

FORCIPE

2025, VOLUME 8, N 1 Scientific and practical journal for students and young scientists

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор

Наир Сабирович Тагиров — д-р мед. наук, профессор, ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (Санкт-Петербург)

Заместитель главного редактора

Т.В. Брус — канд. мед. наук, доцент, ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (Санкт-Петербург)

Ответственный секретарь

Л.Ю. Артюх — ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Минобороны России (Санкт-Петербург)

Члены редколлегии

Д.О. Иванов — д-р мед. наук, профессор, ректор ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (Санкт-Петербург)

В.И. Орел — д-р мед. наук, профессор, ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (Санкт-Петербург)

Е.Н. Имянитов — член-корреспондент РАН, д-р мед. наук, профессор, ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (Санкт-Петербург)

Р.А. Насыров — д-р мед. наук, профессор, ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (Санкт-Петербург)

А.Г. Васильев — д-р мед. наук, профессор, ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (Санкт-Петербург)

Г.О. Багатурия — д-р мед. наук, профессор, ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (Санкт-Петербург)

В.К. Юрьев — д-р мед. наук, профессор, ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (Санкт-Петербург)

А.А. Миронов — д-р биол. наук, профессор, Институт молекулярной онкологии при фонде ФИРК (Милан, Италия)

С.В. Ключкова — д-р мед. наук, профессор, Российский университет дружбы народов (Москва)

Н.Р. Карелина — д-р мед. наук, профессор, ЧОУ ВО СПбМСИ (Санкт-Петербург)

И.П. Дуданов — член-корреспондент РАН, д-р мед. наук, профессор, ФГБОУ ВО ПетрГУ (Петрозаводск)

EDITORIAL BOARD

Head Editor

Nair S. Tagirov — Prof., MD, PhD (Medicine), St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia)

Deputy editors-in-chief

T.V. Brus — Assoc. Prof. MD, PhD (medicine), St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia)

Executive secretary

L.Yu. Artyukh — Military Medical Academy named after S.M. Kirov (Saint Petersburg, Russia)

Members of the Editorial Board

D.O. Ivanov — Prof., MD, PhD (medicine), Rector St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia)

V.I. Orel — Prof., MD, PhD (medicine), St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia)

E.N. Imyanitov — Member by Correspondence of RAS, Prof., MD, PhD (medicine), St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia)

R.A. Nasyrov — Prof., MD, PhD (medicine), St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia)

A.G. Vasiliev — Prof., MD, PhD (medicine), St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia)

G.O. Bagaturija — Prof., MD, PhD (medicine), St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia)

V.K. Yuryev — Prof., MD, PhD (medicine), St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia)

A.A. Mironov — Prof., PhD (biology), FIRC Institute of Molecular Oncology Foundation (Milan, Italy)

S.V. Klochkova — Prof., MD, PhD (medicine), RUDN University (Moscow, Russia)

N.R. Karelina — Prof., MD, PhD (medicine), St. Petersburg Medical and Social Institute (Saint Petersburg, Russia)

I.P. Dudanov — Member by Correspondence of RAS, Prof., MD, PhD (medicine), Petrozavodsk State University (Petrozavodsk)

Рецензируемый научно-практический журнал для студентов и молодых ученых FORCIPE.

Основан в 2018 году в Санкт-Петербурге.

ISSN 2658-4174 (Print)

ISSN 2658-4182 (Online)

Выпускается 4 раза в год.

Журнал реферируется РЖ ВИНТИ.

Журнал находится в открытом доступе (Open Access).

Издатели, учредители:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (адрес: 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2)

Фонд НОИ «Здоровые дети — будущее страны» (адрес: 197371, Санкт-Петербург, ул. Парашютная, д. 31, к. 2, кв. 53).

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (РОСКОМНАДЗОР), ПИ № ФС77-74242 от 02 ноября 2018 г.

Проект-макет: Титова Л.А.

Layout project: Titova L.A.

