ($n = 23$, 50 %), нарушения чувствительности верхней конечности ($n = 23$, 50 %), парестезии ($n = 21$, 46 %), мышечная слабость ($n = 26$, 56 %), ограничение движений в плечевом суставе ($n = 19$, 41 %), боль в верхней конечности ($n = 24$, 52 %), головные боли ($n = 25$, 54 %), головокружение ($n = 18$, 39 %), нарушения сна ($n = 16$, 34 %). При выполнении функциональных проб положительная проба Адсона выявлена у 24 пациенток (52 %). При выполнении динамометрии кисти у 26 из 46 пациенток (56 %) отмечалось снижение силы кисти на стороне хирургического вмешательства.

По шкале тревожности 20 пациенток (44 %) проявили высокую ситуативную тревожность, а 27 (60 %) — высокую личностную тревожность. У 19 из 46 пациенток (41 %) была диагностирована легкая депрессия по шкале Цунга. По результатам опроса качества жизни SF-36, снижение общего индекса физического благополучия отмечено у 40 пациенток (88 %), а индекса общего психического благополучия — у 36 пациенток (80 %).

Результаты фМРТп

По результатам сравнительного анализа данных фМРТп между пациентками с ПМЭС и контрольной группой было выявлено снижение функциональной коннективности между МПФК и правой фузиформной (латеральной затылочно-височной) извилиной, корой левой прецентральной извилины у пациенток с ПМЭС в сравнении со здоровыми женщинами-добровольцами. Отмечалось повышение функциональной коннективности между МПФК и корой покрышки теменных долей с двух сторон (рис. 1, табл. 1).

Результаты ДТ-МРТ

По результатам сравнительного анализа ДТ-МРТ между пациентками с ПМЭС и контрольной группой выявлена отрицательная межгрупповая корреляция, то есть снижение количественной анизотропии у пациенток с ПМЭС в ретикулоспинальном и дентаторуброталамическом трактах, переднем радиальном таламическом, переднем кортикоспинальном трактах, в нижнем продольном

пучке, а также в мозолистом теле, верхней и средней ножках мозжечка (рис. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании по результатам сравнительного анализа данных фМРТп пациенток с ПМЭС в сравнении с контрольной группой было выявлено снижение коннективности МПФК с фузиформной извилиной (латеральной затылочно-височной извилиной) — зоной на стыке вентральных отделов коры височной и затылочной долей, которая участвует в процессе визуального восприятия, в том числе восприятия лиц, а также вовлеченной в когнитивные процессы памяти, внимания, эмоций. Изменения функциональной коннективности фузиформной извилины были описаны у пациентов с амнестическими легкими когнитивными нарушениями, в патогенезе депрессивных расстройств [34, 35]. Выявленное в исследовании снижение коннективности МПФК и прецентральной извилины, основного звена первичной моторной коры, а также структурные изменения переднего кортикоспинального тракта могут свидетельствовать о нарушении моторной функции у пациенток с ПМЭС, что может быть обусловлено снижением двигательной активности вследствие лимфедемы, хронического болевого синдрома и требует дальнейшего изучения и сопоставления с данными клинической картины.

При анализе данных ДТ-МРТ у пациенток с ПМЭС в сравнении с контрольной группой определялось снижение количественной фракционной анизотропии в ретикулоспинальных трактах, берущих начало от нейронов ретикулярной формации в покрышке продолговатого мозга и моста, регулирующих мышечный тонус за счет воздействия на гамма-мотонейроны в переднем роге спинного мозга [36]. Изменения у пациенток с ПМЭС также были выявлены в микроструктуре дентаторуброта-ламических трактов, которые берут начало в зубчатом ядре мозжечка и через противоположную верхнюю мозжечковую ножку достигают контралатерального красного ядра и контралатерального таламуса, таким образом, участвуя в регуляции моторного контроля [37, 38]. Структурные изменения дентаторуброта-ламического тракта, мозжечковых и ретикулоспинальных трактов могут быть объяснены ишемическими нарушениями в вертебрально-базиллярном бассейне, обусловленными компрессией позвоночной и подключичной артерий на стороне оперативного лечения вследствие послеоперационных и постлучевых изменений. Полученные результаты требуют дальнейшего анали-

за на большей выборке пациентов и клинико-нейровизуализационного сопоставления.

Таким образом, использование методик фМРТп и ДТ-МРТ расширяет представления о патогенезе неврологических проявлений ПМЭС и позволяет проводить объективный анализ функциональных и структурных изменений коннектома головного мозга у пациенток после лечения рака молочной железы. Своевременная и точная диагностика неврологических нарушений и их нейровизуализационных проявлений способствует подбору корректной терапии и составлению адекватной лечебно-реабилитационной программы для пациенток с постмастэктомическим синдромом.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Финансирование / Funding

Работа поддержана грантом Министерством науки и высшего образования Российской Федерации № 075-15-2020-901 на создание и развитие научных центров мирового уровня. / This work was financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Agreement № 075-15-2020-901).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. DeSantis CE, Bray F, Ferlay J, et al. International Variation in Female Breast Cancer Incidence and Mortality Rates. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2015 Oct;24(10):1495–506. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-15-0535.
2. Fakhari S, Atashkhoei S, Pourfathi H, et al. Postmastectomy Pain Syndrome. *International Journal of Women's Health and Reproduction Sciences.* 2017;5(1):18–23. <https://doi.org/10.15296/ijwhr.2017.04>
3. Tishakova VE, Filonenko EV, Chissov VI, et al. Physical methods of rehabilitation in cancer patients after combined modality treatment for breast cancer. *Biomedical Photonics.* 2017;6(1):28–37. (In Russ.) [Тишакова В.Э., Филоненко Е.В., Чиссов В.И. и др. Физические методы реабилитации онкологических больных после комбинированного лечения рака молочной железы. *Biomedical Photonics.* 2017. Т. 6, № 1. С. 28–37].
4. Stepanova AM, Merzlyakova AM, Khulamkhanova MM, et al. Postmastectomy syndrome: secondary lymphedema of the upper extremities after combined treatment of breast cancer (literature review and own results) // *Modern oncology.* — 2018. — Vol. 20. — No 2. —

- Р. 45–49. (In Russ.) [Степанова А.М., Мерзлякова А.М., Хуламханова М.М. и др. Постмастэктомический синдром: вторичная лимфедема верхних конечностей после комбинированного лечения рака молочной железы (обзор литературы и собственные результаты) // Современная онкология. — 2018. — Т. 20. — № 2. — С. 45–49]. DOI: 10.26442/1815-1434_2018.2.45-49
5. Wisotzky E, Hanrahan N, Lione TP, et al. Deconstructing Postmastectomy Syndrome: Implications for Psychiatric Management. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2017 Feb;28(1):153–169. DOI: 10.1016/j.pmr.2016.09.003.
 6. Beyaz SG, et al. Postmastectomy Pain: A Cross-sectional Study of Prevalence, Pain Characteristics, and Effects on Quality of Life. *Chin Med J (Engl).* 2016 Jan 5;129(1):66–71.
 7. Capuco A, Urits I, Orhurhu V, et al. A Comprehensive Review of the Diagnosis, Treatment, and Management of Postmastectomy Pain Syndrome. *Curr Pain Headache Rep.* 2020 Jun 11;24(8):41. DOI: 10.1007/s11916-020-00876-6.
 8. Obmanov IV, Yarygin ML, Shmyrev VI, et al. Neurological disorders in breast cancer patients after surgical treatment. *Journal of Neurology and Psychiatry named after S. S. Korsakov.* 2015;115(8):42–44. (In Russ.) [Обманов И.В., Ярыгин М.Л., Шмырев В.И. и др. Неврологические нарушения у больных раком молочной железы после хирургического лечения. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2015;115(8):42–44].
 9. Stubblefield MD, Keole N. Upper Body Pain and Functional Disorders in Patients With Breast Cancer. *PM&R.* 2014;6:170–183. <https://doi.org/10.1016/j.pmrj.2013.08.605>
 10. Fomberstein K, Qadri S, Ramani R. Functional MRI and pain. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2013 Oct;26(5):588–93. DOI: 10.1097/01.aco.0000433060.59939.fe.
 11. Legrain V, Iannetti GD, Plaghki L, et al. The pain matrix reloaded: a salience detection system for the body. *Prog Neurobiol.* 2011. Vol. 93. No 1. P. 111–24. DOI: 10.1016/j.pneurobio
 12. Lepekhina AS, Pospelova ML, Efimtsev AY, et al. Clinical and neuroimaging comparison of the dynamics of functional connectivity of the brain in patients with chronic tension headache. *Modern problems of science and education.* — 2021. — № 3 (In Russ.) [Лепехина А.С., Поспелова М.Л., Ефимцев А.Ю. и др. Клинико-нейровизуализационное сопоставление динамики функциональной коннективности головного мозга у пациентов с хронической головной болью напряжения. Современные проблемы науки и образования. — 2021. — № 3].
 13. Shikhkerimov RK, Savin AA, Welsher LZ, et al. Pathology of the brachial neurovascular bundle in clinical manifestations of post-mastectomy syndrome. *Bulletin of the National Medical and Surgical Center named after N. I. Pirogov,* 2011; 6 (4), 86–90. (In Russ.) [Шихкеримов Р.К., Савин А.А., Вельшер Л.З. и др. Патология плечевого сосудисто-нервного пучка в клинических проявлениях постмастэктомического синдрома. Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова, 2011; 6 (4), 86–90].
 14. Magomedov MM, Khalitov IA, Mikhailova BI, et al. Psychoemotional problems of patients with post-mastectomy syndrome. *Modern problems of science and education.* — 2009. — № 9 (In Russ.) [Магомедов М.М., Халитов И.А., Михайлова Б.И. и др. Психоземotionalные проблемы больных постмастэктомическим синдромом. Современные проблемы науки и образования. — 2009. — № 9].
 15. Maslyakov VV, Levina VA, Nagaeva EYu. Quality of life and postoperative rehabilitation of breast cancer patients // *Medical Bulletin of the North Caucasus.* 2014. №1 (33). (In Russ.) [Масляков В.В., Левина В.А., Накаева Е.Ю. Качество жизни и послеоперационная реабилитация больных раком молочной железы. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2014. № 1 (33)]. <http://doi.org/10.14300/mnnc.2014.09007>
 16. Efimova MY, Ivanova NE, Alekseeva TM, et al. Pathophysiological bases of restoration of higher cortical functions // *Modern problems of science and education.* — 2019. — № 3. [Ефимова М.Ю., Иванова Н.Е., Алексеева Т.М. и др. Патофизиологические основы восстановления высших корковых функций. Современные проблемы науки и образования. — 2019. — № 3].
 17. Hänggi J, Fövényi L, Liem F, et al. The hypothesis of neuronal interconnectivity as a function of brain size—a general organization principle of the human connectome. *Front Hum Neurosci.* 2014 Nov 11;8:915. DOI: 10.3389/fnhum.2014.00915.
 18. Lv H, Wang Z, Tong E, et al. Resting-State Functional MRI: Everything That Nonexperts Have Always Wanted to Know. *ANJR. American Journal of Neuroradiology.* 2018. V. 39. No. 8. P. 390–1399. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A5527>.
 19. Mak LE, Minuzzi L, MacQueen G, et al. The Default Mode Network in Healthy Individuals: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Brain Connect.* 2017. V. 7. No. 1. P. 25–33. <https://doi.org/10.1089/brain.2016.0438>
 20. Baliki MN, Mansour AR, Baria AT, et al. Functional reorganization of the default mode network across chronic pain conditions. *PLoS One.* 2014. Vol. 9. No. 9: e106133. DOI: 10.1371/journal.pone.0106133.
 21. Chung MK, Hanson JL, Adluru N, et al. Integrative Structural Brain Network Analysis in Diffusion Tensor Imaging // *Brain Connectivity.* — 2017. — Vol. 7, No 6. — P. 331–346.

22. Trivedi R, Rathore RKS, Gupta RK. Review: Clinical application of diffusion tensor imaging. *Indian J Radiol Imaging*. 2008;18(1):45–52. DOI:10.4103/0971-3026.38505.
23. O'Donnell LJ, Westin CF. An introduction to diffusion tensor image analysis. *Neurosurg Clin N Am*. 2011;22(2):185–viii. DOI:10.1016/j.nec.2010.12.004.
24. Zhang Y, Vakhtin AA, Jennings JS, et al. Diffusion tensor tractography of brainstem fibers and its application in pain. *PLoS One*. 2020 Feb 18;15(2):e0213952. DOI: 10.1371/journal.pone.0213952.
25. Liao Y, Huang X, Wu Q, et al. Is depression a disconnection syndrome? Meta-analysis of diffusion tensor imaging studies in patients with MDD. *J Psychiatry Neurosci*. 2013;38(1):49–56. DOI:10.1503/jpn.110180.
26. Jao CW, Soong BW, Huang CW, et al. Diffusion Tensor Magnetic Resonance Imaging for Differentiating Multiple System Atrophy Cerebellar Type and Spinocerebellar Ataxia Type 3. *Brain Sci*. 2019 Dec 3;9(12):354. DOI: 10.3390/brainsci9120354.
27. Efimtsev AY, Fokin VA, Trufanov AG, et al. Lesion of myelinated fibers in Parkinson's disease: possibilities of diffusion tensor magnetic resonance tractography. *Visualization in Medicine* 2016, 1(1), 22–29. (In Russ.) [Ефимцев А.Ю., Фокин В.А., Труфанов А.Г. и др. Поражение миелинизированных волокон при болезни Паркинсона: возможности диффузионной тензорной магнитно-резонансной трактографии. Визуализация в медицине 2016, 1 (1), 22–29].
28. Stouten-Kemperman MM, de Ruiter MB, Koppelmans V, et al. Neurotoxicity in breast cancer survivors ≥ 10 years post-treatment is dependent on treatment type // *Brain Imaging and Behavior*. — 2015. — Vol. 9. — P. 275–284.
29. Kesler SR, Watson CL, Blayney DW. Brain network alterations and vulnerability to simulated neurodegeneration in breast cancer // *Neurobiol Aging*. — 2015. — Vol. 36, No 8. — P. 2429–2442.
30. Li TY, Chen VC, Yeh DC, et al. Investigation of chemotherapy-induced brain structural alterations in breast cancer patients with generalized q-sampling MRI and graph theoretical analysis. *BMC Cancer*. 2018;18(1):1211. Published 2018 Dec 4. DOI:10.1186/s12885-018-5113-z.
31. Yeh FC, Badre D, Verstynen T. Connectometry: A statistical approach harnessing the analytical potential of the local connectome. *Neuroimage*. 2016 Jan 15;125:162–171. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2015.10.053.
32. Yeh FC, Verstynen TD, Wang Y, et al. Deterministic diffusion fiber tracking improved by quantitative anisotropy. *PLoS One*. 2013 Nov 15;8(11):e80713. DOI: 10.1371/journal.pone.0080713.
33. Yeh FC, Panesar S, Barrios J, et al. Automatic Removal of False Connections in Diffusion MRI Tractography Using Topology-Informed Pruning (TIP). *Neurotherapeutics*. 2019 Jan;16(1):52–58. DOI: 10.1007/s13311-018-0663-y.
34. Cai S, Chong T, Zhang Y, et al. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Altered Functional Connectivity of Fusiform Gyrus in Subjects with Amnesic Mild Cognitive Impairment: A Resting-State fMRI Study. *FrontHumNeurosci*. 2015 Aug27;9:471. DOI: 10.3389/fnhum.2015.00471.
35. Simone Kühn, Jürgen Gallinat, Resting-State Brain Activity in Schizophrenia and Major Depression: A Quantitative Meta-Analysis, *Schizophrenia Bulletin*, Volume 39, Issue 2, March 2013, Pages 358–365, <https://doi.org/10.1093/schbul/sbr151>
36. Brownstone RM, Chopek JW. Reticulospinal Systems for Tuning Motor Commands. *Front Neural Circuits*. 2018;12:30. Published 2018 Apr 18. DOI:10.3389/fncir.2018.00030.
37. Kwon HG, Hong JH, Hong CP, et al. Dentatorubrothalamic tract in human brain: diffusion tensor tractography study. *Neuroradiology*. 2011 Oct;53(10):787–91. DOI: 10.1007/s00234-011-0878-7.
38. Petersen KJ, Reid JA, Chakravorti S, et al. Structural and functional connectivity of the nondecussating dentato-rubro-thalamic tract. *Neuroimage*. 2018 Aug 1;176:364–371. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2018.04.074.

Информация об авторах:

Буккиева Татьяна Александровна, аспирант 3 года кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, младший научный сотрудник НИЛ магнитно-резонансной томографии;

Поспелова Мария Львовна, д.м.н., руководитель группы персонифицированного лечения постмастэктомического синдрома НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ведущий научный сотрудник НИЛ неврологии и нейрореабилитации, доцент кафедры неврологии и психиатрии Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Ефимцев Александр Юрьевич, к.м.н., заведующий НИО лучевой диагностики, доцент кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ведущий научный сотрудник группы персонифицированного лечения постмастэктомического синдрома НЦМУ «Центр персонализированной медицины»;

Фионик Ольга Владимировна, д.м.н., профессор кафедры сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, главный научный сотрудник группы персонифицированного лечения постмастэктомического синдрома НЦМУ «Центр персонализированной медицины»;

Алексеева Татьяна Михайловна, д.м.н., профессор кафедры неврологии и психиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Горбунова Елена Алексеевна, ординатор 2 года кафедры рентгенологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, лаборант-исследователь группы персонифицированного лечения постмастэктомического синдрома НЦМУ «Центр персонализированной медицины»;

Красникова Варвара Валерьевна, младший научный сотрудник исследовательской группы персонифицированного лечения постмастэктомического синдрома НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Маханова Альбина Мансуровна, аспирант кафедры неврологии и психиатрии, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, лаборант-исследователь группы персонифицированного лечения постмастэктомического синдрома НЦМУ «Центр персонализированной медицины»;

Николаева Александра Эрнстовна, слушатель курса профессиональной переподготовки по специальности «Рентгенология» на базе ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Тонян Самвел Николаевич, аспирант кафедры неврологии и психиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Левчук Анатолий Геннадьевич, младший научный сотрудник НИЛ магнитно-резонансной томографии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Труфанов Геннадий Евгеньевич, д.м.н., профессор кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Bukkieva Tatiana A., 3-year postgraduate student of the Department of Radiation Diagnostics, Radiation Therapy of the Almazov National Medical Research Centre, Junior Researcher of the Institute of Magnetic Resonance Imaging;

Pospelova Maria L., Doctor of Medical Sciences, Head of the group of personalized treatment of post-mastectomy syndrome of the World-Class Research Centre for Personalised Medicine, Leading Researcher of the Research Institute of Neurology and Neurorehabilitation, Associate Professor of the Department of Neurology and Psychiatry of the Institute of Medical Education of the Almazov National Medical Research Centre;

Efimtsev Alexander Yu., Candidate of Medical Sciences, Head of the Radiation Diagnostics Research Institute, Associate Professor of the Department of

Radiation Diagnostics and Medical Imaging of the Almazov National Medical Research Centre, leading researcher of the group of personalized treatment of post-mastectomy syndrome of the World-Class Research Centre for Personalised Medicine;

Fionik Olga V., Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Cardiovascular Surgery of the Almazov National Medical Research Centre, Chief Researcher of the group of Personalized Treatment of Post-Mastectomy Syndrome of the World-Class Research Centre for Personalized Medicine;

Alekseeva Tatiana M., Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Neurology and Psychiatry of the Almazov National Medical Research Centre;

Gorbunova Elena A., 2-year resident of the Department of Radiology the Almazov National Medical Research Centre, laboratory assistant researcher of the group of personalized treatment of post-mastectomy syndrome of the World-Class Research Centre for Personalized Medicine;

Krasnikova Varvara V., Junior researcher of the research group for Personalized Treatment of Post-Mastectomy Syndrome, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Makanova Albina M., postgraduate student of the Department of Neurology and Psychiatry of the Almazov National Medical Research Centre, laboratory assistant researcher of the group of personalized treatment of post-mastectomy syndrome of the World-Class Research Centre for Personalized Medicine;

Nikolaeva Alexandra E., neurologist, student of the professional retraining course in the specialty "Radiology" on the basis of the Almazov National Medical Research Centre;

Tonyan Samvel N., postgraduate student of the Department of Neurology and Psychiatry, Almazov National Medical Research Centre;

Levchuk Anatoly G., Junior Researcher of the Research Institute of Magnetic Resonance Imaging of the Almazov National Medical Research Centre;

Trufanov Gennady E., Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Radiation Diagnostics and Medical Imaging of the Almazov National Medical Research Centre.

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 616.151.5

НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ ГИППОКАМПАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ СТРУКТУРНОЙ ЭПИЛЕПСИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Улитин А. Ю.^{1, 2}, Василенко А. В.^{1, 2}, Иваненко А. В.¹,
Бубнова П. Д.², Расулов З. М.¹, Соколов И. А.¹, Булаева М. А.¹,
Вершинин А. Э.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 «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Василенко Анна Владимировна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: vasilenko_anna@list.ru.

Статья поступила в редакцию
19.01.2022 и принята к печати
27.01.2022.

РЕЗЮМЕ

Современные научные исследования демонстрируют, что нередко нарушения структуры и функции гиппокампа могут приводить к возникновению эпилепсии. Гиппокампальное образование и амигдала являются важными анатомическими структурами, принимающими участие в развитии локальных разрядов эпилептиформной активности и височной эпилепсии. На ее долю приходится до 25 % от всех эпилептических синдромов, а среди локально обусловленных симптоматических эпилепсий — до 60–70 %. При этом височная эпилепсия рассматривается как патология с изначальным дисбалансом возбуждающих и тормозных механизмов неокортекса, который возникает под воздействием различных эндо- и экзогенных факторов в период раннего эмбриогенеза. В научной литературе представлены различные патофизиологические теории, как именно гиппокамп участвует в развитии эпилептических припадков. Анатомически гиппокамп имеет относительно плохое кровоснабжение, а тормозные интернейроны являются глубокими внутривещными структурами, вследствие чего они более восприимчивы к таким факторам, как гипоксия, ишемия и оксидантный стресс. В данной статье затрагиваются вопросы, связанные не только с изменением структуры и функции гиппокампа, но и аспекты нейрофизиологической диагностики и прогнозирования. Кроме того,

приведена доказательная база о возможности достижения ремиссии припадков после применения нейрохирургических методов лечения.

Ключевые слова: амигдала, височная доля, гиппокамп, хирургическое лечение эпилепсии, склероз гиппокампа, эпилепсия.

Для цитирования: Улитин А.Ю., Василенко А.В., Иваненко А.В. Бубнова П.Д., Расулов З.М., Соколов И.А., Булаева М.А., Вершинин А.Э. Особенности формирования патологической гиппокампальной системы при структурной эпилепсии (Обзор литературы). *Российский журнал персонализированной медицины*. 2022;2(1):83-92. DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-1-83-92.

NEUROPHYSIOLOGICAL AND MORPHOLOGICAL FEATURES OF THE FORMATION OF THE PATHOLOGICAL HIPPOCAMPAL SYSTEM IN STRUCTURAL EPILEPSY (LITERATURE REVIEW)

Ulitin A. Yu.^{1,2}, Vasilenko A. V.^{1,2}, Ivanenko A. V.¹, Bubnova P. D.², Rasulov Z. M.¹, Sokolov I. A.¹, Bulaeva M. A.¹, Vershinin A. E.¹

¹ Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia

² Northern-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

Corresponding author:

Vasilenko Anna V.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str. 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: vasilenko_anna@list.ru.

Received 19 January 2022; accepted
27 January 2022.

ABSTRACT

Modern scientific research shows that often violations of the structure and function of the hippocampus can lead to the onset of epilepsy. The hippocampal formation and the amygdala are important anatomical structures involved in the development of local discharges of epileptiform activity and temporal lobe epilepsy. It accounts for up to 25 % of all epileptic syndromes, and among locally caused symptomatic epilepsy — up to 60–70 %. At the same time, temporal lobe epilepsy is considered as a pathology with an initial imbalance of excitatory and inhibitory mechanisms of the neocortex, which occurs under the influence of various endo- and exogenous factors during early embryogenesis. The scientific literature presents various pathophysiological theories of exactly how the hippocampus is involved in the development of epileptic seizures. Anatomically, the hippocampus has a relatively poor blood supply, and inhibitory interneurons are deep intraparenchymal structures, making them more susceptible to factors such as hypoxia, ischemia, and oxidative stress. This article addresses issues related not only to changes in the structure and function of the hippocampus, but also aspects of neu-

rophysiological diagnosis and prognosis. In addition, an evidence base is provided on the possibility of achieving remission of seizures after the use of neurosurgical methods of treatment.

Key words: amygdala, epilepsy, hippocampal sclerosis, hippocampus, neurosurgical treatment of epilepsy, temporal lobe.

For citation: Ulitin AYu, Vasilenko AV, Ivanenko AV, Bubnova PD, Rasulov ZM, Sokolov IA, Bulaeva MA, Vershinin AE. Neurophysiological and morphological features of the formation of the pathological hippocampal system in structural epilepsy (Literature review). Russian Journal for Personalized Medicine. 2022;2(1):83-92. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-1-83-92.

Список сокращений: ИОЭКоГ — интраоперационная электрокортикография, МРТ — магнитно-резонансная томография, ВГЧ — вирус герпеса человека, ПЦР — полимеразная цепная реакция, ЭЭГ — электроэнцефалограмма, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота.

Несмотря на достижения современных нейронаук, остается открытым вопрос о патогенезе эпилептического процесса, ассоциированного с патологией гиппокампальной системы. Однако существует ряд исследований, которые демонстрируют, что нередко нарушения структуры и функции гиппокампа могут приводить к возникновению эпилепсии. Кроме этого, статистика указывает, что среди всех форм локально обусловленной (структурной) эпилепсии именно височно-долевая является наиболее распространенной. Хорошо известно, что височная доля связана с восприятием слуховых ощущений, участвует в речевой продукции за счет слухового контроля речи, а также играет важную роль в оценке пространства, в механизмах обучения и различных видах памяти. Расположенные глубже структуры формируют лимбическую систему, основной функцией которой является организация поведенческих реакций индивидуума в ответ на воздействия внешней среды на основе сенсорной информации всех модальностей [1, 2]. Гиппокампальное образование и амигдала являются важными анатомическими структурами, принимающими участие в развитии локальных разрядов эпилептиформной активности и височной эпилепсии. На ее долю приходится до 25 % от всех эпилептических синдромов, а среди локально обусловленных симптоматических эпилепсий — до 60–70 %. При этом многими авторами височная эпилепсия рассматривается как патология с изначальным дисбалансом возбуждающих и тормозных механизмов неокор-

текса, который возникает под воздействием различных эндо- и экзогенных факторов в период раннего эмбриогенеза [3, 4, 5].

Согласно анатомо-гистологическим и нейровизуализационным представлениям, гиппокамп приобретает изогнутую форму в ранние сроки онтогенеза [6]. До 10-й недели внутриутробного развития зубчатая извилина и аммониев рог по сути являются рудиментарными структурами, расположенными линейно друг за другом вдоль заднемедиальной стенки бокового желудочка. Начиная с 10-й недели гестации зубчатая извилина утолщается, в результате чего между ней и аммониевым рогом образуется гиппокампальная щель. На 12–14-й неделях развития из-за утолщения зубчатой извилины происходит ее вращение в сторону аммониева рога, а гиппокампальная щель становится более четко дифференцированной и глубокой. По мере углубления щели она ориентируется между стенками аммониева рога и парагиппокампальной областью, включающей парагиппокампальную извилину и субикулярный комплекс. В то же время из-за роста зубчатой извилины медиальная поверхность полушария вдавливается внутрь бокового желудочка. На 15–16-й неделях внутриутробного развития щель становится более узкой, и к 18–21-й неделям она облитерируется вместе с мягкой мозговой оболочкой и мелкими сосудами. Однако могут оставаться резидуальные полости, которые на магнитно-резонансных томограммах выглядят как кистовидные структуры в гиппокампе [6]. К 24-й неделе эмбриогенеза гиппокамп становится внешне схожим с таковым у взрослого человека. Существует мнение, что с нарушением формирования гиппокампа во внутриутробном периоде связано возникновение вариантов его развития [7]. К таковым относятся неполная инверсия гиппокампа, вертикальная коллатеральная щель, унилатеральное вов-

лечение всего гиппокампа, изменения положения форникса, увеличение височного рога бокового желудочка, которые могут определяться в различных сочетаниях [8].

При этом, по данным исследования профессора Н. И. Ананьевой с соавторами [9], проведенного на обширном клиническом материале, было обнаружено, что изолированно округлая форма гиппокампа встречается у 20,4 % здоровых лиц без эпилептических приступов в анамнезе, тогда как сочетанная округлая форма была выявлена также у 20,4 % здоровых добровольцев. К аналогичному выводу пришла А. Р. Namad с соавторами [10], установив в своем исследовании, что морфологические вариации формирования гиппокампа могут наблюдаться как у пациентов с мезиальной височной эпилепсией, связанной с гиппокампальным склерозом, так и у лиц без эпилептических приступов («бессимптомных индивидуумов»). Кроме того, в данной работе было показано, что патология гиппокампа чаще встречается у пациентов с пороками развития коры головного мозга, чем у пациентов с мезиальной височной эпилепсией, связанной с гиппокампальным склерозом, или у здоровых лиц. В случаях же отсутствия патологических изменений в гиппокампальных структурах зона начала эпилептического приступа чаще обнаруживалась в экстрависочной области.

С другой стороны, в исследовании I. Helbig [11], проведенном на близнецах и их семьях, было показано, что при идиопатической мезиальной височной эпилепсии нейровизуализационные методы могут и не выявлять каких-либо значимых аномалий, а диагностический поиск должен быть направлен на определение нейрофизиологических и генетических детерминант.

Однако связь между височной эпилепсией и структурной патологией гиппокампа существует и доказана в большом количестве других клинических и экспериментальных научных работ. Согласно последним, ведущая роль принадлежит значительной нейронной гибели и синаптической перестройке в гиппокампальном образовании, которые были объединены понятием мезиальный височный склероз, или склероз гиппокампа. Склероз гиппокампа при эпилепсии был впервые отмечен еще в 1825 году, после чего в 1880 году Sommer было проведено посмертное вскрытие 90 умерших от приступов и опубликовано первое детальное исследование причин нейрональной гибели [12]. В наше время склероз гиппокампа является одной из наиболее распространенных патологий, ассоциированных с мезиальной височной эпилепсией, однако, он может наблюдаться и при других эпи-

лептических синдромах [13, 14]. Так, встречаемость склероза гиппокампа при посмертном вскрытии умерших от судорожных приступов варьирует от 33,6 % до 66 % [15, 16]. Склероз гиппокампа выявляется в 30,5–45 % всех эпилептических синдромов и в 56 % случаев мезиальной височной эпилепсии [17, 18].

В научной литературе представлены различные патофизиологические теории, как именно гиппокамп участвует в развитии судорожных приступов. Экспериментальными работами S. Ramon y Cajal [19], N. C. de Lanerolle [20], A. J. Larner [21], G. Campe с соавторами (1997), I. Blumcke с соавторами [22, 15] установлено, что в развитии склероза гиппокампа имеют большое значение мшистые волокна гранулярных клеток зубчатой извилины, в которых происходят значительные синаптические перестройки. Исследования Nadler с соавторами [23] и R. Sloviter [24] привели к созданию двух гипотез, объединяющих патогенез ряда форм локально обусловленной (структурной) эпилепсии, — «растущих мшистых волокон» и «спящих корзинчатых клеток» [3]. Посредством гистохимических исследований зубчатой извилины, хирургически удаленной у больных с фармакорезистентной мезиальной височной эпилепсией, J. O. McNamara [25] обнаружил прорастание мшистых волокон гранулярных клеток и синаптические перестройки их аксонов. По мнению некоторых авторов, это инициирует порочный круг: нейрональная гибель в результате приступов — рост мшистых волокон — повторные приступы — нарастание клеточной гибели, что может являться одним из патогенетических механизмов фармакорезистентности при височной эпилепсии. Таким образом, прорастание мшистых волокон было признано критическим компонентом в развитии рецидивов судорожных приступов при мезиальной височной эпилепсии, ассоциированной со склерозом гиппокампа. В нормальных условиях менее 1 % мшистых волокон имеют рекуррентную аксоновую ветвь в молекулярном слое, но в склерозированном гиппокампе происходит обширная рекуррентная проекция мшистых волокнистых коллатералей в молекулярный слой зубчатой извилины, чтобы осуществить синаптический контакт с апикальными дендритами и шипиками гранулярных клеток во внутреннем молекулярном слое, по существу создавая локальное «короткое замыкание» с высокоамплитудным потенциалом для синхронизации нейронных групп [26]. Степень прорастания мшистых волокон может варьировать в зависимости от выраженности склероза гиппокампа.

Что же касается фармакорезистентности при височной эпилепсии, то, как представляется в от-

дельных исследованиях, она может быть связана не только с самим гиппокампальным образованием, но и с другими факторами, например, пороками развития коры и с патологическими процессами в амигдале [10]. Так, амигдала, имея сложное анатомическое строение с несколькими ядрами, тесно взаимодействует с гиппокампом при помощи множества топографически организованных связей, которые управляют различными функциями, включая память и эмоции [27]. В исследовании у больных височной эпилепсией было выявлено одно- или двустороннее повреждение амигдалы в сочетании со склерозом гиппокампа, что, по мнению авторов, могло быть вызвано серией судорожных припадков, хроническим воспалением с развитием энцефалита или фебрильными судорогами. Повреждение ядер миндалины при височной эпилепсии нарушает интра- и экстраамигдаларные связи с последующей гибелью нейронов зубчатой извилины гиппокампа и развитием таких клинических проявлений, как снижение памяти и вегетативно-висцеральные пароксизмы [28, 29, 30].

В других исследованиях показано, что важную роль в развитии височной эпилепсии, ассоциированной со склерозом гиппокампа, также играют интернейроны (вставочные нейроны). Большинство этих клеток — парвальбумин-положительные интернейроны — обеспечивают ингибирование в перисоматическом (начальном) сегменте аксона основных пирамидальных нейронов. Другая часть интернейронов осуществляет дендритное ингибирование отдельных нейронов или нейронных ансамблей (включая другие интернейроны), например, кальретиин и нейропептид Y-экспрессирующие нейроны. На экспериментальных моделях височной эпилепсии изучались как пространственные, так и временные вариации повреждений различных интернейрональных популяций, возникающих в результате судорожных приступов. По мнению ряда авторов, большинство изменений интернейронов при височной эпилепсии является следствием адаптивных или компенсаторных реакций на судорожные припадки, но, тем не менее, и сами по себе они могут вызывать устойчивую ирритацию или тормозной дисбаланс нейронной системы. Исследования склероза гиппокампа человека, проведенные в последние годы, указывают на преобладание качественных и количественных изменений, включающих потерю экспрессии белка и уменьшение количества интернейронов. Обнаруженные морфологические изменения в интернейронах при височной эпилепсии выражаются в клеточной гипертрофии, атипичном дендритном ветвлении с патологическим распределением ши-

пиков и аксональным спрутингом. Другой морфологической особенностью склероза гиппокампа является потеря нормальной экспрессии кальбиндина в зернистых клетках и дендритах зубчатой извилины. При склерозе гиппокампа установлено, что спрутинг тормозных нейронных сетей часто наблюдается параллельно спрутингу возбуждающих сетей (мшистых волокон). Однако существуют экспериментальные работы, в которых показано, что нет прямой зависимости между степенью гибели интернейронов и тяжестью клинических проявлений височной эпилепсии.

Таким образом, в литературе было описано несколько классификаций подтипов склероза гиппокампа, основанных на распределении полей гиппокампальной структуры, степени нейронной гибели и глиозе. В недавнем времени некоторый консенсус в отношении системы классификации был найден целевой группой по неврологии при Международной лиге борьбы с эпилепсией (ILAE). Новая классификация склероза гиппокампа, основанная на предыдущих, выделяет «атипичный» склероз гиппокампа (тип 2 и 3) из «классического» (тип 1), уменьшая сверхзначимость глиоза концевой пластинки — как единственной причины склероза гиппокампа. Эта классификация ILAE основана на моделях гибели нейронов и глиозе, как объективных показателях склероза, и не включает другие характеристики (например, прорастание мшистых волокон и изменения интернейронов), которые весьма затруднительно воспроизвести в разных лабораториях.

Гиппокамп имеет относительно плохое кровоснабжение, а тормозные интернейроны являются глубокими внутрипаренхимными структурами, что делает их более восприимчивыми к таким факторам, как гипоксия, ишемия и оксидантный стресс. M. Gallagher и P. C. Holland (1994) в своих экспериментальных исследованиях показали, что судорожные припадки могут развиваться даже после эпизодов умеренной гипоксии [31]. Они же представили доказательство того, что ГАМКергические нейроны, такие как ингибирующие нейроны гранулярного слоя зубчатой извилины, в большей степени зависят от аэробного метаболизма, чем другие типы кортикальных нейронов, и, следовательно, более восприимчивы к гипоксии. Доказано, что гипоксия, оксидантный стресс и связанная с ними эксайтотоксичность глутамата являются ведущими причинами основных патологических процессов в эпилептическом очаге: локальной тканевой гипоксии, гибели части нейронов, дезингибирования остальных нейронов эпилептического очага. Патология других возбуждающих нейромедиаторных систем также вызывает усиление оксидантного

стресса, который, в свою очередь, по механизмам обратной связи усугубляет эксайтотоксические эффекты глутамата и завершается гибелью части нейронов эпилептического очага [32]. Длительная ишемия, характерная для эпилептического очага, способствует истощению антиоксидантных систем и накоплению продуктов перекисного окисления липидов, активация которых при эпилепсии цитотоксически действует на весь организм [32].

Другими авторами сообщалось об аномалиях сосудистой сети при эпилепсии в коре и склерозированном гиппокампе с пролиферацией микрососудов, экспрессией рецептора фактора роста эндотелия сосудов и потерей целостности гематоэнцефалического барьера [33]. Сосудистая утечка белков, в том числе IgG и альбумина, может способствовать нейрональной дисфункции при эпилепсии. Следует отметить, что в ряде исследований продемонстрирована уменьшенная микроциркуляция в склерозированном гиппокампе [32, 33].

Совокупность длительной гипоксии, накопления продуктов перекисного окисления липидов и нарушения гематоэнцефалического барьера при эпилепсии приводит к запуску каскада иммунопатологических реакций, таких как аутоиммунное и постинфекционное воспаление [33, 34]. Имеются и данные, подтверждающие активацию как врожденной, так и адаптивной иммунной системы — например, повышение активности рецепторов IL-1 β и IL-1 было отмечено в астроцитах, микроглии и нейронах при склерозе гиппокампа и молекулах межклеточной адгезии-1 (ICAM-1), а экспрессия калликреина — в глии. Инфильтраты В- и Т-клеток находятся в основном в периваскулярном пространстве. Активация воспаления при височной эпилепсии поддерживается исследованиями экспрессии генов и может приводить к прогрессированию заболевания и запуску приступов. Недавно в одном исследовании было показано, что воспаление в головном мозге, активируя внутриклеточные сигнальные пути, регулирует экспрессию и/или функцию молекулярных переносчиков из семейства белков ABC (транспортёры-ABC) в эндотелиальных клетках сосудов головного мозга и глиоцитов, являющихся составной частью гематоэнцефалического барьера [35]. Патологическая экспрессия и/или дисфункция молекулярных переносчиков, особенно транспортеров-ABC, может способствовать возникновению рефрактерной эпилепсии. Некоторыми авторами особо подчеркивалось, что морфологические признаки острого или хронического воспаления в склерозированном гиппокампе могут быть следствием предшествующих записей ЭЭГ с помощью инвазивных глубинных электродов. Однако более вы-

раженное и широко распространенное воспаление в образцах склерозированного гиппокампа может свидетельствовать о предшествующем лимбическом или аутоиммунном энцефалите, особенно в случаях эпилепсии у взрослых.

Помимо этого, существует предположение, что склероз гиппокампа и мезиальная височная эпилепсия могут быть ассоциированы с ВГЧ-6В. Были проведены исследования, в которых с помощью ПЦР обнаружили ДНК ВГЧ-6В в резецированной ткани головного мозга пациентов с данной патологией [36, 37, 38]. В похожем исследовании была идентифицирована не только ДНК ВГЧ-6В, но и ВГЧ-8, активность которого в отношении склероза гиппокампа требует уточнения [39]. Кроме того, выявлено, что аполипопротеин Е4 может способствовать реактивации ВГЧ-6В, репликации его ДНК и увеличению частоты приступов при мезиальной височной эпилепсии [40].

Некоторые авторы указывают, что помимо вирусных инфекций в эпилептогенезе принимают участие гельминтозные заболевания нервной системы. Наиболее распространенной гельминтозной нейроинфекцией и самой частой причиной судорожных приступов является нейроцистицеркоз. В литературе обсуждается связь нейроцистицеркоза и мезиальной височной эпилепсии, ассоциированной с гиппокампальным склерозом. По мнению некоторых авторов, даже если цистицерк находится на удалении от гиппокампа, он может вызывать хроническое воспаление и эпилептиформную активность, а также способствовать формированию удаленного очага вследствие нахождения цистицерка в ткани головного мозга [41, 42].

Является ли гиппокампальный склероз причиной или следствием эпилептических припадков, по сей день остается предметом продолжающихся дискуссий, но доминирующее мнение состоит в том, что судорожные припадки, как правило, не вызывают значительную потерю нейронов гиппокампа в зрелом мозге. Однако в отдельных клинических и экспериментальных исследованиях высказывалась идея, что склероз гиппокампа с гибелью нейронов может быть следствием фебрильных судорог, перенесенных в раннем возрасте [43, 44]. По мнению G. Singh (2013) и O. N. Gaikova (2001), фебрильные судороги (лихорадочные состояния) можно отнести к первоначальной преципитирующей травме, которая лежит в основе концепции о симптоматической природе височной эпилепсии с гиппокампальным склерозом. С другой стороны, многими исследованиями доказано, что первоначальная преципитирующая травма может и не включать фебрильные судороги. Более того, фебрильные состояния обыч-

но возникают у детей в возрасте до 4–5 лет, а развитие склероза гиппокампа не зависит от возраста. Исследования последних лет также подтверждают мнение о том, что гиппокампальный склероз, скорее всего, является следствием сопутствующих эксайтотоксических событий, таких как фебрильные судороги, судорожные припадки плюс гипоксия/ишемия, а не только судорожные состояния. Это объясняет достаточно низкую частоту височной эпилепсии и гиппокампального склероза у пациентов, перенесших приступы в раннем детстве. Кроме того, первоначальная преципитирующая травма наиболее похожа на патологический субстрат, который развивается с течением времени. Эта эволюция включает в себя дополнительную потерю нейронов, изменения в архитектуре подполей, аберрантное возбуждающее и ингибирующее прорастание аксонов и изменения в постсинаптических ионотропных рецепторах. В совокупности эти данные свидетельствуют о том, что склероз гиппокампа следует идентифицировать путем нейровизуализации после первоначальной преципитирующей травмы у пациентов с риском развития височной эпилепсии. А непосредственно диагноз мезиальной височной эпилепсии, ассоциированной с гиппокампальным склерозом, по современным воззрениям, должен устанавливаться на основе совокупности типичных семиологических признаков и симптомов, интертеккальных и иктальных электроэнцефалографических паттернов, а также методов нейровизуализации и морфологии.