Электронная версия / Electronic version
<https://gpmu.org/science/pediatrics-magazine/Forcipe>, <http://elibrary.ru>

Титова Л.А. (выпускающий редактор)
Варламова И.Н. (верстка)
Titova L.A. (Commissioning Editor)
Varlamova I.N. (layout)

Адрес редакции: Литовская ул., 2, Санкт-Петербург, 194100;
тел./факс: (812) 295-31-55;
e-mail: l-artyukh@mail.ru

Address for correspondence:

2 Lithuania, Saint Petersburg 194100, Russian Federation
Tel/Fax: +7 (812) 295-31-55,
e-mail: l-artyukh@mail.ru

Статьи просьба направлять по адресу:
l-artyukh@mail.ru

Формат 60 × 90/8. Усл.-печ. л. 6,5. Тираж 100 экз. Распространяется бесплатно.

Оригинал-макет изготовлен ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России.

Format 60 × 90/8. Cond.-printed sheets 6,5.

Circulation 100. Distributed for free.

The original layout is made Saint Petersburg State Pediatric Medical University.

Отпечатано ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России
Литовская ул., 2, Санкт-Петербург, 194100.
Заказ 46 Дата выхода 27.05.2025.

Printed by Saint Petersburg State Pediatric Medical University.
2 Lithuania, Saint Petersburg 194100, Russian Federation. Order 46. Release date 27.05.2025.

Полное или частичное воспроизведение материалов, содержащихся в настоящем издании, допускается только с письменного разрешения редакции. Ссылка на журнал «FORCIPE» обязательна.

З.А. Афанасьева — д-р мед. наук, профессор, Казанская государственная медицинская академия (Казань)

И.А. Горланов — д-р мед. наук, профессор, ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (Санкт-Петербург)

А.В. Гостимский — д-р мед. наук, профессор, ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (Санкт-Петербург)

И.В. Заднипрный — д-р мед. наук, профессор, Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского (Симферополь)

Д.В. Заславский — д-р мед. наук, профессор, ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (Санкт-Петербург)

А.И. Макаров — д-р мед. наук, профессор, ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России (Архангельск)

А.М. Мудунов — д-р мед. наук, профессор, НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина (Москва)

Т.Л. Пирцхалава — д-р мед. наук, профессор, ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России (Санкт-Петербург)

М.О. Ревнова — д-р мед. наук, профессор, ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (Санкт-Петербург)

В.В. Рязанов — д-р мед. наук, профессор, ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (Санкт-Петербург)

Н.Д. Савенкова — д-р мед. наук, профессор, ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (Санкт-Петербург)

В.А. Соболевский — д-р мед. наук, профессор, НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина (Москва)

И.А. Соловьев — д-р мед. наук, профессор, ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (Санкт-Петербург)

Ю.А. Спесивцев — д-р мед. наук, профессор, ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (Санкт-Петербург)

О.Б. Тамразова — д-р мед. наук, профессор, Российский университет дружбы народов (Москва)

А.А. Тихомирова — канд. экон. наук, доцент, ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (Санкт-Петербург)

Т.К. Харатишвили — д-р мед. наук, профессор, НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина (Москва)

Л.В. Щеглова — д-р мед. наук, профессор, ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (Санкт-Петербург).

С.В. Яйцев — д-р мед. наук, профессор, ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России (Челябинск)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

В.В. Бржеский — д-р мед. наук, профессор, ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (Санкт-Петербург)

Д.И. Василевский — д-р мед. наук, профессор, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России (Санкт-Петербург)

Л.М. Краснов — д-р мед. наук, профессор, Санкт-Петербургский государственный университет (Санкт-Петербург)

П.В. Павлов — д-р мед. наук, профессор, ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (Санкт-Петербург)

А.В. Подкаменев — д-р мед. наук, профессор, ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (Санкт-Петербург)

А.В. Сухарев — д-р мед. наук, профессор, ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России (Санкт-Петербург)

Z.A. Afanasyeva — Prof., MD, PhD (medicine), Kazan State Medical Academy (Kazan, Russia)

I.A. Gorlanov — Prof., MD, PhD (medicine), St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia)

A.V. Gostimskiy — Prof., MD, PhD (medicine), St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia)

I.V. Zadnipyany — Prof., MD, PhD (medicine), S.I. Georgievsky Crimean State Medical University (Simferopol, Russia)

D.V. Zaslavskiy — Prof., MD, PhD (medicine), St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia)