В научной литературе широко представлены результаты пролонгированных электроэнцефалографических исследований, проведенных у большого числа пациентов с умеренной/выраженной атрофией гиппокампа и гиппокампальным склерозом. При этом показано, что местоположение разрядов эпилептиформной активности в височной доле коррелирует с выраженностью гиппокампальной патологии. Так, отсутствие атрофии гиппокампа и слабо выраженный склероз гиппокампа связаны с начальной интертеккальной дисфункцией как в самом гиппокампе, так и в медиальной и латеральной коре головного мозга, или только в медиальной или латеральной коре. Отчетливая атрофия гиппокампа и выраженный гиппокампальный склероз связаны с начальной иктальной дисфункцией, ограниченной областью гиппокампальной структуры. Накопленные научные данные свидетельствуют о том, что существует количественная зависимость между подавлением постиктальной ЭЭГ и атрофией гиппокампа при височной эпилепсии. Некоторыми авторами в случаях обнаружения при ЭЭГ в медиобазальных структурах височной доли стой-

кого очага эпилептиформной активности, совпадающего со структурной патологией гиппокампа при нейровизуализации, был предложен термин «фокальная гиппокампальная эпилепсия», для которой характерна височная специфика предиктальных периодов. Однако, по мнению некоторых исследователей, скальповая ЭЭГ при мезиальной височной эпилепсии имеет ряд ограничений. Так, внутричерепной иктальный разряд может не фиксироваться, пока не достигнет 10 Гц и не распространится с места его начала в медиобазальных структурах височной доли с вовлечением гиппокампа до латерального неокортекса.

По данным многих авторов, интракраниальный (интраоперационный) мониторинг ЭЭГ оказывается более эффективным диагностическим и лечебным методом при мезиальной височной эпилепсии, ассоциированной с гиппокампальным склерозом, поскольку может предсказать необходимый объем удаления гиппокампа, с целью сохранения его функционально активной части [11, 19]. Однако в ряде работ показано, что при мезиальной височной эпилепсии больший объем гиппокампальной резекции (> 2,5 см) под контролем интраоперационного мониторинга ЭЭГ в большем проценте случаев приводил к достижению ремиссии припадков [11]. В некоторых центрах интраоперационная электрокортикография (ИЭКОГ) является стандартной процедурой при лобэктомиях, включающих резекцию мезиальных височных структур. Результаты ИЭКОГ используются для определения степени резекции мезиальных височных структур и оценки дальнейшего прогноза.

Конфликт интересов / Conflict of interest.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Schade JP, Ford DH. Basic neurology Amsterdam: C Elsevier scient. publ. co., 1973. P. 350. In Russian [Шаде Дж., Форд Д.; Пер. с англ. Н. Д. Викторовой и И. В. Викторова. Основы неврологии. Предисл. канд. биол. наук И. В. Викторова. — Москва: Мир, 1976. — С. 350].
2. Duus P. Topical diagnosis in neurology. (New York, 1990). In Russian [Дуус Р.; Пер. А. Беловой и др.; Под науч. ред. Л. Лихтермана. — М. Топический диагноз в неврологии: Анатомия. Физиология. Клиника: 243 ил. Г. Шпитцера / ИПЦ «Вазар-Ферро», 1995. — С. 381].
3. McNamara J.O. Identification of genetic defect of an epilepsy: strategies for therapeutic advances. *Epilepsia* 35 Suppl 1. 1994; S51–57.

4. Spenser S.S. *Epilepsia*. 1994; 34: 6: 72–89.
5. Spenser S.S. *Epilepsia*. 1998; 38: 114–119.
6. Dudina YuV. Morphological characteristics of the neocortex in temporal lobe epilepsy. *Morphology*, 2008, № 2 — P. 47. In Russian [Дудина Ю.В. Морфологическая характеристика неокортекса при височной эпилепсии. *Морфология*, 2008, № 2. — С. 47].
7. Ananyeva NI, Andreev EV, Salomatina TA, et al. MR morphometry of the hippocampus in normal volunteers and patients with psychotic disorders disease. *Diagnostic radiology and radiotherapy*. 2019;(2):50–58. In Russian [Ананьева Н.И., Андреев Е.В., Саломатина Т.А. с соавт. МР-морфометрия субполей и субрегионов гиппокампа. В норме и при ряде психических заболеваний. *Лучевая диагностика и терапия*. 2019;(2):50–58].
8. Bernasconi N, Kinay D, Andermann F, et al. Analysis of shape and positioning of the hippocampal formation: an MRI study in patients with partial epilepsy and healthy controls. *Brain*. 2005. 128, 2442–2452.
9. Betts AM, Leach JL, Jones BV, et al. Brain imaging with synthetic MR in children: clinical quality assessment. *Neuroradiology* 58, 1017–1026 (2016).
10. Ananyeva NI, Ezhova RV, Galsman IE, et al. Hippocampus: MRI anatomy, structural variants. *Diagnostic radiology and radiotherapy*. 2015;(1):39–44. In Russian [Ананьева Н.И., Ежова Р.В., Гальсман И.Е., с соавт. Гиппокамп: лучевая анатомия, варианты строения. *Лучевая диагностика и терапия*. 2015;(1):39–44].
11. Hamad AP, Cabocloa LO, Centenoa R, et al. Hemispheric surgery for refractory epilepsy in children and adolescents: Outcome regarding seizures, motor skills and adaptive function. *Seizure*. Volume 22, Issue 9, November 2013, 752–756.
12. Appenzeller S, Helbig I, Stephani U, et al. Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES) is not caused by SCN1A, POLG, PCDH19 mutations or rare copy number variations. Volume 54, Issue 12. December 2012, 1144–1148.
13. Thom M, Liagkouras I, Martinian L, et al. Variability of sclerosis along the longitudinal hippocampal axis in epilepsy: A post mortem study. *Epilepsy Res*. 2012 Nov; 102(1–2): 45–59.
14. Blümcke I. Neuropathology of focal epilepsies: a critical review. *Epilepsy Behav*. 2009 May;15(1):34–9.
15. Thom M. Review: Hippocampal sclerosis in epilepsy: a neuropathology review. *Neuropathology and Applied Neurobiology*. 2014.
16. Blümcke I, Spreafico R. Cause Matters: A Neuropathological Challenge to Human Epilepsies. 2012.
17. de Tisi J, Bell GS, Peacock JL, et al. The long-term outcome of adult epilepsy surgery, patterns of seizure remission, and relapse: a cohort study. *Lancet*. 2011 Oct 15;378(9800):1388–95.
18. Meencke HJ, Veith G, Lund S. Bilateral hippocampal sclerosis and secondary epileptogenesis. *Epilepsy Res Suppl*. 1996;12:335–42. PMID: 9302533.
19. Prada Jardim A, Liu J, Baber J, et al. Characterising subtypes of hippocampal sclerosis and reorganization: correlation with pre and postoperative memory deficit. *Brain Pathol*. 2018 Mar;28(2):143–154.
20. Ramon y Cajal S. (1928). *Degeneration and regeneration of the nervous system*. Clarendon Press.
21. de Lanerolle NC, Brines M, Williamson A, Kim JH, Spencer DD. Neurotransmitters and their receptors in human temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res Suppl*. 1992;7:235–50. PMID: 1361331.
22. Larner AJ. Pseudohyperphosphatemia. *Clin Biochem*. 1995 Aug;28(4):391–3.
23. Blümcke I, Beck H, Lie AA, Wiestler OD. Molecular neuropathology of human mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res*. 1999 Sep;36(2–3):205–23.
24. Tauck DL, Nadler JV. Evidence of functional mossy fiber sprouting in hippocampal formation of kainic acid-treated rats. *Journal of Neuroscience* 1 April 1985, 5 (4) 1016–1022.
25. Sloviter RS. Experimental status epilepticus in animals: What are we modeling? *Epilepsia*. 2009.
26. Binder D, Routbort M, McNamara J, et al. Immunohistochemical Evidence of Seizure-Induced Activation of trk Receptors in the Mossy Fiber Pathway of Adult Rat Hippocampus. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*. 1999. 19. 4616–26. 10.1523/JNEUROSCI.19-11-04616.1999.
27. Cavazos JE, Zhang P, Qazi R, et al. Ultrastructural features of sprouted mossy fiber synapses in kindled and kainic acid-treated rats. *Journal of Comparative Neurology*. 2003. 458. Issue 3 Pages 272–292. Publisher Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company.
28. Farb CR, Ledoux JE. Afferents from rat temporal cortex synapse on lateral amygdala neurons that express NMDA and AMPA receptors. *Synapse*. 1999 Sep 1;33(3):218–29.
29. Pitkänen A, Tuunanen J, Kälviäinen R, Partanen K, Salmenperä T. Amygdala damage in experimental and human temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res*. 1998 Sep;32(1–2):233–53.
30. Weisskopf MG, LeDoux JE. Distinct populations of NMDA receptors at subcortical and cortical inputs to principal cells of the lateral amygdala. *J Neurophysiol*. 1999 Feb;81(2):930–4.
31. Gallagher M, Holland PC. The amygdala complex: multiple roles in associative learning and attention. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994 Dec 6;91(25):11771–6. DOI: 10.1073/pnas.91.25.11771. PMID: 7991534; PMCID: PMC45317.
32. Lobzin SV, Odinak MM, Dyskin DE, Onishchenko LS, Vasilenko AV, Kuznetsov AM. Oxidative stress

and its significance in the etiopathogenesis of locally conditioned epilepsy (literature review). Bulletin of the Russian Military Medical Academy No. 3, 2010, 250–253. In Russian [Лобзин С.В., Одинак М.М., Дыскин Д.Е., Онищенко Л.С., Василенко А.В., Кузнецов А.М. Оксидантный стресс и его значение в этиопатогенезе локально обусловленной эпилепсии (обзор литературы). Вестник Российской Военно-медицинской академии, 2010. № 3 — С. 250–253].

33. Zabrodskaya YuM. Pathological anatomy of the surgical wound of the brain with modern methods of surgical treatment abstract of the dissertation for the degree of Doctor of Medical Sciences / Military Medical Academy named after S. M. Kirov. St. Petersburg, 2012. P. 30. In Russian [Забродская Ю.М. Патологическая анатомия операционной раны головного мозга при современных методах хирургического лечения: автореф. дис. ... докт. мед. наук / Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова. СПб, 2012. — С. 30].

34. Ulitin AYu, Vasilenko AV, Lobzin SV, et al. Post-infectious epilepsy — myth and reality. 2021. — P.333–334.

35. Ribak CE, Reiffenstein RJ. Selective inhibitory synapse loss in chronic cortical slabs: a morphological basis for epileptic susceptibility. Can J Physiol Pharmacol. 1982 Jun;60(6):864–70.

36. Deng X, Xie Y, Chen Y. Effect of Neuroinflammation on ABC Transporters: Possible Contribution to Refractory Epilepsy. CNS Neurol Disord Drug Targets. 2018;17(10):728–735.

37. Fotheringham J, Donati D, Akhyani N, et al. Association of human herpesvirus-6B with mesial temporal lobe epilepsy. PLoS Med. 2007 May;4(5):e180.

38. Li J, Lei D, Peng F, et al. Detection of human herpes virus 6B in patients with mesial temporal lobe epilepsy in West China and the possible association with elevated NF- β expression. Epilepsy Res. 2011;94(1–2):1–9.

39. Kawamura Y, Nakayama A, Kato T, et al. Pathogenic Role of Human Herpesvirus 6B Infection in Mesial Temporal Lobe Epilepsy. J Infect Dis. 2015 Oct 1;212(7):1014–21.

40. Karatas H, Gurer G, Pinar A, et al. Investigation of HSV-1, HSV-2, CMV, HHV-6 and HHV-8 DNA by real-time PCR in surgical resection materials of epilepsy patients with mesial temporal lobe sclerosis. J Neurol Sci. 2008 Jan 15;264(1–2):151–6.

41. Huang C, Yan B, Lei D, et al. Apolipoprotein 4 may increase viral load and seizure frequency in mesial temporal lobe epilepsy patients with positive human herpes virus 6B. Neurosci Lett. 2015 Apr 23;593:29–34. DOI: 10.1016/j.neulet.2014.12.063. Epub 2015 Jan 7.

42. Del Brutto OH, Engel J Jr, Eliashiv DS, García HH. Update on Cysticercosis Epileptogenesis: the Role of the Hippocampus. Curr Neurol Neurosci Rep. 2016 Jan;16(1):1.

43. Singh G, Burneo JG, Sander JW. From seizures to epilepsy and its substrates: neurocysticercosis. Epilepsia. 2013 May;54(5):783–92.

44. Gaikova ON. Changes in the white matter of the brain in temporal epilepsy: autoref. diss... Doctor of Medical Sciences / O. N. Gaikova. — St. Petersburg: VMedA, 2001. — P. 31. In Russian [Гайкова О.Н. Изменения белого вещества головного мозга при височной эпилепсии: автореф. дис. ... докт. мед. наук / О. Н. Гайкова. — СПб: ВМедА, 2001. — С. 31].

Информация об авторах:

Улитин Алексей Юрьевич, д.м.н., заведующий кафедрой нейрохирургии ИМО ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, профессор кафедры нейрохирургии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России;

Василенко Анна Владимировна, к.м.н., заведующий учебной частью, доцент кафедры нейрохирургии ИМО ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ассистент кафедры неврологии им. акад. С. Н. Давиденкова ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России;

Иваненко Андрей Валентинович, д.м.н., доцент кафедры нейрохирургии ИМО ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, врач-нейрохирург высшей квалификационной категории нейрохирургического отделения № 1 РНХИ им. проф. А. Л. Поленова;

Бубнова Полина Дмитриевна, студент 5 курса ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России;

Расулов Заур Махачевич, ординатор 2 года обучения кафедры нейрохирургии ИМО ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Соколов Иван Александрович, аспирант 2 года обучения кафедры нейрохирургии ИМО ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, врач-нейрохирург;

Булаева Мария Александровна, аспирант 1 года обучения кафедры нейрохирургии ИМО ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, врач-нейрохирург;

Вершинин Александр Эдуардович, ординатор 2 года обучения кафедры нейрохирургии ИМО ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Ulitin Alexey Y., Head of the Department of Neurosurgery of Almazov Scientific Research Center, Professor of the Department of Neurosurgery of Northern-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov;

Vasilenko Anna V., Head of teaching unit, Associate Professor of the Department of Neurosurgery of Almazov Scientific Research Center, Assistant of the Department of Neurology named after acad. S. N. Davidenkov,

Northern-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov;

Ivanenko Andrey V., MD, docent of the Department of Neurosurgery Almazov Scientific Research Center, neurosurgeon of the highest qualification category of the neurosurgical department № 1 of Polenov Russian National Cancer Institute;

Bubnova Polina D., 5th year student, Northern-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov;

Rasulov Zaur M., resident of the 2nd year of training at the Department of Neurosurgery of Almazov Scientific Research Center;

Sokolov Ivan A., 2nd year postgraduate student of the Department of Neurosurgery of Almazov Scientific Research Center, neurosurgeon;

Bulaeva Maria A., postgraduate student of 1 year of study of the Department of neurosurgery of Almazov Scientific Research Center, neurosurgeon;

Vershinin Alexander E., resident, 2nd year student, Department of Neurosurgery of Almazov Scientific Research Center.

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 616-002.582

ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ САРКОИДОЗОМ С АУТОИММУННЫМ ХАРАКТЕРОМ ВОСПАЛЕНИЯ

Зинченко Ю. С.¹, Старшинова А. А.², Малкова А. М.³,
Кудрявцев И. В.^{4, 5}, Яблонский П. К.^{1, 3}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» 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

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

⁴ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

⁵ Школа биомедицины Дальневосточного федерального университета, Владивосток, Россия

Контактная информация:

Старшинина Анна Андреевна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2; Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: starshinova_777@mail.ru,
starshinova_aa@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию
19.01.2022 и принята к печати
26.01.2022.

РЕЗЮМЕ

Актуальность: в настоящее время все больше привлекает внимание теория об аутоиммунной природе саркоидоза. Однако не определены четкие критерии аутоиммунного воспаления при данном гранулематозном заболевании, которые позволяют определить тактику ведения пациентов с саркоидозом легких. **Материалы и методы:** В 2017–2019 годах проведено проспективное сравнительное исследование с включением 187 человек: I группа (n = 114) — пациенты с саркоидозом легких; группа контроля — здоровые лица (n = 73). Триггеры были выявлены по опроснику «Аутоиммунный синдром, индуцированный адьювантами». Аутоантитела в крови определялись с применением иммуноферментного анализа. В-лимфоциты периферической крови были исследованы с применением проточной цитофлуометрии. Статистический анализ проведен с использованием Statistica 10.0 методами параметрической и непараметрической статистики, различия или показатели связи считались значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования: на основании полученных данных были выявлены триггеры, которые достоверно часто выявлялись у больных с характерной для аутоиммунного процесса симптоматикой (88,5 % против 50,0 %, $p = 0,042$). Антитела к модифицированному цитруллинированному виментину (а-MCV) определялись в два раза чаще, чем в группе контроля (40,9 % и 25,0 % соответственно). Диагностически значимо было повышение уровня В-клеток CD5+CD27 — более 12,45 % и изменение соотношения «наивных» В-клеток к клеткам памяти — более 2:1. **Выводы:** критериями аутоиммунного воспаления у больных саркоидозом является повышение уровня анти-MCV более 10 Ед/мл и уровня CD5+CD27 — более 12,45 % при изменении соотношения «наивных» В-клеток к клеткам памяти в соотношении 2:1. Данный комплекс имеет высокую диагностическую чувствительность (91,0 %) и специфичность (88,0 %).

Ключевые слова: В-лимфоциты, антитела, аутоиммунное воспаление, иммунные комплексы, саркоидоз, триггеры.

Для цитирования: Зинченко Ю.С., Старшинова А.А., Малкова А.М., Кудрявцев И.В., Яблонский П.К. Особенности ведения больных саркоидозом с аутоиммунным характером воспаления. *Российский журнал персонализированной медицины.* 2022;2(1):93-103. DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-1-93-103.

FEATURES OF MANAGEMENT OF SARCOIDOSIS PATIENTS WITH AUTOIMMUNE INFLAMMATION

Zinchenko Y. S.¹, Starshinova A. A.², Malkova A. M.³,
Kudryavtsev I. V.^{4, 5}, Yablonskiy P. K.^{1, 3}

¹ Saint Petersburg Scientific Research Institute of Phthisiopulmonology, Saint Petersburg, Russia

² Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

³ Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

⁴ Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

⁵ School of Biomedicine of the Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russia

Corresponding author:

Starshinova Anna A.,
Almazov National Medical Research
Centre,
Akkuratova str. 2, Saint Petersburg,
Russia, 197341.
E-mail: starshinova_aa@almazovcentre.
ru, starshinova_777@mail.ru

Received 19 January 2022; accepted 26
January 2022.

ABSTRACT

Introduction: Currently, the theory of the autoimmune nature of sarcoidosis is increasingly attracting attention. However, there are no clear criteria for autoimmune inflammation in this

granulomatous disease, which makes it possible to determine the management tactics of patients with pulmonary sarcoidosis. **Materials and methods:** In 2017–2019 a prospective comparative study was conducted with the inclusion of 187 people: group I (n = 114) — patients with pulmonary sarcoidosis; control group — healthy individuals (n = 73). Triggers were identified according to the questionnaire “Autoimmune syndrome induced by adjuvants”. Autoantibody levels in the blood were determined using enzyme immunoassay. Peripheral blood B-lymphocytes were examined using flow cytometry. Statistical analysis was carried out using Statistica 10.0 by parametric and nonparametric statistical methods, differences or correlation indicators were considered significant at $p \leq 0.05$. **Results of the study:** triggers were significantly often detected in patients with the symptoms of the autoimmune process (88.5 % vs. 50.0 %, $p = 0.042$). Antibodies to modified citrullinated vimentin (a-MCV) were detected twice as often as in the control group (40.9 % and 25.0%, respectively). The increase in the level of CD5+CD27 B cells — more than 12.45 % and a change in the ratio of “naive” B cells to memory cells of more than 2:1 were diagnostically significant. **Conclusion:** The criteria for autoimmune inflammation in patients with sarcoidosis is an increase in the level of anti-MCV more than 10 units / ml and the level of CD5+CD27 — more than 12.45 % with a change in the ratio of “naive” B cells to memory cells in a ratio of 2:1. This complex has a high diagnostic sensitivity (91.0 %) and specificity (88.0 %).

Key words: antibodies, autoimmune inflammation, B-lymphocytes, immune complexes, sarcoidosis, triggers.

For citation: Zinchenko YS, Starshinova AA, Malkova AM, Kudryavtsev IV, Yablonskiy PK. Features of management of sarcoidosis patients with autoimmune inflammation. Russian Journal for Personalized Medicine. 2022;2(1):93-103. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-1-93-103.

Список сокращений: a-MCV — антитела к модифицированному цитруллинированному виментину (modified citrullinated vimentin), АСИА — аутоиммунный синдром, индуцированный адъювантами, ДС — диагностическая специфичность, ДЧ — диагностическая чувствительность, ДЭ — диагностическая эффективность, ИК — иммунные комплексы.

ВВЕДЕНИЕ

Согласно полученным за последние годы данным, саркоидоз является генетически обусловленным гранулематозным заболеванием с аутоиммунными проявлениями, развитие которого провоцируют различные триггерные факторы [1]. Способность к самоизлечению как острых, так и подострых форм саркоидоза может свидетельствовать об элиминации провоцирующего фактора и об обратном развитии аутоиммунных реакций [2]. Хроническое прогрессирующее течение часто требует назначения иммуносупрессивной терапии с включением

глюкокортикостероидов, с возможностью рецидива при их отмене, что также характерно для течения аутоиммунных заболеваний [3].

Патоморфологическим признаком саркоидоза считается эпителиоидноклеточная гранулема без казеозного некроза и кислотоустойчивых микроорганизмов (что отличает его от туберкулеза — заболевания с доказанной инфекционной природой) [4, 5].

Клиническое течение при саркоидозе отличается гетерогенностью. Существуют как варианты подострого, хронического прогрессирующего течения с формированием фиброзных изменений и недостаточности органа, так и особые острые формы заболевания, к которым относится синдром Лефгрена, синдром Хеерфорда–Вальденстрема [6]. Классическое стадирование заболевания по критериям Scadding подразумевает подразделение, основанное на рентгенологической картине в зависимости от вовлечения легочной паренхимы и внутригрудных лимфатических узлов (0–IV стадии заболевания) и выделяется в качестве фенотипа в связи с прогностическим значением [7].

Кроме того, рядом экспертов (YS Wasfi и соавторами (2014), A. Prasse и соавторами (2008), целевой группой Всемирной ассоциации по саркоидозу и другим гранулематозным заболеваниям (2011)) были предприняты попытки выделения фенотипов саркоидоза в зависимости от начала заболевания — острого или хронического, самостоятельного разрешения и стойкости изменений, исхода, выраженности клинических проявлений и нарушения функции органа, внелегочных поражений, а также ответа на противовоспалительную терапию [8, 9].

При этом, несмотря на попытки разделить пациентов с саркоидозом, предполагается, что выделение небольшой, клинически однородной группы пациентов было бы более информативным и значимым для индивидуализации наблюдения и лечения [10, 11].

Отсутствие единого представления об этиологии, патогенезе, а также клиническая неоднородность заболевания являются причинами отсутствия единого подхода к лечению. Не проведено достаточного количества рандомизированных клинических исследований по лечению, препараты иммуносупрессивной терапии, традиционно применяемые для лечения аутоиммунных заболеваний (глюкокортикостероиды, цитостатики, препараты биологической терапии), были рекомендованы эмпирически, четких критериев для их назначения нет [12, 13, 14].

Концепция аутоиммунной природы саркоидоза заключается в развитии иммунологических нарушений и клинических проявлений у генетически предрасположенных индивидуумов под воздействием различных внешних и внутренних триггерных факторов [15, 16].

Рассмотрение саркоидоза в рамках данной концепции может дать предпосылки к выделению категории пациентов с наличием аутоиммунных проявлений, а также определению показаний к применению иммуносупрессивной терапии [17]. Так, в 2015 году для группы интерстициальных пневмоний были сформулированы критерии для выделения категории «интерстициальная пневмония с аутоиммунными чертами», что дало толчок исследованиям в этой области, которые за очень короткий период времени привели к лучшему пониманию патогенеза и течения данной группы заболеваний [18].

Таким образом, определение характеристик аутоиммунного воспаления при саркоидозе является значимым в определении тактики ведения и прогноза течения заболевания.

Цель исследования — выявить критерии аутоиммунного воспаления у больных саркоидозом легких для определения тактики ведения пациентов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

За период с 2017 по 2019 годы было проведено проспективное сравнительное исследование по типу «группа–контроль» с набором материала на базе ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава РФ, СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2», СПб ГБУЗ «Пушкинский противотуберкулезный диспансер».

В исследование было включено 187 человек: I группа — пациенты с установленным диагнозом «саркоидоз легких» ($n = 114$); II группа (контроль) — здоровые лица ($n = 73$). Критерии включения: возраст от 18 до 65 лет, впервые выявленный саркоидоз легких (по критериям ATS/ERS/WASOG, 1999). Критерии исключения: прием противотуберкулезной и иммуносупрессивной терапии, курс плазмафереза, ВИЧ-инфекция, сифилис, опухолевые заболевания, декомпенсированный сахарный диабет, аутоиммунная патология. Контрольная группа — здоровые добровольцы без хронических и острых заболеваний, контактов с больными туберкулезом, с отрицательными результатами пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным.

Среди пациентов с саркоидозом преобладали пациенты с впервые выявленным саркоидозом легких 2–3 стадии подострого течения (85,1 %) и синдромом Лефгрена (14,9 %).

Все пациенты прошли стандартный комплекс обследования, дополненный специальными методами. С целью диагностики аутоиммунного синдрома, индуцированного адьювантами (АСИА), проводилось анкетирование по стандартизованному опроснику «Аутоиммунный синдром, индуцированный адьювантами» [2, 19]. В ФГБОУ «ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» с применением ELISA (ORGENTEC, Germany) был определен уровень аутоантител к модифицированному цитруллинированному виментину (a-MCV), положительным считался уровень более 19,5 Ед/мл. В Институте экспериментальной медицины методом проточной цитофлуориметрии был исследован субпопуляционный состав В-лимфоцитов периферической крови с применением панели моноклональных антител, конъюгированных с флуорохромами: anti-IgD Alexa Fluor 488, anti-CD38 PE, anti-CD183, PE/Dazzle™ 594, anti-CD27 PC7, anti-CD24 APC, anti-CD19 APC/Cy7, anti-CD5 Pacific Blue и anti-CD45 Krome Orange, моноклональные антитела против IgD, CXCR3 и CD19 производства BioLegend, Inc. (США), против CD38, CD27, CD24, CD5 и CD45 производства Beckman Coulter, Inc (США). Применялся проточный цитофлуориметр Navios (Beckman Coulter, Inc.), в каждом об-

разце анализировалось не менее 5000 CD19+ В-клеток. Анализ данных проводился с помощью Kaluza software (Beckman Coulter, Inc., США).

Полученные в ходе исследования показатели были внесены в базу данных и проанализированы с использованием пакета прикладных программ Statistica 10.0 с применением методов параметрической и непараметрической статистики. Количе-

ственные данные рассчитывались в виде $M \pm m$, где M — среднее арифметическое, m — стандартная ошибка. Оценивали частоту положительных реакций с расчетом 95 % доверительного интервала (95 % ДИ). Различия или показатели связи считались значимыми при уровне $p \leq 0,05$. Степени ассоциаций между пропорциями оценивались с помощью доверительных интервалов, а также критерия

Таблица 1. Спектр АСИА-триггеров при саркоидозе и риск развития заболевания при их влиянии

Изучаемые АСИА-триггеры	I группа — саркоидоз легких, n = 100	II группа — здоровые лица, n = 73	χ^2	P	RR
	n/%				
Стресс в течение 2 ± 1 лет до развития заболевания	75 (75,0) *	0	79,59	< 0,001	3,0
Аллергические заболевания	55 (55,0) *	12 (16,0)	20,85	< 0,001	1,22
Наследственность по аутоиммунным заболеваниям	15 (15,0) *	0	8,17	< 0,01	0,17
Курение	49 (49,0)	39 (53,4)	1,52	< 0,1	1,04
Пирсинг	41 (41,0) *	4 (5,5)	23,58	< 0,001	0,69
Татуировки	6 (6,0)	0	1,95	> 0,1	0,06
Кожные инъекции	3 (3,0)	0	0,36	> 0,1	0,03
Металлические импланты	15 (15,0) *	0	8,17	< 0,01	0,17
Зубная амальгама	5 (5,0)	0	1,37	> 0,1	0,05
Искусственные суставы	2 (2,0)	0	0,05	> 0,1	0,02
Силиконовые импланты	2 (2,0)	0	0,05	> 0,1	0,02
Вакцинация в течение последних 10 ± 1 лет	35 (35,0) *	12 (16,0)	5,27	< 0,05	0,53
Профессиональные факторы					
Работа с принтером	18 (18,0) *	0	10,48	< 0,01	0,21
Работа с красителями и дезинфицирующими средствами	6 (6,0)	62 (82,5)*	119,54	< 0,001	0,06
Контакт с металлической пылью	13 (13,0) *	0	6,70	< 0,01	0,14
Воздействие ультрафиолетового излучения	6 (6,0)	0	1,95	> 0,1	0,06

Примечание: *р — достоверные различия при сравнении результатов I группы и группы контроля (II)

χ^2 с коррекцией Йейтса. Количественные данные при оценке субпопуляционного состава В-клеток (% субпопуляций CD19+) были представлены в виде медианы и квартилей (Med (Q25; Q75)). Для расчета новых референтных значений проводился ROC-анализ. Для расчета диагностической чувствительности (ДЧ), специфичности (ДС) и эффективности (ДЭ) были применены следующие формулы: $a/(a+c)$ для ДЧ, $d/(b+d)$ для ДС, $(a+d)/(a+b+c+d)$ для ДЭ, где a — истинно положительный результат, b — ложноположительный (в случае, когда болезнь присутствует, — результат положительный); c — ложноотрицательный, d — истинно отрицательный (если болезнь отсутствует — результат отрицательный). Для расчета новых референтных значений был проведен ROC-анализ. Производился расчет показателя относительного риска (RR — Relative Risk) и отношения шансов (odds ratio, OR), которое позволяет оценить связь между определенным исходом и фактором риска и сравнить группы исследуемых по частоте выявления определенного фактора риска. Значимой считалась величина отношения шансов и относительного риска более 1,0.

Исследование одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО «СПбГУ» (выписка из протокола № 02-126 от 30.06.2017, дополнения одобрены 20.06.2018), а также Независимым этическим комитетом ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России (выписка из протокола № 34.2 от 19.01.2017). Все участники исследования были информированы и подписали согласие на участие.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На первом этапе мы провели анализ всех АСИА-триггеров, а также оценили риск развития саркоидоза при их влиянии (табл. 1).

Согласно представленным в таблице 1 данным, достоверно часто по сравнению со здоровыми лицами в анамнезе у больных саркоидозом встречались следующие АСИА-триггеры: стресс в течение 2 ± 1 лет до развития заболевания ($p < 0,001$), наличие аллергических заболеваний ($p < 0,001$) и наследственная предрасположенность к развитию аутоиммунных заболеваний ($p < 0,01$), наличие пирсинга ($p < 0,001$), металлических имплантов ($p < 0,001$), проведение вакцинации за последние 10 лет ($p < 0,05$), а также контакт с металлической пылью ($p < 0,01$) и работа с принтерами ($p < 0,01$).

При этом именно риск развития саркоидоза наиболее высок при воздействии стресса в течение 2 ± 1 лет до развития заболевания ($RR = 3,0$), также он повышается при наличии аллергических заболеваний ($RR = 1,22$) и курения ($RR = 1,04$).

Из спектра АСИА-симптомов достоверно часто определялись артралгии ($p < 0,05$); при саркоидозе была получена взаимосвязь между ключевыми АСИА-симптомами и АСИА-триггерами (при наличии триггеров достоверно чаще выявлялись ключевые АСИА-симптомы (88,5 % против 50,0 %, $p = 0,042$)).

Далее проведен анализ лабораторных данных, где анализировался уровень анти-MCV в сыворотке крови в группах сравнения (табл. 2).

Согласно полученным данным, у больных с саркоидозом высокий уровень анти-MCV встречался достоверно чаще по сравнению с группой контроля.

В настоящее время отсутствуют данные о референтных значениях анти-MCV для больных саркоидозом, в связи с чем в исследовании были приняты значения для ревматоидного артрита. На следующем этапе нами был произведен расчет показателей анти-MCV с применением ROC-анализа для пациентов с саркоидозом ($n = 93$) (рис. 1).

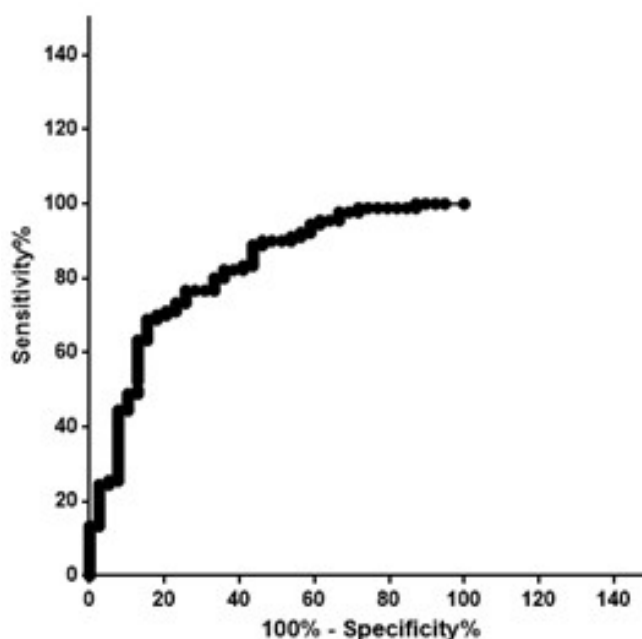


Рис. 1. Результаты ROC-анализа для анти-MCV у пациентов с саркоидозом

Проведенный ROC-анализ показал, что для саркоидоза диагностически значимы более низкие значения анти-MCV — от 10 Ед/мл (диагностическая чувствительность — 77,0 % и специфичность — 67,0 %, где $p < 0,0001$).

При применении новых референтных значений уровня анти-MCV у больных саркоидозом высокие его показатели определялись в 59,1 % случа-

Таблица 2. Уровень антител к модифицированному цитруллинированному виментину в группах сравнения

Исследуемые группы пациентов	Данные по анти-MCV		CI 95 %
	Повышенный уровень n (%)	Абсолютное значение, Ед/мл (М)	
I группа — саркоидоз легких, n (%) n = 93	40,9 (38/93)*	20,31	16,97–23,64
Группа контроля — здоровые лица, n (%) n = 40	25,0 (10/40)	14,75	11,52–17,99

Примечание: *p < 0,01 — достоверные различия между значениями с группой контроля

Таблица 3. Относительное количество субпопуляций В-клеток по «Вm1-Вm5» классификации у пациентов с саркоидозом и контрольной группы

Субпопуляции В-клеток (% от популяции CD19 + клеток)	Фенотип	I группа — саркоидоз легких (n = 37) Med (Q25; Q75)	Группа контроля — здоровые лица (n = 35) Med (Q25; Q75)	Уровень p
Вm1 — «наивные»	IgD+CD38-	10,10 (7,45; 11,69)	15,44 (12,44; 17,62)	< 0,001
Вm2 — «активированные наивные»	IgD+CD38+	65,40 (62,13; 72,13)	56,79 (49,89; 67,71)	0,001
Вm2' — клетки — предшественники герминального центра	IgD+CD38++	8,06 (6,14; 11,35)	3,98 (2,68; 6,27)	< 0,001
Вm3 + Вm4 — центробласты и центроциты	IgD-CD38+++	0,59 (0,28; 0,71)	0,41 (0,28; 0,95)	0,800
еВm5 — клетки ранней памяти	IgD-CD38+	7,25 (5,26; 11,00)	10,65 (7,90; 15,27)	0,005
Вm5 — покаяющиеся клетки памяти	IgD-CD38-	4,83 (2,92; 6,50)	8,36 (5,61; 14,26)	< 0,001

ев (55/93). Достоверно часто уровень анти-MCV был выше у пациентов с синдромом Лефгрена (27,7 % (10/38); против 3,6 %, (2/55) p = 0,002), что коррелировало с характерной для аутоиммунной патологии симптоматикой (суставной синдром, сухость слизистых, повышение температуры тела, общая слабость, утомляемость и т. п.). При повышенном уровне анти-MCV у больных данные клинические проявления встречались достоверно чаще, чем у пациентов с нормальными показателями (5,4 % против 1,3 % (p = 0,03)).

При оценке субпопуляционного состава В-лимфоцитов по классификации «Вm1-Вm5» (на основании экспрессии на поверхности клеток или молекул IgD и CD38) у пациентов с саркоидозом число активированных «наивных» В-клеток Вm2 и Вm2' предшественников клеток зародышевого центра было значительно выше по сравнению с контрольной группой. (табл. 3).

Как представлено в таблице 3, содержание «наивных» Вm1 клеток и клеток памяти (еВm5, Вm5) у больных было достоверно снижено.

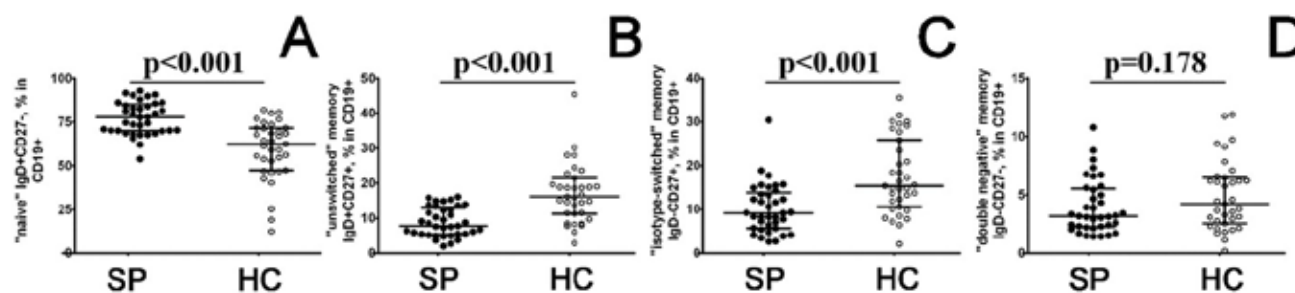


Рис. 2. Распределение «наивных», «непереключенных» и «переключенных по изотипу» В-клеток периферической крови у пациентов с саркоидозом легких (SP) в сравнении со здоровым контролем (HC)

При выделении субпопуляций В-клеток памяти (с непереключенным классом синтезируемых антител («unswitched» IgD+CD27+), с переключенным классом синтезируемых антител («class-switched» memory cells, IgD-CD27+) и «дважды-негативные» клетки памяти (IgD-CD27-) при саркоидозе был выявлен значительно более высокий уровень наивных CD27- В-клеток по сравнению с контрольной группой (77,85 % (69,87; 84,25) против 62,35 % (47,39; 71,42) соответственно, $p < 0,001$, рис. 2, А), а также снижение относительного числа клеток памяти IgD+CD27+ и IgD-CD27+ ($p < 0,001$) (рис. 2, В и С).

Было обнаружено, что у больных саркоидозом имеется повышенный уровень В-регуляторных клеток с фенотипом CD24+++CD38++ по сравнению со здоровым контролем (9,82 % (CI 95 % 7,67–15,48) и 4,69 % (CI 95 % 3,10 — 6,52) соответственно, $p < 0,001$) и с фенотипом CD5+CD27 — по сравнению с группой контроля (17,41 % (CI 95 % 12,28–21,45) и 8,21 % (CI 95 % 5,55–12,01) соответственно, $p < 0,001$). Диагностически значимым фактором является повышение уровня В-клеток CD5+CD27 — более 12,45 % (диагностическая чувствительность — 91,0 %, диагностическая специфичность — 88,0 %) и изменение соотношения «наивных» В-клеток к клеткам памяти более 2:1, что характеризует аутоиммунный характер воспаления.

ОБСУЖДЕНИЕ

По полученным данным, в пользу наличия аутоиммунного воспаления при саркоидозе легких могут свидетельствовать выявленные иммунологические нарушения.

Выявление характерных триггерных факторов, а также связь их с наличием симптомов АСИА-синдрома может быть важным фактором для определения прогноза заболевания. Рассмотрение саркоидоза

за в рамках АСИА-синдрома позволяет предположить, что удаление провоцирующего триггера может привести к улучшению течения заболевания, а его продолжающееся воздействие — к прогрессированию [20–22]. Подобную связь мы можем наблюдать при развитии саркоидных реакций, одним из критериев которых является улучшение после прекращения воздействия провоцирующего фактора — опухоли, лекарственных средств и т. п. [23].

Согласно данным литературы, повышение уровня аутоантител к MCV чаще всего ассоциировано с аутоиммунной патологией, а именно: ревматоидным артритом, системной красной волчанкой и другими заболеваниями [24, 25]. Полученные нами данные по уровню анти-MCV у больных саркоидозом могут быть применены в качестве критерия аутоиммунного воспаления, как при других заболеваниях с доказанной аутоиммунной природой.

Выявленные изменения в субпопуляционном составе В-клеток также характеризуют наличие аутоиммунного воспаления при саркоидозе, что подтверждается проведенными ранее исследованиями, а также эффектом на фоне анти-В-клеточной терапии (антитела против CD20, ритуксимаб). Как минимум две популяции регуляторных В-клеток, содержащих IL-10-продуцирующие клетки, были значительно увеличены у пациентов с саркоидозом, что характерно для аутоиммунной патологии (первичный синдром Шегрена, системная красная волчанка) [26]. Одной из выявленных характеристик аутоиммунного воспаления при саркоидозе является повышение уровня «наивных» В-клеток ($p = 0,0155$), регуляторных CD5+CD27 — В-клеток ($p = 0,0010$) и снижение В-клеток памяти ($p = 0,0051$) [27–30].