A.I. Makarov — Prof., MD, PhD (medicine), Northern State Medical University (Arkhangelsk)

A.M. Mudunov — Prof., MD, PhD (medicine), N.N. Blokhin national cancer research center (Moscow)

T.L. Pirtskhalava — Prof., MD, PhD (medicine), A.M. Granov Russian Scientific Center for Radiology and Surgical Technologies (Saint Petersburg, Russia)

M.O. Revnova — Prof., MD, PhD (medicine), St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia)

V.V. Ryazanov — Prof., MD, PhD (medicine), St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia)

N.D. Savenkova — Prof., MD, PhD (medicine), St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia)

V.A. Sobolevsky — Prof., MD, PhD (medicine), N.N. Blokhin national cancer research center (Moscow)

I.A. Solov'yev — Prof., MD, PhD (medicine), St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia)

Yu.A. Spesivtsev — Prof., MD, PhD (medicine), St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia)

O.B. Tamrazova — Prof., MD, PhD (medicine), RUDN University (Moscow, Russia)

A.A. Tikhomirova — Assoc. Prof., PhD (economics), St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia)

T.K. Kharatishvili — Prof., MD, PhD (medicine), N.N. Blokhin national cancer research center (Moscow)

L.V. Shcheglova — Prof., MD, PhD (medicine), St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia)

S.V. Yajcev — Prof., MD, PhD (medicine), South Ural State Medical University (Chelyabinsk, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

V.V. Brzheshkiy — Prof., MD, PhD (medicine), St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia)

D.I. Vasilevsky — Prof., MD, PhD (medicine), Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Saint Petersburg, Russia)

L.M. Krasnov — Prof., MD, PhD (medicine), St. Petersburg University (Saint Petersburg, Russia)

P.V. Pavlov — Prof., MD, PhD (medicine), St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia)

A.V. Podkamenev — Prof., MD, PhD (medicine), St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia)

A.V. Sukharev — Prof., MD, PhD (medicine), Military Medical Academy named after S.M. Kirov (Saint Petersburg, Russia)

CONTENTS

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

<i>Е.Р. Цой</i> Совершенствование активного выявления инфекций в области хирургического вмешательства.....	4
---	---

<i>Н.С. Деданишвили, А.-Л.М. Чиркова, К.С. Коноплева, А.В. Баннова, А.Е. Матюшевская, А.В. Кутузов, П.А. Петровская, П.А. Кантор, М.С. Оганян</i> Ответ центральной грелиновой системы на депривацию детенышей крыс от матери в раннем онтогенезе.....	11
---	----

ОБЗОРЫ

<i>М.М. Алимов, А.М. Филин, А.Г. Васильев, Т.В. Брус</i> Болезнь Альцгеймера и неалкогольная жировая болезнь печени: патогенез коморбидной патологии	19
---	----

<i>П.В. Пятигорский</i> Сахарный диабет 1-го типа — иммунная дисрегуляция и новые стратегии лечения	31
---	----

<i>А.Ю. Пырх, А.Н. Косова, А.В. Васильева, А.А. Кравцова, Л.Д. Балашов</i> Механизм развития иммунной толерантности при проведении аллерген-специфической иммунотерапии	43
--	----

ИНФОРМАЦИЯ

Правила для авторов	47
---------------------------	----

ORIGINAL PAPERS

<i>E.R. Tsoy</i> Improving the active detection of infections in the field of surgical intervention.....	4
--	---

<i>N.S. Dedanishvili, A.-L.M. Chirkova, K.S. Konopleva, A.V. Bannova, A.E. Matyushevskaya, A.V. Kutuzov, P.A. Petrovskaya, P.A. Kantor, M.S. Oganyan</i> The response of the central ghrelin system to the deprivation of cubs rats from the mother in early ontogenesis.....	11
--	----

REVIEWS

<i>M.M. Alimov, A.M. Filin, A.G. Vasiliev, T.V. Brus</i> Alzheimer's disease and nonalcoholic fatty liver disease: pathogenesis of comorbid pathology	19
--	----

<i>P.V. Pyatigorsky</i> Type 1 diabetes mellitus — immune dysregulation and new treatment strategies.....	31
---	----

<i>A.Yu. Pyrkh, A.N. Kosova, A.V. Vasilieva, A.A. Kravtsova, L.D. Balashov</i> The mechanism of development of immune tolerance during allergen-specific immunotherapy	43
---	----

INFORMATION

Rules for authors	47
-------------------------	----

УДК [616.98+616-036.22+616-001+612.17+616.12]-06-089-07

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ АКТИВНОГО ВЫЯВЛЕНИЯ ИНФЕКЦИЙ В ОБЛАСТИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА

© *Екатерина Родионовна Цой*

Городская Мариинская больница. 191014, г. Санкт-Петербург, Литейный пр., д. 56, Российская Федерация

Контактная информация: Екатерина Родионовна Цой — к.м.н., руководитель эпидемиологического отдела.
E-mail: 781978@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7244-5872> SPIN: 7023-0870

Для цитирования: Цой Е.Р. Совершенствование активного выявления инфекций в области хирургического вмешательства. *Forcipe*. 2025;8(1):4–10.

Поступила: 21.01.2025

Одобрена: 28.02.2025

Принята к печати: 23.04.2025

РЕЗЮМЕ. В данной статье рассматриваются аспекты эпидемиологии инфекций в области хирургических вмешательств (ИОХВ), их частота и методы выявления в хирургических учреждениях Санкт-Петербурга. По данным различных исследований, ИОХВ составляют от 15 до 25% внутрибольничных инфекций, однако официальная статистика в России показывает значительно меньшие показатели, что может свидетельствовать об отсутствии эффективной системы их мониторинга. В статье представлен ретроспективный анализ за период с 2009 по 2018 годы, в ходе которого была выявлена частота ИОХВ не более 0,3 на 100 операций в стационарах Санкт-Петербурга. В 2016 году в целях улучшения ситуации был проведен проспективный анализ частоты ИОХВ. Для этого были разработаны специальные формуляры и методики сбора данных, что позволило систематически фиксировать случаи ИОХВ. В период с 2016 по 2018 годы было выявлено 468 случаев ИОХВ у 71 289 прооперированных пациентов, при этом общая частота составила 0,66 на 100 операций. Наивысшие показатели были зафиксированы в кардиохирургии (4,4 на 100 операций) и сосудистой хирургии (7,3 на 100 операций), тогда как в травматолого-ортопедической практике частота была самой низкой (2,0 на 100 операций). Статья также включает детальный анализ частоты ИОХВ в зависимости от типа операции и диагноза. Несмотря на выявленные отличия в частоте ИОХВ в различных хирургических направлениях, статистически значимые отличия по видам оперативных пособий и их показаниям не были установлены. Это подчеркивает необходимость стандартизации подходов к мониторингу и определению ИОХВ в хирургических отделениях.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: инфекции, инфекции в области хирургических вмешательств (ИОХВ), инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи (ИСМП), эпидемиология, хирургические вмешательства, травматология и ортопедия, кардиохирургия, сосудистая хирургия

IMPROVING THE ACTIVE DETECTION OF INFECTIONS IN THE FIELD OF SURGICAL INTERVENTION

© *Ekaterina R. Tsoy*

City Mariinsky Hospital. 56 Liteyny ave., Saint Petersburg 191014 Russian Federation

Contact information: Ekaterina R. Tsoy — Candidate of Medical Sciences, Head of the Epidemiological Department.
E-mail: 781978@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7244-5872> SPIN: 7023-0870

For citation: Tsoy ER. Improving the active detection of infections in the field of surgical intervention. *Forcipe*. 2025;8(1):4–10.