Выявление определенной, характерной для саркоидоза, клинической и рентгенологической симптоматики является показанием для проведения соответствующего обследования с целью выявле-

ния критериев аутоиммунного воспаления и назначения иммуносупрессивной терапии. Согласно полученным данным, выявление у больных саркоидозом уровня анти-MCV более 10 Ед/мл и уровня CD5+CD27 — более 12,45 % при изменении соотношения «наивных» В-клеток к клеткам памяти до 2:1 свидетельствует об аутоиммунном характере воспаления [31].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Пациентка К., женщина 34 лет, амбулаторно обратилась к пульмонологу в феврале 2017 года с жалобами на повышение температуры до 37,2 °С, слабость, утомляемость, кашель с небольшим количеством прозрачной мокроты, боли в коленных суставах. При спиральной компьютерной томографии органов грудной клетки от 13.02.2017 г. выявлена двусторонняя симметричная внутригрудная лимфаденопатия (паратрахеальные лимфатические узлы до 9 x 18 мм, трахеобронхиальные до 11 x 18 мм, бифуркационные до 19 мм. В S2, S10 правого легкого и S3, S10 левого легкого выявлены очаги по типу «матового стекла», в S3 правого легкого единичный перибронховаскулярный очаг с четкими неровными контурами размерами 5 x 8 мм.

Выполнено обследование для исключения туберкулезной инфекции: диаскинтест — отрицательный, проба Манту с 2 ТЕ — р 5 мм, исследование мокроты с применением лабораторных и молекулярно-генетических методов микобактерий туберкулеза не выявило (микроскопия, ПЦР на ДНК МБТ, посев на МБТ — отрицательный). На основании клинико-рентгенологической картины, отсутствия признаков туберкулезной инфекции пациентке был установлен диагноз: саркоидоз легких, 2 стадия. При анализе медицинской истории выявлено наличие отягощенного аллергического анамнеза (поллиноз). Наследственный анамнез отягощен по аутоиммунным заболеваниям — мать пациентки страдает эозинофильным гранулематозным васкулитом (синдром Чердж-Стросса).

При оценке возможного влияния триггерных факторов было выявлено, что в ноябре 2016 года пациентке были установлены силиконовые импланты молочных желез, в июле 2016 года выполнены инъекции гиалуроновой кислоты.

Пациентка была дополнительно обследована с забором крови и определением уровня аутоантител. При исследовании сыворотки крови было обнаружено повышение уровня модифицированного цитруллинированного виментина (19 Ед/мл), уровень В-клеток CD5+CD27 — более 14,7 % и изменение соотношения «наивных» В-клеток к клеткам

памяти 70 % к 30 %, что соответствовало критерию 2:1. Также у больной диагностировано повышение уровня ревматоидного фактора (до 55,12 МЕ/мл, при норме до 14 МЕ/мл). Совокупность полученных данных свидетельствовала о наличии аутоиммунного воспаления, были назначены глюкокортикостероиды.

Контрольное обследование через 3 месяца от начала заболевания показало регресс лихорадки, суставного синдрома, уменьшение выраженности изменений в легких, при этом сохранялась утомляемость, постуральная гипотензия, присоединилось снижение веса на 6 кг за 3 месяца. Далее к 6 месяцам лечения получена положительная динамика.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диагностика аутоиммунного воспаления при саркоидозе на основании выявления АСИА-триггеров и симптомов, повышения уровня антител к MCV и изменения субпопуляционного состава В-клеток может послужить основой для выделения фенотипа саркоидоза с аутоиммунным характером воспаления. Данные характеристики могут являться показанием к назначению патогенетической терапии с целью улучшения прогноза заболевания и предотвращения его перехода в хроническое течение с развитием недостаточности пораженного органа.

Финансирование / Funding

Исследование проводилось в рамках гранта Правительства Российской Федерации (14.W03.31.0009, проект 15.34.3.2017). / The study was conducted within the framework of a grant from the Government of the Russian Federation (14.W03.31.0009, project 15.34.3.2017).

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Starshinova A, Malkova A, Basantsova N., et al. Sarcoidosis as autoimmune disease (literature review). *Front. Immunol.* — 2020;10:29–33.
2. Shoenfeld Y, Agmon-Levin N. “ASIA” — Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *J. Autoimmun.* 2011; 36:4–8.
3. Crouser ED, Maier LA, Wilson KC, et al. Diagnosis and Detection of Sarcoidosis. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020; 201(8):26–51.

4. Badar F, Azfar SF, Ahmad I, et al. Diagnostic difficulties in differentiating sarcoidosis from tuberculosis. *Oman Med. J.* 2011; 26:210–211.
5. Belokurov MA, Basantsova NYu, Zinchenko YS, et al. The problem of differential diagnosis of tuberculosis and respiratory sarcoidosis (literature review). *Medical Alliance.* 2018; 3:16–24.
6. Dua A, Manadan A. Heerfordt's Syndrome, or Uveoparotid Fever. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369:458–458.
7. Walsh SL, Wells AU, Sverzellati N, et al. An integrated clinico-radiological staging system for pulmonary sarcoidosis: a case-cohort study. *Lancet Respir Med.* 2014; 2:123–130.
8. Wasfi YS, Rose CS, Murphy JR, et al. A new tool to assess sarcoidosis severity. *Chest.* 2006; 129:1234–1245.
9. Prasse A, Katic C, Germann M, et al. Phenotyping sarcoidosis from a pulmonary perspective. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008; 177:330–336.
10. Baughman RP, Nagai S, Balter M, et al. Defining the clinical outcome status (COS) in sarcoidosis: results of WASOG Task Force. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2011; 28:56–64.
11. Rana GD, d'Alessandro M, Rizzi L, et al. Clinical phenotyping in sarcoidosis management. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2021; 38(2):e2021007.
12. Baughman RP, Scholand MB, Rahaghi FF. Clinical phenotyping: role in treatment decisions in sarcoidosis. *Eur Respir Rev.* 2020; 29(155):190145.
13. Pereira CA, Dornfeld MC, Baughman R, et al. Clinical phenotypes in sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med.* 2014; 20:496–502.
14. James WE, Baughman R. Treatment of sarcoidosis: grading the evidence. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 2018; 11:677–687.
15. Song M, Manansala M, Parmar PJ, et al. Sarcoidosis and autoimmunity. *Curr Opin Pulm Med.* 2021; 27(5):448–454.
16. Kreider ME, Christie JD, Thompson B, et al. Relationship of environmental exposures to the clinical phenotype of sarcoidosis. *Chest.* 2005; 128(1):207–15.
17. Judson MA. Environmental Risk Factors for Sarcoidosis. *Front Immunol.* 2020; 11:1340. Fischer A, Antoniou KM, Brown KK, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features. *Eur Respir J.* 2015; 46:976–987.
18. Scanzi F, Andreoli L, Martinelli M, et al. Are the autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) and the undifferentiated connective tissue disease (UCTD) related to each other? A case-control study of environmental exposures. *Immunol Res.* 2017; 65(1):150–156.
19. Starshinova A, Zinchenko Y, Filatov M, et al. Specific features of immune complexes in patients with sarcoidosis and pulmonary tuberculosis. *Immunol Res.* 2018; 66(6):737–743.
20. Zinchenko Y, Basantsova N, Starshinova A, et al. The autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants and sarcoidosis. *Med. Alliance.* 2019; 7:15–20.
21. Borba V, Malkova A, Basantsova N, et al. Classical examples of the concept of the ASIA syndrome. *Biomolecules.* 2020; 10 (2020) 1–17. <https://doi.org/10.3390/biom10101436>
22. Colaris MJL, de Boer M, van der Hulst RR, et al. Two hundreds cases of ASIA syndrome following silicone implants: a comparative study of 30 years and a review of current literature. *Immunol. Res.* 2017; 65:120–128.
23. Tchernev G, Tana C, Schiavone C, et al. Sarcoidosis vs. sarcoid-like reactions: The two sides of the same coin? *Wiener Medizinische Wochenschrift.* 2014; 164:247–259.
24. Kinloch AJ, Kaiser Y, Wolfgeher D, et al. In Situ Humoral Immunity to Vimentin in HLA-DRB1*03+ Patients With Pulmonary Sarcoidosis. *Front Immunol.* 2018; 9:15–16.
25. Musaelyan A, Lapin S, Nazarov V, et al. Vimentin as antigenic target in autoimmunity: A comprehensive review. *Autoimmun Rev.* 2018; 17(9):926–934.
26. Nakken B, Munthe LA, Kontinen YT, et al. B-cells and their targeting in rheumatoid arthritis - Current concepts and future perspectives. *Autoimmun. Rev.* 2011; 11:28–34.
27. Hinze CH, Colbert RA. B-Cell Depletion in Wegener's Granulomatosis. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2007; 34:372–379.
28. Carvajal Alegria G, Gazeau P, Hillion S, et al. Could Lymphocyte Profiling be Useful to Diagnose Systemic Autoimmune Diseases? *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2017; 53:219–236.
29. Kudryavtsev I, Serebriakova M, Starshinova A, et al. Imbalance in B cell and T Follicular Helper Cell Subsets in Pulmonary Sarcoidosis. *Sci. Reports.* 2020; 10:1–10.
30. Binard A, Le Pottier L, Devauchelle-Pensec V, et al. Is the blood B-cell subset profile diagnostic for Sjogren syndrome? *Ann Rheum Dis.* 2009; 68(9):1447–52.
31. Starshinova AA., Zinchenko YuS, Malkova AM, et al. A method for diagnosing autoimmune inflammation in newly diagnosed patients with sarcoidosis. Patent for invention 2739377 C1, 12.23.2020. Application No. 2019145718 (data 12.30.2019).

Информация об авторах:

Зинченко Юлия Сергеевна, к.м.н., младший научный сотрудник, врач-пульмонолог ФГБУ «СПБ НИИФ» Минздрава России;

Старшинова Анна Андреевна, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии, начальник Управления научными исследованиями ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Малкова Анна Михайловна, младший научный сотрудник лаборатории мозаики аутоиммунитета ФГБОУ ВО «СПбГУ»;

Кудрявцев Игорь Владимирович, к.б.н., ведущий научный сотрудник ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Школы биомедицины Дальневосточного федерального университета;

Яблонский Петр Казимирович, д.м.н., профессор, проректор по медицинской деятельности ФГБОУ ВО «СПбГУ», директор ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России.

Author information:

Zinchenko Yulia S., MD, PhD Junior researcher, pulmonologist, St. Petersburg Scientific Research Institute of Phthisiopulmonology Ministry of Health of the Russian Federation;

Starshinova Anna A., DMedSci, MD, PhD, Prof. Head of the Research Department, Almazov National Medical Research Centre;

Malkova Anna M., Junior Researcher, Laboratory of the Mosaic of Autoimmunity, Saint-Petersburg State University;

Kudryavtsev Igor V., PhD. Senior Researcher, Department of Immunology, Institute of Experimental Medicine; School of Biomedicine, Far Eastern Federal University;

Yablonskiy Piotr K, Prof., PhD, MD, Vice-Rector for Medical Activities, St. Petersburg State University. Head, St. Petersburg Scientific Research Institute of Phthisiopulmonology Ministry of Health of the Russian Federation.

ISSN 2782-3806

ISSN 2782-3814 (Online)

УДК 616-053.2-006.04-08:615.28

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ИНТЕНСИВНЫХ РЕЖИМОВ ХИМИОТЕРАПИИ С АУТОЛОГИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК У ДЕТЕЙ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ ГРУППЫ ВЫСОКОГО РИСКА

Диникина Ю. В., Моргачева Д. А., Смирнова А. Ю.,
Тошина Ю. К., Лапаева С. И., Егоров А. С., Терешина А. А.,
Белогурова М. Б.

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:

Диникина Юлия Валерьевна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург;
Россия, 197341.
e-mail: dinikina_yuv@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию
17.01.2022 и принята к печати
21.01.2022.

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Одной из возможных опций эскалации интенсивности терапии у пациентов со злокачественными опухолями группы высокого риска является высокодозная химиотерапия (ВДХТ) с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК). Тем не менее, указанный метод имеет высокие риски развития ранней и отдаленной токсичности и не во всех случаях отвечает ожидаемой эффективности. Это актуализирует необходимость более деликатного подхода к выбору категории пациентов для использования данной опции лечения с определением наиболее значимых факторов со стороны пациента и типа злокачественного новообразования (ЗНО), определяющих выбор врачей-специалистов. **Цель исследования.** Анализ результатов ВДХТ с аутоТГСК у детей с солидными ЗНО группы высокого риска, проведенных в условиях отделения химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга (ТКМ) для детей ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова». **Материалы и методы.** Выполнен ретроспективный анализ 55 курсов ВДХТ с аутоТГСК, проведенных в период с 2017 года по 2020 год у 39 пациентов с ЗНО группы высокого риска. Токсичность и эффективность метода оценивалась с учетом частоты инфекционных осложнений, ранней посттрансплантационной летальности, бессобытийной (БСВ) и общей выживаемости (ОВ). **Результаты.** Преобладающей категорией пациентов были дети с опухолями ЦНС

(61,5 %). Средний возраст больных составил 2 года 9 месяцев. На момент проведения ВДХТ 35,9 % пациентов находились в полной ремиссии (ПР), у 64,1 % сохранялись признаки активной болезни (АБ). У 59 % пациентов был проведен один курс ВДХТ, у 41 % выполнена тандемная трансплантация, согласно рекомендациям протокола лечения основного заболевания. Наиболее частым режимом кондиционирования был карбоплатин+этопозид (27,3 %). В качестве основного источника гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) использовались периферические стволовые клетки (87,3 %). Частота развития инфекционных осложнений в посттрансплантационном периоде составила 100 %, преобладали нейтропенический энтероколит (61,8 %) и фебрильная нейтропения (34,5 %). Отмечена высокая частота реактивации ЦМВ-инфекции (25,4 %), из них в 35,7 % случаев имела место ЦМВ-болезнь. Наиболее важным прогностическим фактором был статус заболевания на момент проведения ВДХТ, при этом 2-летняя ОВ составила 85,7 % и 65,3 %, а БСВ 85,7 % и 39 % в группах пациентов с ПР и АБ соответственно. После завершения этапа ВДХТ с аутоТГСК у 94,8 % пациентов была продолжена противоопухолевая терапия. **Заключение.** Метод ВДХТ с аутоТГСК демонстрирует удовлетворительный профиль токсичности и может улучшать показатели ОВ и БСВ у детей с ЗНО группы высокого риска. Достоверным фактором прогноза, определяющим эффективность метода, является статус основного заболевания на момент ВДХТ.

Ключевые слова: аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, высокодозная химиотерапия, группа высокого риска, детская онкология, опухоли головного мозга, опухоли центральной нервной системы, солидные опухоли.

Для цитирования: Диникина Ю.В., Моргачева Д.А., Смирнова А.Ю., Тошина Ю.К., Лапаева С.И., Егоров А.С., Терешина А.А., Белогурова М.Б. Опыт применения интенсивных режимов химиотерапии с аутологичной трансплантацией стволовых клеток у детей со злокачественными опухолями группы высокого риска. *Российский журнал персонализированной медицины.* 2022;2(1):104-116. DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-1-104-116.

INTENSIVE REGIMENS OF CHEMOTHERAPY WITH HEMATOPOETIC STEM CELL RESCUE IN PAEDIATRIC PATIENTS WITH HIGH-RISK MALIGNANT TUMORS

Dinikina Y. V., Morgacheva D. A., Smirnova A. Y.,
Toshina Yu. K., Lapaeva S. I., Egorov A. S., Tereshina A. A.,
Belogurova M. B.

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

Corresponding author:

Dinikina Yulia V.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str. 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: dinikina_yuv@almazovcentre.ru

Received 17 January 2022; accepted
21 January 2022.

ABSTRACT

Background. One of the possible options to intensify therapy in patients with high-risk malignant tumors is high-dose chemotherapy (HDCT) with autologous hematopoietic stem cell rescue. However, this method has a high risk of acute and delayed toxicity, and, sometimes doesn't meet the expected effectiveness. This confirms the necessity of more considerate approach for choosing the category of patients for this therapeutic option with the determination of the most significant factors on the part of the patient and the type of malignant tumor. **Objective.** Analysis of the results of HDCT with autologous hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in children with high-risk solid malignancies, conducted in the Department of pediatric oncohematology and BMT of the Federal State Budgetary Institution "V.A. Almazov National Medical Research Center". **Design and methods.** We perform a retrospective analysis of 55 cycles of HDCT with autologous hematopoietic stem cell rescue provided from 2017 to 2020 in 39 patients with high-risk malignant tumors. The toxicity and efficacy of the method were assessed taking into account the frequency of infectious complications, early post-transplant mortality, event-free (EFS) and overall survival (OS). **Results.** The predominant category of patients were children with CNS tumors (61.5 %). Mean age of the patients was 2 years 9 months. At the time of HDCT 35.9% of patients were in complete remission (CR), 64.1 % had signs of active disease (AD). In 59% of patients, one course of HDCT was performed, in 41 % — tandem transplantation was performed according to the recommendations of the protocol for the treatment of the disease. The most common conditioning regimen was carboplatin + etoposide (27.3 %). The predominant source of hematopoietic stem cells were peripheral stem cells (87.3 %). The frequency of infectious complications in the post-transplant period was 100 %, neutropenic enterocolitis (61.8 %) and febrile neutropenia (34.5 %) were predominant. A high frequency of reactivation of CMV infection (25.4 %) was noted, meanwhile CMV disease occurred in 35.7 % of cases. The most important prognostic factor was the disease status at the time of HDCT. 2-year OS incidence of 85.7 % vs 65.3% and EFS 85.7 % vs 39 % in patients with CR and AD respectively. After completing the course of HDCT with autologous HSCT 94.8 % of patients continued anticancer therapy. **Conclusion.** HDCT with autologous HSCT demonstrates a satisfactory toxicity profile and can improve OS and EFS in children with high-risk malignant tumors. A reliable prognostic factor that determines the effectiveness of the method is the disease status at the time of HDCT.

Key words: autologous hematopoietic stem cell rescue, brain tumors, central nervous system tumors, high-dose chemotherapy, high-risk group, paediatric oncology, solid tumors.

For citation: Dinikina YV, Morgacheva DA, Smirnova AY, Toshina YuK, Lapaeva SI, Egorov AS, Tereshina AA, Belogurova MB. Intensive regimens of chemotherapy with hematopoietic stem cell rescue in paediatric patients with high-risk malignant tumors. Russian Journal for Personalized Medicine. 2022;2(1):104-116. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-1-104-116.

Список сокращений: АБ — активная болезнь, аутоТГСК — аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, БСВ — бессобытийная выживаемость, ВДХТ — высокодозная химиотерапия, ГКО — герминогенно-клеточная опухоль, ГСК — гемопоэтические стволовые клетки, ГКСФ — гранулоцитарный колониестимулирующий

фактор, ЗНО — злокачественное новообразование, КМ — костный мозг, ОВ — общая выживаемость, ПБ — прогрессирование болезни, ПР — полная ремиссия, ПСК — периферические стволовые клетки, ПСКК — периферические стволовые клетки крови, СБ — стабилизация болезни, ТКМ — трансплантация костного мозга, ЧО — частичный ответ.

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день неудовлетворительные показатели выживаемости у детей с ЗНО группы высокого риска требуют интенсификации противоопухолевой терапии, в том числе с использованием метода ВДХТ с аутоТГСК, с целью увеличения показателей БСВ и ОВ. Доклинические исследования продемонстрировали, что использование высоких доз противоопухолевых препаратов и их комбинации позволяет достичь более выраженного цитотоксического эффекта в отношении опухолевого роста [1], тем не менее развитие жизнеугрожающей миелосупрессии является ограничивающим фактором к их применению. Преодоление дозолимитирующего эффекта ВДХТ возможно при использовании аутологичных стволовых клеток [2, 3] с целью восстановления деятельности костного мозга.

Использование метода ВДХТ с аутоТГСК неоднократно демонстрировало свою эффективность как в одноцентровых, так и многоцентровых рандомизированных исследованиях при многих типах солидных опухолей и лимфопролиферативных заболеваниях детского возраста, в том числе при нейробластоме, опухолях ЦНС, саркоме Юинга, лимфомах [3–9]. Тем не менее высокая острая и отдаленная токсичность терапии, тяжесть инфекционных осложнений, неочевидные преимущества метода при различных формах онкологической патологии обуславливают необходимость детального определения показаний к ее использованию. Согласно рекомендациям Европейского общества по трансплантации крови и костного мозга (EBMT) 2019 года, использование ВДХТ с аутоТГСК обосновано и определено как метод стандартной терапии только при ограниченном спектре нозологий, включая нейробластому и саркому Юинга группы высокого риска, рецидив лимфомы Ходжкина в ремиссии заболевания. Следует отметить, что для герминогенно-клеточных опухолей, неходжкинских лимфом, сарком мягких тканей, опухоли Вилмса, а также опухолей ЦНС данный метод остается терапевтической опцией, и требуется учет ожидаемых рисков, сопряженных с назначением ВДХТ. При других ЗНО результаты по использованию указанной опции ограничены и не входят в стандарты оказания медицинской помощи, тем не менее могут применяться на усмотрение специалистов лечебного учреждения в каждом конкретном случае [10].