Received: 21.01.2025

Revised: 28.02.2025

Accepted: 23.04.2025

ABSTRACT. This article discusses aspects of the epidemiology of surgical site infection (SSI), their frequency and methods of detection in surgical institutions in St. Petersburg. According to various studies, acute respiratory viral infections account for 15 to 25% of nosocomial infections, but official statistics in Russia show significantly lower rates, which may indicate the lack of an effective monitoring system. The article presents a retrospective analysis for the period from 2009 to 2018, during which the frequency of SSI was revealed to be no more than 0.3 per 100 operations in hospitals in St. Petersburg. In 2016, in order to improve the situation, a prospective analysis of the frequency of SSI was conducted. For this purpose, special forms and data collection methods were developed, which made it possible to systematically record cases of SSI. In the period from 2016 to 2018, 468 cases of SSI were detected in 71289 operated patients, with an overall incidence of 0.66 per 100 operations. The highest rates were recorded in cardiac surgery (4.4 per 100 operations) and vascular surgery (7.3 per 100 operations), while in trauma and orthopedic practice the frequency was the lowest (2.0 per 100 operations). The article also includes a detailed analysis of the frequency of SSI depending on the type of surgery and diagnosis. Despite the revealed differences in the frequency of SSI in various surgical areas, statistically significant differences in the types of surgical services and their indications have not been established. This highlights the need to standardize approaches to monitoring and determining SSI in surgical departments.

KEYWORDS: infections, surgical site infection (SSI), healthcare-associated infections (HAIs), epidemiology, surgical interventions, traumatology and orthopedics, cardiac surgery, vascular surgery

ВВЕДЕНИЕ

Инфекции в области хирургических вмешательств (ИОХВ) являются одними из самых распространенных типов инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП) [1], их доля составляет от 15 до 25% регистрируемых внутрибольничных инфекций. По зарубежным литературным данным, в зависимости от типа операции и наличия определенных факторов риска у пациента частота ИОХВ может составлять от 3 до 29 на 100 операций [2]. Официальная статистика ИОХВ в Российской Федерации демонстрирует крайне низкие показатели [3, 4]. В результате ретроспективного анализа частоты ИОХВ в 43 стационарах Санкт-Петербурга за 2009–2018 годы было выявлено, что инцидентность ИОХВ в течение многих лет не превышает 0,3 на 100 операций (рис. 1) [5].

Можно предположить, что низкая частота ИОХВ по годовым отчетам госпитальных эпидемиологов, представленная на рисунке 1, может свидетельствовать об отсутствии эффективной системы сбора информации об ИОХВ в стационарах.

Сбор и обработка результатов эпидемиологического мониторинга с учетом сведений о количестве проведенных операций и класса операционных ран и других критериях, необходимых для расчета стратифицированных показателей, в стационарах Санкт-Петербурга осуществляется преимущественно ручным способом. Анализ данных о деятельности госпитальных эпидемиологов стационаров

Санкт-Петербурга выявил, что активное эпидемиологическое наблюдение за исходами лечения пациентов с факторами риска ИОХВ не осуществляется в полном объеме [5].

Кроме того, исследования, проведенные несколькими авторами, свидетельствуют, что примерно 60,1% (от 13,5 до 94,8%) случаев ИОХВ возникают после выписки из медицинской организации [6–8]. Особенно это актуально для оперативных вмешательств с применением имплантов, после которых ИОХВ может возникать в течение года после оперативного вмешательства.

До 2016 года в Мариинской больнице выявление случаев ИОХВ происходило на основе анализа данных:

- регистрация по ф-60/у (экстренное извещение, поданное другой медицинской организацией, куда пациент обратился за медицинской помощью);
- анализ журналов манипуляций в перевязочных кабинетах;
- микробиологический мониторинг;
- выборочный анализ историй болезни хирургических пациентов, как находящихся в отделении, так и после выписки.

Как видно из рисунка 2, частота ИОХВ при использовании совокупности вышеуказанных источников информации за период наблюдения 2006–2015 годы составила в среднем 0,13 на 100 операций (минимум 0,04 на 100 операций в 2006 году и максимум 0,20 на 100 операций в 2014 году).

В большинстве случаев данные собирались ретроспективно, что не давало возможности

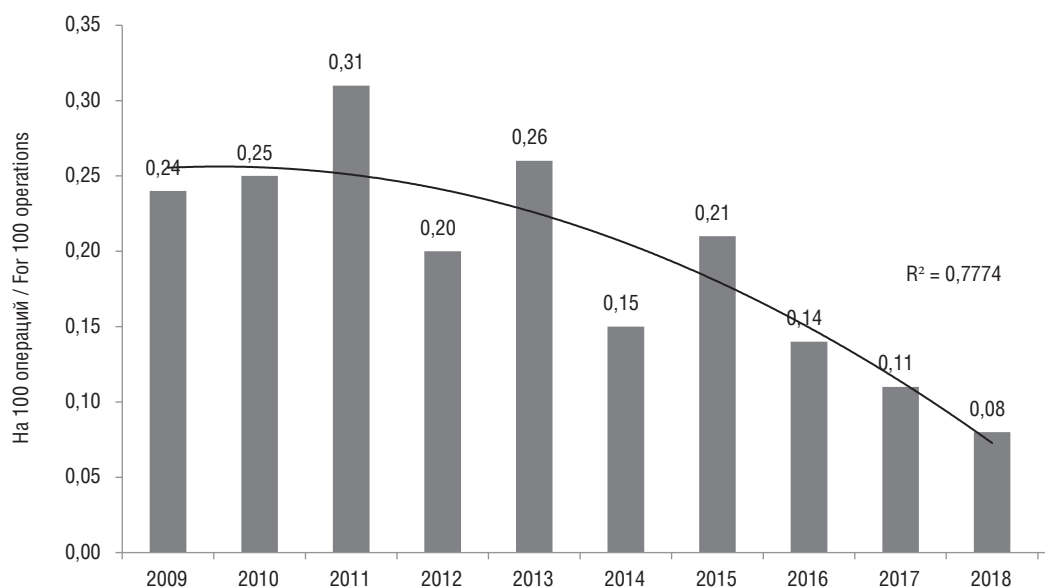


Рис. 1. Частота инфекций в области хирургических вмешательств в хирургических подразделениях стационаров Санкт-Петербурга в 2009–2018 годах

Fig. 1. Frequency of acute surgical site infection units of Saint Petersburg hospitals in 2009–2018

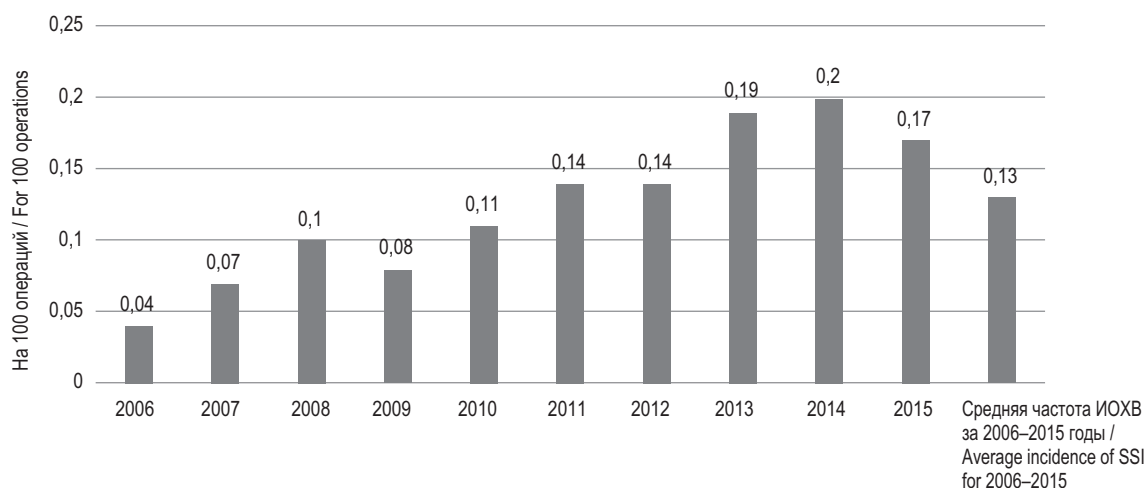


Рис. 2. Частота инфекций в области хирургических вмешательств (ИОХВ) в Мариинской больнице с 2006 по 2015 годы

Fig. 2. Frequency of surgical site infection (SSI) in the Mariinsky Hospital from 2006 to 2015

проведения эффективного оперативного эпидемиологического анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОВЕДЕННОГО ПРОСПЕКТИВНОГО АНАЛИЗА

Перед нами стояла задача определить наиболее значимые технологии выявления ИОХВ, методы оперативного и ретроспективного анализов, которые необходимы для внесения в электронную медицинскую карту пациента.

В стационаре в 2016 году было утверждено стандартное определение случая ИОХВ (