В статье представлен опыт использования ВДХТ с аутоТГСК у детей с ЗНО группы высокого риска в отделении химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» с оцен-

кой непосредственной токсичности и эффективности терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выполнена ретроспективная оценка результатов 55 курсов ВДХТ с аутоТГСК, проведенных 39 больным с ЗНО группы высокого риска на базе отделения химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» в период с 2017 года по 2020 год. Терапевтическая группа риска определялась с учетом возраста ребенка, гистологического типа опухоли, стадии заболевания и его статуса, прогностически значимых молекулярно-генетических факторов. Противоопухолевая терапия проводилась на основании международных рекомендаций HIT-MED 2017 года, MUV-ATRT, GPOH NB-2017. Критериями соответствия для проведения аутоТГСК были возраст ≤ 18 лет, гистологически верифицированное ЗНО группы высокого риска, наличие показаний к ВДХТ согласно протоколу лечения, удовлетворительный соматический статус (по шкале Лански), наличие достаточного количества заготовленных ГСК. Прогрессирование основного заболевания являлось критерием исключения для проведения ВДХТ.

Оценка инициального ЦМВ-статуса и последующий мониторинг включали в себя определение ДНК ЦМВ в биологическом материале пациентов методом ПЦР с использованием тест-системы «АмплиСенс», прибор (амплификатор) Rotor-Gene. Верификация реактивации ЦМВ производилась на основании клинических данных и детекции вируса методом ПЦР.

Восстановление гемопоэза в посттрансплантационном периоде, в соответствии с критериями EBMT, констатировалось при достижении уровня гранулоцитов $> 0,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитов $> 20 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобина $> 80 \text{ г/л}$, независимости от гемотрансфузий. Эффективность ВДХТ с аутоТГСК оценивалась на основании данных БСВ и ОВ. Оценка токсичности производилась согласно критериям нежелательных явлений СТСАЕ, версия 5 от 2017 года.

Статистическая обработка данных была выполнена в программе SPSS. Для оценки ОВ и БСВ использовался метод Каплана-Майера. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Общее число пролеченных пациентов с использованием метода ВДХТ с аутоТГСК за указанный период составило 39, из них 27 мальчиков и 12 де-

вочек. Медиана возраста пациентов составила 2 года 9 месяцев (11 месяцев — 18 лет). Распределение пациентов в зависимости от основного диагноза было следующим: опухоли ЦНС, $n = 24$ (61,5 %); нейробластома, $n = 8$ (20,5 %); саркома Юинга, $n = 3$ (7,6 %); неходжкинская лимфома, $n = 1$ (2,6 %); лимфома Ходжкина, $n = 1$ (2,6 %); опухоль Вилмса, $n = 1$ (2,6 %), экстракраниальная экстрагонадная герминогенно-клеточная опухоль (ГКО), $n = 1$ (2,6 %) (график 1).

Среди опухолей ЦНС преобладающими гистологическими типами были эмбриональные опухоли (83,3 %), включая нейробластома ($n = 2$), АТРО ($n = 7$), медуллобластома ($n = 10$), эмбриональные опухоли с многоядными розетками ($n = 12$) (график 2).

На момент проведения ВДХТ 14 пациентов (35,9 %) находились в ПР по основному заболеванию, из них 12 (30,7 %) — в первой ПР. У 25 (64,1 %) пациентов имели место частичный ответ (ЧО)

($n = 17$) или стабилизация болезни (СБ) ($n = 8$). В качестве терапии 1-й линии этап ВДХТ с аутоТГСК был проведен у 30 пациентов (76,9 %), в качестве 2-й и более линий терапии — у 9 (23,1 %). Соматический статус у 89 % пациентов соответствовал удовлетворительному, индекс по шкале Лански составлял ≥ 90 .

Частота использования различных схем ВДХТ, применяемых в качестве режима кондиционирования, представлена на графике 3.

Наиболее частыми режимами кондиционирования были карбоплатин + этопозид ($n = 15$), циклофосфамид + тиотепа ($n = 12$), карбоплатин + тиотепа + этопозид ($n = 9$), треоосульфат + мелфалан ($n = 8$) (график 3). Реже в качестве ВДХТ использовалась монотерапия мелфаланом, комбинации цисплатина/этопозид/ифосфамида, бендамустина/этопозид/мелфалана и другие. В зависимости от клинических показаний и используемого протокола лечения

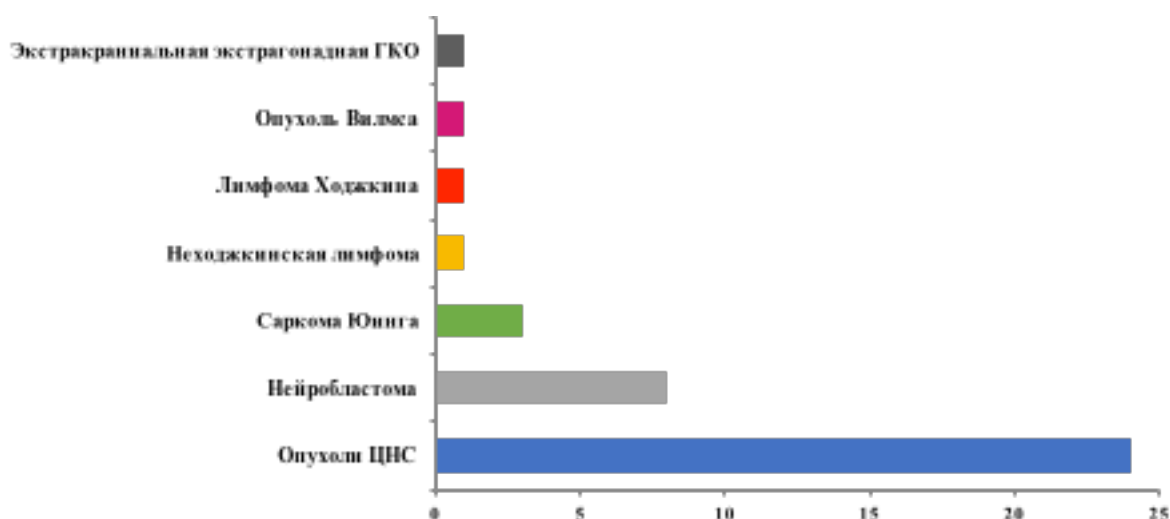


График 1. Распределение пациентов в зависимости от основного диагноза

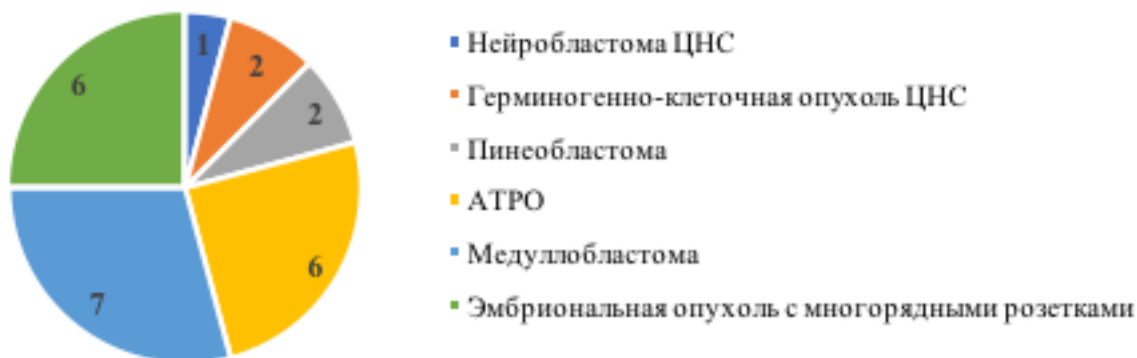


График 2. Распределение опухолей ЦНС в зависимости от гистологического типа

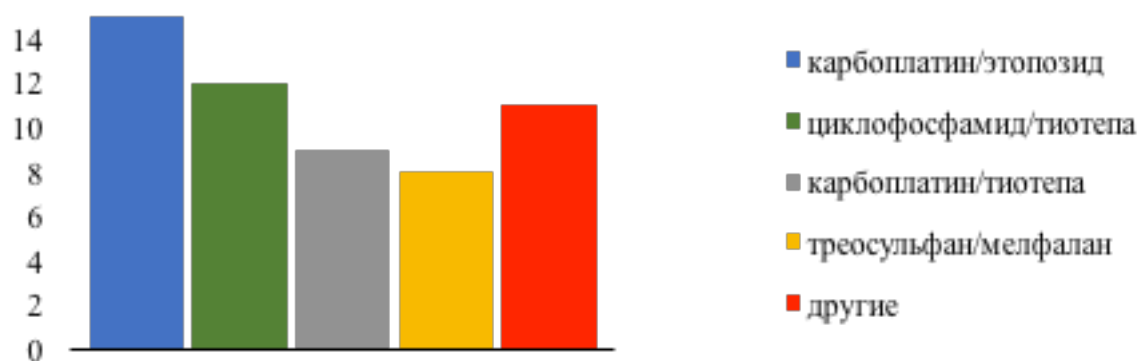


График 3. Распределение режимов ВДХТ у исследуемой когорты больных

у 23 пациентов (59 %) был проведен 1 курс ВДХТ, а у 16 пациентов (41 %) выполнена тандемная ВДХТ.

В качестве источника аутоГСК в 48 случаях (87,3 %) использовались ПСК, в 4 случаях (7,2 %) — костный мозг (КМ) и ПСК, в 3 (5,5 %) — КМ. Мобилизация ПСК методом афереза проводилась в период межкурсовых интервалов с предшествующей стимуляцией лейкопоза гранулоцитарным колони-естимулирующим фактором (ГКСФ) в дозе 10 мкг/кг/сутки в два введения подкожно. Медиана дней стимуляции составила 5 (3–7 дней). На момент проведения афереза ПСКК медиана возраста больных составила 2 года 7 месяцев (7 месяцев — 18 лет), мальчики преобладали (58 %). Средний вес пациентов был 20,41 кг, медиана — 13,3 кг (7,03–71). Технические сложности и осложнения при катетеризации бедренной вены имели место у 12 пациентов (19,01 %), включая трудности при заведении катетера в бедренную вену у детей раннего возраста, обусловленные большим диаметром катетера (91,7 %) или анатомическими особенностями венозной системы пациента (33,3 %); обширные гематомы в месте пункции вены (66,67 %); кровотечение из места стояния катетера (8,33 %). Средняя продолжительность афереза составила 3,6 часа, медиана — 3,5 часа (2–6). Медиана проведенных сеансов афереза — 1,34 (1–3), при этом медиана количества получаемых CD34⁺ в результате 1 сеанса была 6,065 × 10⁶/кг (0,38–71,91), среднее количество — 11,22 × 10⁶/кг. Полученное количество CD34⁺ (1 × 10⁶/кг) в результате одного сеанса афереза у 61,3 % пациентов расценено как достаточное для проведения ВДХТ с аутоГСК, у 32,3 % имелись показания к проведению повторных процедур, в том числе ввиду планирования курсов тандемной ВДХТ с аутоГСК. Выполнена оценка результатов афереза в зависимости от нескольких факторов (возраст, масса тела, количество предшествующих курсов химиотерапии), при этом достоверные отличия были выявлены только в группе пациентов с массой тела менее 15

кг, когда число продукта составляло 8,02 × 10⁶/кг vs 3,59 × 10⁶/кг у пациентов с массой > 15 кг (p = 0,04).

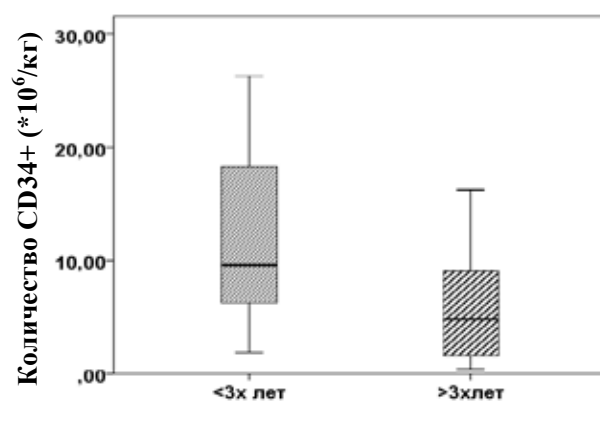


График 4. Распределение количества CD34⁺ (x 10⁶/кг), полученных в результате афереза ПСК, в зависимости от возраста

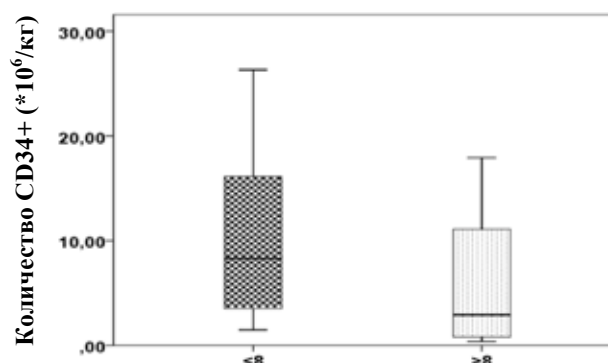


График 5. Распределение количества CD34⁺ (x 10⁶/кг), полученных в результате афереза ПСК, в зависимости от числа предшествующих курсов химиотерапии

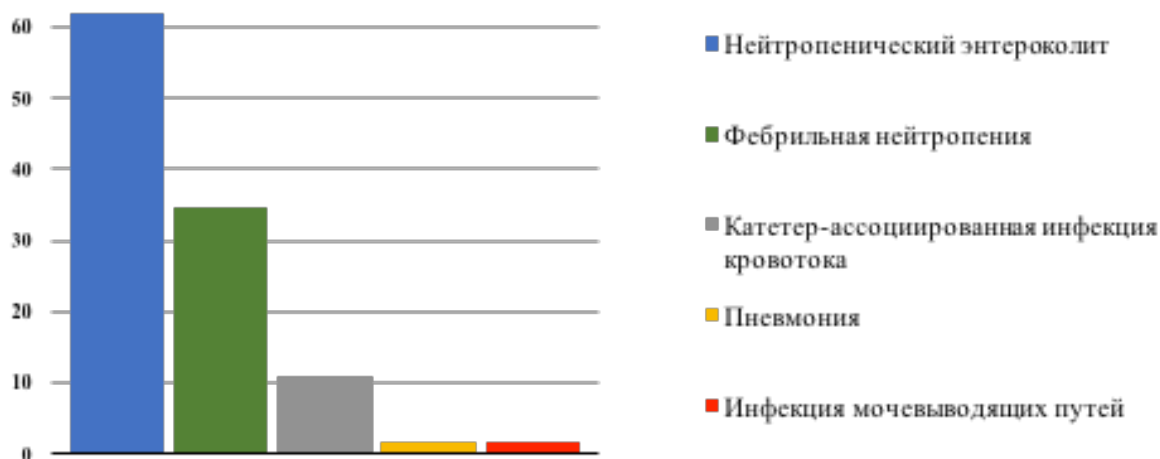


График 6. Частота инфекционных осложнений в период постцитостатической аплазии кроветворения

Миелозксфузия проводилась только у детей с массой тела менее 8 кг ($n = 1$), а также в случаях неэффективной стимуляции лейкопозза препаратами ГКСФ и неэффективной процедуры афереза ($n = 4$), при которой медиана $CD34^+$ составила $0,75 \times 10^6/\text{кг}$. При использовании ПСК в качестве источника ГСК медиана $CD34^+$ клеток на 1 кг веса реципиента составила $9 \times 10^6/\text{кг}$ веса ($2,74\text{--}26,6 \times 10^6$), при использовании КМ — $6,95 \times 10^6/\text{кг}$ веса ($2,6\text{--}8,83$). В период проведения ВДХТ и в раннем посттрансплантационном периоде все пациенты получали стандартную сопроводительную терапию, включающую инфузионную, противомикробную, гемотрансфузионную терапию, ГКСФ с дня +5 до восстановления абсолютного числа нейтрофилов ($ACHN$) $> 1000/\text{мкл}$. У 2-х пациентов в связи с сохраняющейся нутритивной недостаточностью этап ВДХТ проводился с использованием энтерального питания через гастростомическую трубку.

В посттрансплантационном периоде на фоне постцитостатической аплазии кроветворения у 100 % пациентов имело место развитие инфекционных осложнений. Распределение в зависимости от типа инфекции представлено на графике 6.

Наиболее частыми из инфекционных осложнений были нейтропенический энтероколит (61,8 %), фебрильная нейтропения (34,5 %), катетер-ассоциированная инфекция кровотока (10,9 %) (график 6).

В 42 случаях (76,4 %) был верифицирован возбудитель инфекции, при этом отмечено преобладание грамотрицательной микрофлоры (66,7 %). Наиболее частыми грамотрицательными микроорганизмами были бактерии рода *Enterobacter* и *Klebsiella*. У 54,8 % пациентов имело место выделение двух и более возбудителей. В 5,4 % случаев были зарегистрированы тяжелые инфекционные осложнения,

потребовавшие продолжения терапии в условиях палаты реанимации и интенсивной терапии. В посттрансплантационном периоде у 25,4 % пациентов была диагностирована реактивация ЦМВ-инфекции, из них в 5 случаях (35,7 %) имела место ЦМВ-болезнь с поражением легких (7,1 %) и развитием костномозговой недостаточности (35,7 %). Все пациенты в 100 % случаев получали противовирусную терапию ганцикловиром, в 3 случаях потребовалась трансфузия буста ПСК в связи с сохранением недостаточности трансплантата.

Медиана времени до восстановления уровня гранулоцитов и тромбоцитов составила 11 дней (8–32) и 14 дней (9–40) соответственно. При сравнении показателей гемограммы на +28 день после проведения аутоТГСК имела место достоверная разница по абсолютному числу нейтрофилов и тромбоцитов у пациентов с/без реактивации ЦМВ (графики 7, 8).

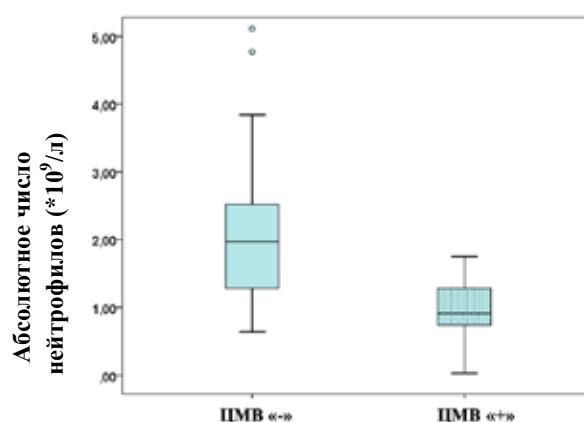


График 7. Абсолютное число нейтрофилов ($1 \times 10^9/\text{л}$) в зависимости от ЦМВ-статуса у пациентов на +28 день ВДХТ ($p = 0,000$)

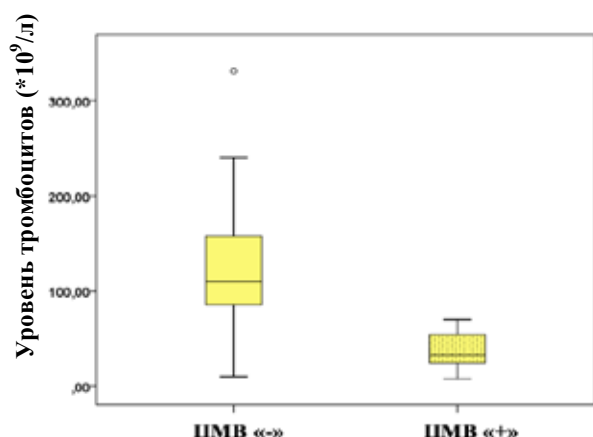


График 8. Уровень тромбоцитов (1 × 10⁹/л) в зависимости от ЦМВ-статуса у пациентов на +28 день ВДХТ (p = 0,000)

После завершения этапа ВДХТ с аутоТГСК частота ПО составила 43,6 %, ЧО — 33,3 %, СБ — 15,4 %, прогрессирования болезни (ПБ) — 7,7 %. У 37 (94,8 %) пациентов была продолжена противоопухолевая терапия в объеме лучевой терапии (66,7 %), иммунотерапии (20,5 %) или метронушной химиотерапии (7,7 %). У 2 пациентов (5 %) имелись противопоказания к продолжению специфической терапии в связи с неудовлетворительным соматическим статусом. Летальность в течение 1-го года после ВДХТ с аутоТГСК составила 28,3 % и была обусловлена прогрессированием основного заболевания (81,8 %), инфекционными осложнениями (9 %), другими причинами (9 %). В раннем посттрансплантационном периоде (до 30-х суток после аутоТГСК) зарегистрирован 1

летальный исход, обусловленный тяжелыми инфекционными осложнениями.

В зависимости от статуса основного заболевания на момент ВДХТ выявлены достоверные различия в отношении 2-летней ОВ, которая составила 85,7 % и 65,3 % при ПР и АБ соответственно (p = 0.094), и 2-летней БСВ, которая составила 87,5 % и 39 % в аналогичных группах (p = 0.028) (рис. 1).

ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодня чрезвычайно актуальным остается вопрос выбора тактики противоопухолевой терапии у пациентов детского возраста с ЗНО высокой группы риска, при этом сохраняется тенденция к расширению показаний к ее интенсификации с использованием методов агрессивной полихимиотерапии, ВДХТ с аутоТГСК, а также новых таргетных препаратов и иммунотерапии. Ограничивающими факторами являются высокая токсичность метода ВДХТ с аутоТГСК, сопряженная как с развитием инфекционных осложнений в раннем посттрансплантационном периоде, так и отсроченной токсичности со стороны различных органов и систем, в ряде случаев препятствующей продолжению специфической противоопухолевой терапии.

В нашей когорте пациентов, получивших ВДХТ с аутоТГСК, преобладающей нозологией были злокачественные опухоли ЦНС, при этом наиболее частой была медуллобластома (17,9 %). Согласно данным международных исследований и европейским рекомендациям по лечению ЗНО ЦНС (HIT-MED 2017 г., MUV-ATRT, Eu-Rhab), у пациентов раннего возраста (до 3-х лет) при химиочувствительных опухолях целесообразно использование тактики

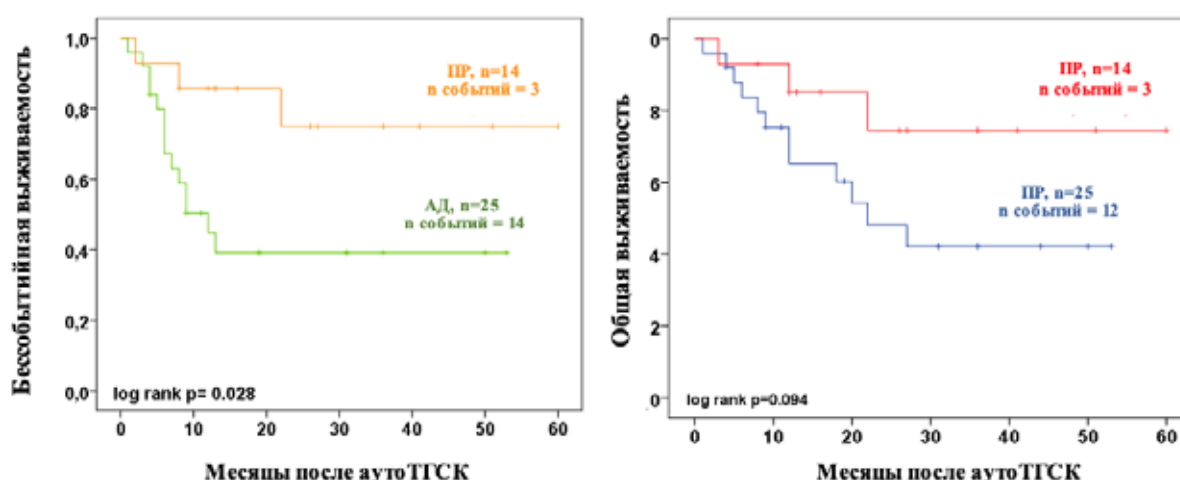


Рис. 1. Кривые 2-летней бессобытийной и общей выживаемости в зависимости от статуса основного заболевания на момент ВДХТ

интенсификации химиотерапии, что в случаях достижения полной ремиссии может позволить отказаться от облучения ЦНС [8, 9, 11–14]. В нашей когорте среди детей с эмбриональными опухолями ЦНС (АТРО, медуллобластома, эмбриональная опухоль с многорядными розетками, нейробластома ЦНС) младшего возраста ($n = 18$ (46,1 %)) после завершения этапа ВДХТ с аутоТГСК у 1 пациента (5,5 %) была достигнута ПР, что не требовало продолжения противоопухолевой терапии. У 11 (61,1 %) пациентов, не достигших ПР, лечение было продолжено согласно протоколу с использованием протонной лучевой терапии. У пациентов старшего возраста, получивших этап ВДХТ в связи с рецидивом опухоли ЦНС ($n = 2$), получены неудовлетворительные результаты в виде отсутствия терапевтического ответа, при этом длительно сохраняющиеся посттрансплантационные осложнения (костномозговая, нутритивная недостаточность, рецидивирующие инфекционные осложнения) явились абсолютными противопоказаниями к использованию иных стратегий противоопухолевого лечения.

Следует отметить, что исходный соматический статус, а также оценка ожидаемой эффективности метода ВДХТ с аутоТГСК должны являться определяющими при выборе тактики лечения и ограничивать использование данной опции в качестве терапии спасения у данной когорты больных. На сегодняшний день все большее число проводимых международных исследований демонстрирует преимущества метода метромной химиотерапии, обусловленной удовлетворительной переносимостью, управляемой миелосупрессией, эффективностью при ряде нозологий [15–19]. Кроме того, ее использование в сочетании с таргетными препаратами может быть эффективной опцией, позволяющей достигать контроля над заболеванием у 30–50 % пациентов [19–21]. Тем не менее, при адекватном определении показаний к ВДХТ и удовлетворительном соматическом статусе пациентов использование метода возможно даже в амбулаторных условиях, что способствует сокращению объема проводимой противомикробной терапии, числа инфекционных осложнений, улучшению качества жизни, что было продемонстрировано в исследовании Коо и соавторов [8].

Согласно международному опыту, предпочтительным источником ГСК при выполнении аутоТГСК являются ПСК. К преимуществам их использования по сравнению со стволовыми клетками КМ можно отнести меньшую инвазивность метода получения ПСКК с использованием процедуры афереза, получение материала более высокой клеточности, а также более ранние сроки

приживления гранулоцитарного и мегакариоцитарного ростков кроветворения [22–24]. Ограничивающими факторами к использованию ПСКК могут являться ранний возраст и низкая масса тела пациентов, сопряженные с техническими сложностями проведения процедуры афереза, а также неудовлетворительные результаты мобилизации ПСКК с использованием ГКСФ [25, 26]. В указанных ситуациях выполнение миелоэкспузии является методом выбора. У нашей когорты больных также преимущественным источником ГСК являлась периферическая кровь (87,3 %), при этом следует отметить высокую частоту (17,7 %) проведения афереза у пациентов раннего возраста и с низкой массой тела. Важно отметить, что во всех случаях достигалось получение оптимального количества ГСК для проведения ВДХТ с аутоТГСК, в том числе для использования в качестве буста при развитии костномозговой недостаточности.

Основной спектр токсичности у пациентов, получивших ВДХТ с аутоТГСК, представляют собой инфекционные осложнения, преимущественно бактериальной этиологии. Вероятность возникновения и степень тяжести инфекционного процесса во многом зависит от возраста пациента, его соматического статуса на момент проведения ВДХТ, сопутствующей патологии, объема предшествующей терапии, а также используемого режима кондиционирования [27]. В нашем исследовании также доминировали инфекционные осложнения бактериальной этиологии с преобладанием грамотрицательной микрофлоры (*Enterobacter* spp. и *Klebsiella* spp.). Проводимая противомикробная терапия в 98 % случаев позволяла достигать инфекционного контроля. Частота развития инфекционных осложнений обуславливает необходимость тщательного клинического и лабораторного мониторинга в период проведения ВДХТ и в раннем посттрансплантационном периоде с целью своевременной детекции инфекционного процесса и раннего старта противомикробной терапии [28, 29]. По данным ряда авторов, целесообразно использование превентивного назначения антибактериальной терапии широкого спектра действия с момента развития постцитостатического агранулоцитоза [28, 30, 31].

Обращает на себя внимание высокая частота реактивации ЦМВ, регистрируемая в посттрансплантационном периоде у 25,4 % пациентов исследуемой когорты. По данным международной литературы, этот показатель при аутоТГСК составляет от 30 до 50 %, что коррелирует с частотой реактивации при аллогенной ТГСК, но при этом частота возникновения ЦМВ-болезни у реципиентов аутоТГСК не превышает 1 % [32]. В работе Hussein

и соавторов у детей с солидными опухолями группы высокого риска и лимфомами частота реактивации ЦМВ составила 31 % [33]. Согласно данным литературы, факторами, обуславливающими вероятность развития данного осложнения, являются объем предшествующей терапии, источник ГСК, доза CD34+ клеток на 1 кг веса реципиента, режим кондиционирования, объем вирусной профилактики, а также сроки приживления трансплантата и серологический статус пациента на момент ВДХТ [34, 35]. ЦМВ-болезнь является неблагоприятным фактором развития костномозговой недостаточности [36], что имело место у 12,8 % нашей когорты больных. Выявление достоверных факторов риска реактивации ЦМВ и развития ЦМВ-болезни требует продолжения когортных исследований.

Важно подчеркнуть, что ВДХТ с аутоТГСК может являться этапом интенсификации противоопухолевой терапии с целью достижения лучшего ответа, однако, не выступает самостоятельным методом терапии. Наиболее важным прогностическим фактором по результатам проведенного анализа явился статус болезни на момент проведения ВДХТ, что коррелирует с данными международной литературы [37–40]. Так, например, в 2-х педиатрических исследованиях при опухолях ЦНС авторы демонстрируют значимые преимущества ВДХТ в статусе ПР, при этом 3-летняя БСВ варьирует от 50,6 % [39] до 100 % [40], тогда как 3-летняя БСВ у пациентов с ЧО/СБ составляет лишь 19,6 % [39]. Тем не менее, следует подчеркнуть, что гетерогенность исследуемой популяции пациентов в нашем исследовании не позволяет провести достоверную оценку эффективности ВДХТ для представленных солидных опухолей у детей, учитывая относительно небольшой период наблюдения, а также невозможность изолированно оценить этап ВДХТ в связи с проведением дальнейшей терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Метод ВДХТ с аутоТГСК при ЗНО высокой группы риска у пациентов детского возраста имеет удовлетворительный профиль токсичности, при этом основные риски ранней посттрансплантационной летальности сопряжены с развитием инфекционных осложнений, обусловленных грамотрицательными возбудителями в период постцитостатической аплазии кроветворения. Высокая частота реактивации ЦМВ увеличивает частоту развития недостаточности трансплантата и требует применения более эффективных методов ее профилактики. Использование ВДХТ как этапа противоопухолевой терапии способствует увеличению БСВ

у исследуемой когорты больных, при этом статус ПР на момент ее проведения является фактором благоприятного прогноза. Неудовлетворительный соматический статус в посттрансплантационном периоде может являться противопоказанием к продолжению противоопухолевой терапии, что требует более деликатного подхода к выбору оптимальной стратегии лечения с учетом типа и статуса основного заболевания, группы риска, возраста ребенка, а также ожидаемых результатов лечения с использованием и без использования ВДХТ с аутоТГСК. Для получения данных о преимуществах ВДХТ с аутоТГСК для конкретного типа опухоли у детей необходимо продолжение проспективных рандомизированных многоцентровых исследований.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Финансирование / Funding

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение № 075-15-2020-901). / This work was financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Agreement No. 075-15-2020-901).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Porrata LF, Adjei AA. The pharmacologic basis of high dose chemotherapy with haematopoietic stem cell support for solid tumours. *Br J Cancer*. 2001 Aug 17;85(4):484–9.
2. Fraser CJ, Weigel BJ, Perentesis JP, et al. Autologous stem cell transplantation for high-risk Ewing's sarcoma and other pediatric solid tumors. *Bone Marrow Transplant*. 2006 Jan;37(2):175–81.
3. Vargas AO, Luna RR, Garcia MP, et al. Consolidation treatment for high risk solid tumors in children with myeloablative chemotherapy and autologous hematopoietic progenitor stem cell transplantation. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2013;35(5):343–6.
4. Park JR, Kreissman SG, London WB, et al. Effect of Tandem Autologous Stem Cell Transplant vs Single Transplant on Event-Free Survival in Patients With High-Risk Neuroblastoma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019 Aug 27;322(8):746–755.
5. Jain R, Hans R, Totadri S, et al. Autologous stem cell transplant for high-risk neuroblastoma: Achieving cure with low-cost adaptations. *Pediatr Blood Cancer*. 2020 Jun;67(6):e28273.

6. Tenneti P, Zahid U, Iftikhar A, et al. Role of High-Dose Chemotherapy and Autologous Hematopoietic Cell Transplantation for Children and Young Adults with Relapsed Ewing's Sarcoma: A Systematic Review. *Sarcoma*. 2018;2018:2640674. Published 2018 Jun 3.
7. Choi YB, Yi ES, Lee JW, et al. High-Dose Chemotherapy and Autologous Stem Cell Transplantation in Children with High-Risk or Recurrent Bone and Soft Tissue Sarcomas. *J Korean Med Sci*. 2016 Jul;31(7):1055–62.
8. Koo J, Silverman S, Nuechterlein B, et al. Safety and feasibility of outpatient autologous stem cell transplantation in pediatric patients with primary central nervous system tumors. *Bone Marrow Transplant*. 2019;54(10):1605–1613.
9. Cheuk DKL, Lee TL, Chiang AKS, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for high-risk brain tumors in children. *J Neurooncol* 86, 337–347 (2008).
10. Duarte RF, Labopin M, Bader P, et al. Indications for haematopoietic stem cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2019. *Bone Marrow Transplant*. 2019 Oct;54(10):1525–1552.
11. Sung KW, Lim DH, Shin HJ. Tandem High-dose Chemotherapy and Autologous Stem Cell Transplantation in Children with Brain Tumors: Review of Single Center Experience. *J Korean Neurosurg Soc*. 2018;61(3):393–401.
12. HIT-MED Guidance for Patients with newly diagnosed Medulloblastoma Ependymoma CNS Embryonal Tumour* and Pineoblastoma. https://www.gpoh.de/kinderkrebsinfo/content/fachinformationen/studienportal/pohkinderkrebsinfotherapiestudien/i_hit_med_registry/index_ger.html (31 January 2022)
13. Slavc I, Chocholous M, Leiss U, et al. Atypical teratoid rhabdoid tumor: improved long-term survival with an intensive multimodal therapy and delayed radiotherapy. The Medical University of Vienna Experience 1992-2012. *Cancer Med*. 2014;3(1):91–100.
14. European rhabdoid registry EU-RHAB. https://www.gpoh.de/kinderkrebsinfo/content/fachinformationen/studienportal/pohkinderkrebsinfotherapiestudien/eu_rhab_register/index_ger.html (31 January 2022)
15. Zapletalova D, André N, Deak L, et al. Metronomic chemotherapy with the COMBAT regimen in advanced pediatric malignancies: a multicenter experience. *Oncology*. 2012;82(5):249–60.
16. Massimo M, Gandola L, Spreafico F, et al.: No salvage using high-dose chemotherapy plus/minus reirradiation for relapsing previously irradiated medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 73 (5): 1358–63, 2009.
17. Bowers DC, Aquino VM, Leavey PJ, et al. Phase I study of oral cyclophosphamide and oral topotecan for children with recurrent or refractory solid tumors. *Pediatr Blood Cancer*. 2004; 42:93–98.
18. Sterba J, Pavelka Z, Andre N, et al. Second complete remission of relapsed medulloblastoma induced by metronomic chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer*. 2010 Apr;54(4):616–7. DOI: 10.1002/pbc.22382.
19. Berland M, Padovani L, Rome A, et al. Sustained Complete Response to Metronomic Chemotherapy in a Child with Refractory Atypical Teratoid Rhabdoid Tumor: A Case Report. *Front Pharmacol*. 2017; 8: 1–4.
20. Minturn JE, Janss AJ, Fisher PG, et al. A phase II study of metronomic oral topotecan for recurrent childhood brain tumors. *Pediatr Blood Cancer* 56 (1): 39–44, 2011.
21. Peyrl A, Chocholous M, Kieran MW, et al. Antiangiogenic metronomic therapy for children with recurrent embryonal brain tumors. *Pediatr Blood Cancer* 59 (3): 511–7, 2012.
22. Diaz MA, Kanold J, Vincent MG, et al. Using peripheral blood progenitor cells (PBPC) for transplantation in pediatric patients: a state-of-art review. *Bone Marrow Transplant* 2000; 26 (12): 1291–8.
23. Auquier P, Macquart-Moulin G, Moatti JP. Comparison of anxiety, pain and discomfort in two procedures of hematopoietic stem cell collection: leukapheresis and bone marrow harvest. *Bone Marrow Transplant* 1995;16:541–547.
24. To LB, Haylock DN, Simmons PJ. The biology and clinical use of blood stem cells. *Blood* 1997;89:2233–2258.
25. Orbach D, Hojjat-Assari S, Doz F, et al. Peripheral blood stem cell collection in 24 low-weight infants: experience of a single centre. *Bone Marrow Transplant*. 2003 Feb;31(3):171–4.
26. Sevilla J, Plaza SF, González-Vicent M, et al. PBSC collection in extremely low weight infants: a single-center experience. *Cytotherapy*. 2007;9(4):356–61.
27. Nucci M, Anaissie E. Infections After High-Dose Chemotherapy and Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Infections in Hematology*. 2014;49–61. Published 2014 Nov 27.
28. Lehrnbecher T, Fisher BT, Phillips B, et al. Guideline for Antibacterial Prophylaxis Administration in Pediatric Cancer and Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Clin Infect Dis*. 2020 Jun 24;71(1):226–236.
29. Choi YB, Yi ES, Kang JM, et al. Infectious Complications during Tandem High-Dose Chemotherapy and Autologous Stem Cell Transplantation for Children with High-Risk or Recurrent Solid Tumors. *PLoS One*. 2016 Sep 14;11(9):e0162178.
30. Falcon CP, Broglie L, Phelan R, et al. Infection prophylaxis patterns following pediatric autologous

hematopoietic stem cell transplantation: A survey of Pediatric Transplant and Cell Therapy Consortium centers. *Pediatr Transplant*. 2020 Dec;24(8):e13821.

31. Barone A. Antibacterial prophylaxis in neutropenic children with cancer. *Pediatr Rep*. 2011;3(1):e3.

32. Ljungman P, de la Camara R, Robin C, et al. Guidelines for the management of cytomegalovirus infection in patients with haematological malignancies and after stem cell transplantation from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *Lancet Infect Dis*. 2019 Aug;19(8):e260-e272.

33. Hussein AA, Al-Antary ET, Najjar R, et al. Incidence and risk factors for cytomegalovirus (CMV) reactivation following autologous hematopoietic stem cell transplantation in children. *Pediatr Blood Cancer*. 2015 Jun;62(6):1099–101.

34. Boeckh M, Nichols WG, Papanicolaou G, et al. Cytomegalovirus in hematopoietic stem cell transplant recipients: Current status, known challenges, and future strategies. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2003 Sep;9(9):543–58. DOI: 10.1016/s1083-8791(03)00287-8. PMID: 14506657.

35. Jain T, John J, Kotecha A, et al. Cytomegalovirus infection in autologous stem cell transplant recipients in the era of rituximab. *Ann Hematol*. 2016 Aug;95(8):1323–7.

36. Randolph-Habecker J, Iwata M, Torok-Storb B. Cytomegalovirus mediated myelosuppression. *J Clin Virol*. 2002 Aug;25 Suppl 2:S51–6.

37. Trahair TN, Vowels MR, Johnston K, et al. Long-term outcomes in children with high-risk neuroblastoma treated with autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2007 Oct;40(8):741–6.

38. Broniscer A, Nicolaidis TP, Dunkel IJ, et al. High-dose chemotherapy with autologous stem-cell rescue in the treatment of patients with recurrent non-cerebellar primitive neuroectodermal tumors. *Pediatr Blood Cancer*. 2004 Mar;42(3):261–7.

39. Fagioli F, Biasin E, Mastrodicasa L, et al. High-dose thiopeta and etoposide in children with poor-prognosis brain tumors. *Cancer*. 2004 May 15;100(10):2215–21.

40. Panosyan EH, Ikeda AK, Chang VY, et al. High-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem-cell rescue for pediatric brain tumor patients: a single institution experience from UCLA. *J Transplant*. 2011;2011:740673.

Информация об авторах:

Диникина Юлия Валерьевна, к.м.н., заведующий отделением химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

заведующий НИЛ детской нейроиммуноонкологии НЦМУ «Центр персонализированной медицины»;

Моргачева Дарья Андреевна, врач — детский онколог отделения химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; младший научный сотрудник НИЛ детской нейроиммуноонкологии НЦМУ «Центр персонализированной медицины»;

Смирнова Анна Юрьевна, врач — детский онколог отделения химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; научный сотрудник НИЛ детской нейроиммуноонкологии НЦМУ «Центр персонализированной медицины»;

Тошина Юлия Константиновна, врач — детский онколог отделения химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Лапаева Светлана Игоревна, врач-гематолог отделения химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Егоров Андрей Сергеевич, к.м.н., врач-гематолог отделения химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Терешина Анна Алексеевна врач — анестезиолог-реаниматолог отделения химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Белогурова Маргарита Борисовна, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник Института гематологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Dinikina Yulia V., PhD, Head Department of pediatric oncohematology and BMT of Almazov National Medical Research Center; Head of the Laboratory of Pediatric Neuro-Immuno-Oncology of the Personalized Medicine Centre, Almazov National Medical Research Center;

Morgacheva Darya A., pediatric oncologist, Department of pediatric oncohematology and BMT of Almazov National Medical Research Center; Junior researcher of the Laboratory of Pediatric Neuro-Immuno-Oncology of the Personalized Medicine Centre, Almazov National Medical Research Center;

Smirnova Anna Yu., pediatric oncologist, Department of pediatric oncohematology and BMT of Almazov

National Medical Research Center; Researcher of the Laboratory of Pediatric Neuro-Immuno-Oncology of the Personalized Medicine Centre, Almazov National Medical Research Center;

Toshina Yulia K., pediatric oncologist, Department of pediatric oncohematology and BMT of Almazov National Medical Research Center;

Lapaeva Svetlana I., hematologist, Department of pediatric oncohematology and BMT of Almazov National Medical Research Center;

Egorov Andrey S., PhD, hematologist, Department of pediatric oncohematology and BMT of Almazov National Medical Research Center;

Tereshina Anna A., doctor of anaesthesiology and resuscitation, Department of pediatric oncohematology and BMT of Almazov National Medical Research Center;

Belogurova Margarita B., Dr. of Sci. (Med.), Professor, Leading Scientific Collaborator of Research Institute of Oncology and Hematology at the Almazov National Medical Research Center.

ISSN 2782-3806
 ISSN 2782-3814 (Online)
 УДК: 617.584:616.98

СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ КОМПАРТМЕНТ-СИНДРОМА НА ФОНЕ COVID-19-АССОЦИИРОВАННОЙ СПОНТАННОЙ ГЕМАТОМЫ ГОЛЕНИ

Пуздряк П. Д.^{1,3}, Бондаренко П. Б.¹, Шломин В. В.^{1,2},
 Ерофеев А. А.¹, Гусинский А. В.^{1,2}, Шварц Е. Ю.², Фионик О. В.²,
 Иванов М. А.³, Корниевич Д. В.³

¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения
 «Городская многопрофильная больница № 2», Санкт-Петербург, Россия

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

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

Контактная информация:

Пуздряк Петр Дмитриевич,
 СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная
 больница № 2»,
 Учебный пер., д. 5, Санкт-Петербург,
 Россия, 194354.
 E-mail: hirurg495@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 18.01.2022
 и принята к печати 25.01.2022.

РЕЗЮМЕ

Представлен редкий клинический случай хирургического лечения пациентки 60 лет с развившимся острым компартмент-синдромом правой нижней конечности на фоне прогрессирующей спонтанной гематомы правой голени. Больная госпитализирована в инфекционное отделение многопрофильного стационара СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2» для лечения коронавирусной инфекции, осложнившейся двусторонней полисегментарной вирусной пневмонией и дыхательной недостаточностью. Во время лечения больная предъявила жалобы на подкожное объемное образование в правой подколенной ямке, умеренно болезненное при пальпации. На ультразвуковом дуплексном ангиосканировании выявлена спонтанная межмышечная гематома правой голени размером 10 x 10 см без клинических признаков острой кровопотери. На фоне консервативного лечения объем гематомы увеличился, последняя распространилась и полностью заполнила мышечный футляр задней и передней группы мышц голени, развился острый компартмент-синдром с признаками острой ишемии правой нижней конечности II степени по классификации В. С. Савельева, в связи с чем было выполнено оперативное вмешательство с хорошим результатом.

Ключевые слова: декомпрессионная фасциотомия, ковид-осложнения, компартмент-синдром, коронавирусные осложнения, спонтанная гематома голени, фасциотомия.

Для цитирования: Пуздряк П.Д., Бондаренко П.Б., Шломин В.В., Ерофеев А.А., Гусинский А.В., Шварц Е.Ю., Фионик О.В., Иванов М.А., Корниевич Д.В. Случай успешного хирургического лечения компартмент-синдрома на фоне Covid-19 ассоциированной спонтанной гематомы голени. Российский журнал персонализированной медицины. 2022;2(1):117-123. DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-1-117-123.

A CASE OF SUCCESSFUL SURGICAL TREATMENT OF COMPARTMENT SYNDROME IN PATIENT WITH COVID-19 ASSOCIATED SPONTANEOUS CALF HEMATOMA

Puzdriak P. D.^{1,3}, Bondarenko P. B.¹, Shlomin V. V.^{1,2}, Erofeev A. A.¹, Gusinskiy A. V.^{1,2}, Shvarts E. Yu.², Fionik O. V.², Ivanov M. A.³, Kornievich D. V.³

¹ City multiservice hospital № 2, Saint Petersburg, Russia

² Almazov National Research Centre, Saint Petersburg, Russia

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

Corresponding author:

Puzdriak Petr D.,
City multiservice hospital № 2,
Uchebny pereulok 5, Saint Petersburg,
Russia, 194354.
E-mail: hirurg495@yandex.ru

Received 18 January 2022; accepted 25 January 2022.

ABSTRACT

A rare clinical case of surgical treatment of a 60-year-old patient with acute compartment syndrome that developed in connection with a progressive spontaneous hematoma on the right leg is presented. The patient was hospitalized in the infectious diseases department of the Saint Petersburg "City Multidisciplinary Hospital № 2" for the treatment of coronavirus infection, which was complicated by bilateral polysegmental viral pneumonia and respiratory failure. During treatment, the patient complained of a large subcutaneous mass that developed in the area of the right popliteal fossa, which was moderately painful on palpation. Ultrasound duplex examination revealed a spontaneous intermuscular hematoma of the right leg measuring 10x10 cm without clinical signs of acute blood loss. Despite conservative treatment, the volume of the hematoma increased and spread to the muscle sheath of the posterior and anterior muscle groups of the right tibia. An acute compartment syndrome was diagnosed with signs of acute ischemia of the right lower limb of the IIA degree according to the classification of V. S. Saveliev, in connection with which an operative intervention was performed with a good result.

Key words: compartment syndrome, coronavirus complications, covid complications, decompression fasciotomy, fasciotomy, spontaneous leg hematoma.

For citation: Puzdriak PD, Bondarenko PB, Shlomin VV, Erofeev AA, Gusinskiy AV, Shvarts EYu, Fionik OV, Ivanov MA, Kornievich DV. A case of successful surgical treatment of compartment syndrome in patient with COVID-19 associated spontaneous calf hematoma. Russian Journal for Personalized Medicine. 2022;2(1):117-123. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-1-117-123.

Список сокращений: COVID-19, SARS-Cov2 — новая коронавирусная инфекция; МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография; ПЦР — полимеразная цепная реакция; СКТ ОГК — спиральная компьютерная томография органов грудной клетки.

ВВЕДЕНИЕ

Одним из главных осложнений коронавирусной инфекции (COVID-19) является развитие дыхательной недостаточности на фоне прогрессирующей вирусной пневмонии. В литературе все чаще встречаются осложнения COVID-19, связанные с поражением сердечно-сосудистой системы: тромбозы, острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения и, в редких случаях, развитие спонтанных гематом различной локализации [1].

Новая коронавирусная инфекция не уникальна по видам развития сердечно-сосудистых осложнений. Во время эпидемии гриппа (H1N1, H5N1) были также зарегистрированы как тромботические, так и геморрагические осложнения: тромбоз глубоких вен, легочная эмболия, петехиальная сыпь и другие [1]. Однако развитие компартмент-синдрома, связанного с COVID-19, описано в единичных случаях [2]. В литературе описываются случаи компартмент-синдрома с исходом в острую ишемию как следствие миозита, развившегося на фоне вируса иммунодефицита человека [4]. Компартмент-синдром развивается на фоне увеличения тканевого давления внутри фасциального футляра, что приводит к тканевой ишемии и высокой вероятности потери конечности. Единственный способ предотвратить ампутацию в такой ситуации — декомпрессионная фасциотомия [3].

Целью данного сообщения является описание редкой патологии, требующей экстренной оперативной тактики, у больного с обширным вирусным поражением легких и нарастающей дыхательной недостаточностью.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка С., 60 лет, госпитализирована в инфекционное отделение перепрофилированного под лечение больных с COVID-19 госпиталя СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2» 16 октября 2021 года. При поступлении предъявляла жалобы на повышение температуры до 39 °С, кашель с мокротой, головную боль, выраженную общую слабость, боли в пояснице при движениях, одышку при незначительной физической нагрузке. ПЦР-тестированием (ПЦР — полимеразная цепная реакция) подтвержден положительный результат на SARS-Cov2. Из сопутствующей патологии диагностирована гипертоническая болезнь 2 стадии, миома матки. Вредных привычек нет. Индекс массы тела 30.8.

18 октября 2021 года выполнена спиральная компьютерная томография органов грудной клетки (СКТ ОГК): по всем легочным полям с двух сторон визуализируются многочисленные разнокалиберные участки интерстициальной инфильтрации по типу «матового стекла» с ретикулярными уплотнениями и тяжистыми участками консолидации на этом фоне. Объем поражения в правом легком до 30 %, в левом легком до 25 % — КТ-2.

Несмотря на терапию, которая проводилась в соответствии с последними методическими рекомендациями по диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции, разработанными Министерством здравоохранения Российской Федерации, у пациентки нарастала дыхательная недостаточность, значительно снизилась сатурация крови. На повторной СКТ ОГК зарегистрирована отрицательная динамика в виде нарастания диффузных участков интерстициальной инфильтрации по типу «матового стекла», объем поражения в правом легком до 55 %, в левом легком до 60 % — КТ-3. В дальнейшем у больной появились жалобы на боль и уплотнение в правой подколенной области, выполнено ультразвуковое дуплексное анги-

осканирование, по результатам которого в правой подколенной области с медиальной стороны с распространением до средней трети голени в толще икроножных мышц визуализируется полость с преимущественно жидким содержимым размером 10 x 6 x 8 см.

По данным клинико-биохимических показателей крови, представленных в таблице 1, явных признаков гипокоагуляции не выявлено.

2 ноября 2021 года у пациентки развивается клиническая картина острой ишемии правой нижней конечности IIА степени по классификации В. С. Савельева. При осмотре правая нижняя конечность бледно-розового цвета, вены на стопе

слабо заполнены, капиллярный ответ более 3 секунд, чувствительность снижена до анестезии, подвижность пальцев снижена, выраженные боли в мышцах голени, голень отекает, при пальпации мышцы плотные, болезненные, пульсация артерии тыла стопы и задней большеберцовой артерии резко ослаблена. Отмечается значимое снижение гемоглобина. Выполнена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) в ангиорежиме артерий правой нижней конечности, на которой выявлена крупная межмышечная гематома правой подколенной ямки и голени размерами 51 x 80 x 164 мм (рис. 1), сдавливающая сосудисто-нервный пучок (рис. 2).

Таблица 1.
Клинико-биохимические показатели крови в динамике

Показатель	16.10.2021	03.11.2021	04.11.2021	05.11.2021	15.11.2021
(HCT) Гематокрит (39.0–47.0)	40.6	23.6	20.5	21.7	31.1
(HGB) Гемоглобин г/л (120–150)	138	84	74	77	104
(LYM %) Лимфоциты (19.0–37.0)	13.1	5.4	17.3	12.3	14.1
(PLT) Тромбоциты (180–400)	105	156	123	93	142
(RBC) Эритроциты 10E12/л (3.9–4.7)	4.5	2.64	2.29	2.40	3.20
(WBC) Лейкоциты 10E9/л (4.0–9.0)	4.3	18.7	13.4	12.5	6.1
АПТВ, с (25.4–36.9)	27.2	27.8	16.6	19.0	20.0
МНО (0.85–1.20)	0.97	1.05	1.00	1.00	1.05
Протромбин, % (80.0–130.0)	112.0	99.0	108.0	108.0	99.0
Протромбиновое время, с (9.4–12.5)	10.8	11.7	11.1	11.1	11.7
С-РБ, мг/дл, (0.00–0.50)	0.86	< 0.02			
АЛТ, ед/л (0–55)	20	123	120	104	91
АСТ, ед/л (5–34)	28	87	74	75	80
Альбумин, г/л (35–52)		26	25	27	29
Белок общий, г/л (64–83)	70	42	40	40	44
Креатинин, мкмоль/л (50–98)	81	59	63	56	59

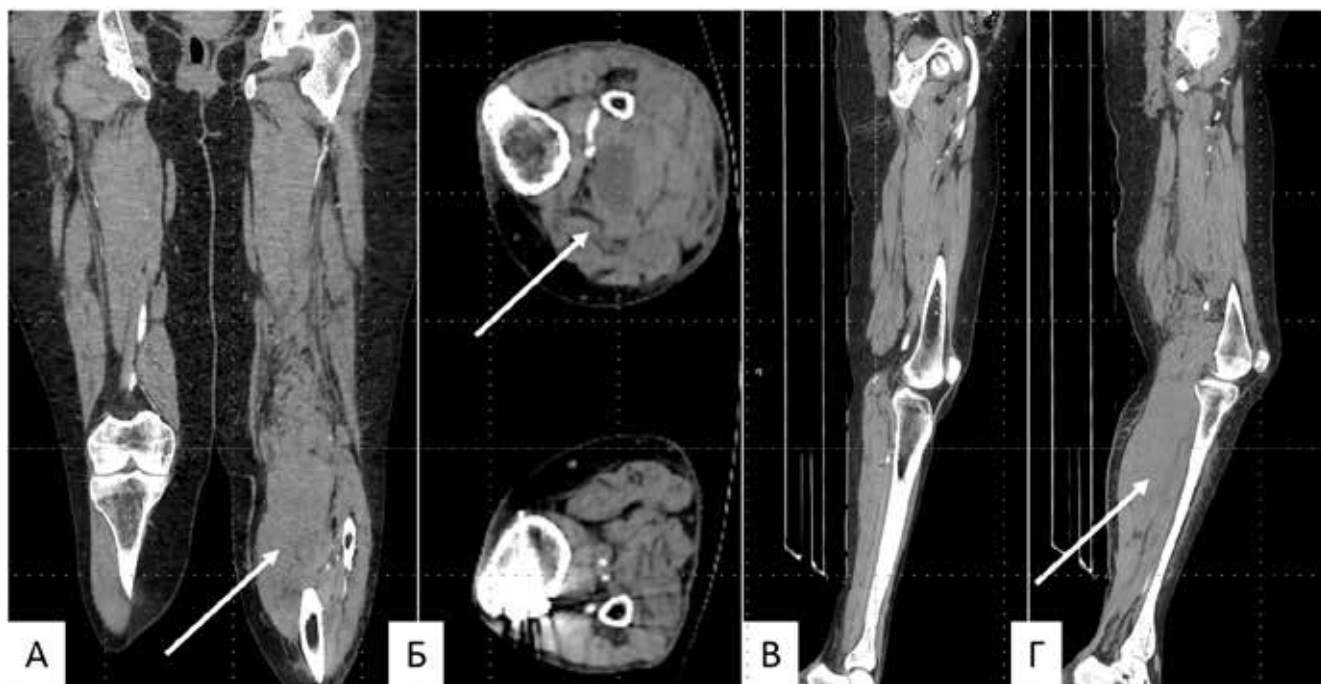


Рис. 1. А — крупная межмышечная гематома правой голени; Б — поперечное сечение правой голени, стрелка указывает на гематому; В — вид на мышцы левой голени и бедра; Г — значительная имбибиция мышц правой голени и бедра спонтанной гематомой, отек



Рис. 2. Признаки экстравазального сдавления артерий правой голени

В связи с нарастанием признаков острой ишемии на фоне развившегося компартмент-синдрома принято решение о выполнении экстренной операции — эвакуации напряженной гематомы и декомпрессионной фасциотомии правой голени. Под общей анестезией разрезом в верхней трети правой голени

по медиальной поверхности сразу после вскрытия мышечно-фасциального футляра в области напряженной гематомы одномоментно под высоким давлением эвакуировалось 500 мл свежей крови темного цвета. При ревизии камбаловидная и икроножная мышцы имбибированы кровью, определяются места на-

дрывов мышечной ткани, размер полости гематомы 18 x 10 см с ее распространением в подколенную ямку и дистальную часть бедра. Зоны надрывов мышечной ткани диффузно кровоточат, выполнена термическая электрокоагуляция. После длительного гемостаза с тампонадой салфетками, пропитанными раствором 3 % перекиси водорода, достигнут устойчивый гемостаз. Для декомпрессии компартмент-синдрома выполнена медиальная фасциотомия.

Послеоперационное течение осложнилось развитием подкожной эмфиземы шеи, в связи с чем пациентка находилась в отделении реанимации и интенсивной терапии на протяжении 4 суток. В последующем больная переведена в палату общего режима, в которой продолжила лечение COVID-19-ассоциированной вирусной пневмонии. В послеоперационном периоде полностью восстановлена чувствительность и движения в правой нижней конечности, явления острой ишемии регрессировали. В удовлетворительном состоянии выписана из стационара через 14 дней после оперативного лечения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Ф. А. Бабаев и соавторы описали 400 случаев внелегочных хирургических осложнений COVID-19 у госпитализированных в течение года больных. Среди всех осложнений лишь в 3 % случаев зарегистрирована спонтанная гематома различной локализации, однако ни в одном из наблюдений не было отмечено развития компартмент-синдрома [5]. Подобные результаты подтверждают редкость нашего клинического случая. Некоторые исследователи связывают развитие спонтанных гематом с приемом антикоагулянтной терапии, которая назначается большинству пациентов с коронавирусной инфекцией. Антикоагулянтная терапия наряду с COVID-19-ассоциированной коагулопатией может вызывать тяжелые геморрагические осложнения с высоким риском летального исхода, что значительно ухудшает прогноз заболевания [6]. В нашем случае больной была назначена стандартная схема антикоагулянтной терапии, однако клинико-биохимические показатели крови не показали значимой коагулопатии в момент диагностики заболевания, а значения коагулограммы практически не выходили за пределы нормальных значений, что может свидетельствовать о вирусном миозите — состоянии, которое также описывается в литературных источниках, либо о так называемом парадоксальном фибринолизе [2, 4]. Наш клинический случай демонстрирует положительные результаты лечения острой ишемии нижней конечности, развившейся у COVID-19 положительной пациентки

на фоне компартмент-синдрома, ассоциированного со спонтанной межмышечной гематомой.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациенты со спонтанной гематомой должны находиться под наблюдением хирурга в связи с вероятностью быстрого прогрессирования угрожающего жизни заболевания.

Конфликты интересов / Conflict of interest

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Costanzo L, Palumbo FP, Ardita G, et al. Coagulopathy, thromboembolic complications, and the use of heparin in COVID-19 pneumonia. *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*. 2020. 8, № 5: 711–716.
2. Almadani M, Shiferson A, Swearingen B, et al. Compartment syndrome secondary to viral myositis as initial presentation in COVID-19 patient. *J Vasc Surg Cases Innov Tech*. 2020.6, № 4:524–527.
3. Fokin AA, Bagaev KV, Sazanov AV, et al. Fasciotomy in a vascular surgery review of literature. *Vestnik Chelyabinskoy oblastnoj klinicheskoy bol'nicy*. 2017. 4, № 38:33–39. In Russian. [Фокин А.А., Багаев К.В., Сазанов А.В., Зайцев С.С. Фасциотомия в практике сосудистого хирурга. Обзор литературы. Вестник Челябинской областной клинической больницы. 2017. 4, № 38:33–39].
4. Lam R, Lin PH, Alankar S, et al. B. Acute limb ischemia secondary to myositis-induced compartment syndrome in a patient with human immunodeficiency virus infection. *Journal of Vascular Surgery*. 2003. 37, № 5: 1103–1105.
5. Babaev FA, Babazade DF. Extrapulmonary surgical complications in patients with new COVID-19 coronavirus infection. *Modern Problems of Science and Education*. 2021. № 3: 165. In Russian. [Бабаев Ф.А., Бабазаде Д.Ф. Внелегочные осложнения у больных с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Современные проблемы науки и образования. 2021. № 3: 165].
6. Strizheleckii VV, Jadykin AA, Ivanov IG. Spontaneous retroperitoneal hematoma in a covid-19: the first clinical practice. *Endoscopic surgery*. 2021. 27, № 5: 42–47. In Russian. [Стрижелецкий В.В., Ядыкин А.А., Иванов И.Г. и др. Спонтанная забрюшинная гематома у пациентов с COVID-19: первый клинический опыт. Эндоскопическая хирургия. 2021. 27, № 5: 42–47].

Информация об авторах:

Пуздряк Петр Дмитриевич, врач — сосудистый хирург СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2», аспирант кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России;

Бондаренко Павел Борисович, врач — сосудистый хирург СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2»;

Шломин Владимир Владимирович, к.м.н., заведующий отделением сосудистой хирургии СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2»;

Ерофеев Александр Алексеевич, к.м.н., доцент, заместитель главного врача по хирургии СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2», заслуженный врач РФ;

Гусинский Алексей Валерьевич, д.м.н., профессор кафедры сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, врач — сосудистый хирург СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2»;

Шварц Елена Юрьевна, аспирант кафедры сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Фионик Ольга Владимировна, д.м.н., профессор кафедры сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, заведующий учебной частью кафедры сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Иванов Михаил Анатольевич, д.м.н., профессор кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России;

Корниевич Дмитрий Владимирович, студент 5 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России.

Author information:

Puzdriak Petr D., vascular surgeon in City multiservice hospital № 2, postgraduate student of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, general surgery department;

Bondarenko Pavel B., vascular surgeon in City multiservice hospital № 2;

Shlomin Vladimir V., MD, PhD, head of the vascular surgery department of City multiservice hospital № 2;

Erofeev Alexander A., MD, PhD, deputy chief physician for surgery of City multiservice hospital № 2;

Gusinskiy Alexey V., MD, DS, vascular surgeon in City multiservice hospital № 2, professor of Almazov National Research Centre cardiovascular department;

Shvarts Elena Yu., postgraduate student of Almazov National Research Centre cardiovascular department;

Fionik Olga V., MD, DS, professor, head of education of Almazov National Research Centre cardiovascular department;

Ivanov Mikhail A., MD, DS, professor of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov general surgery department;

Kornievich Dmitriy V., 5th year student of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov.

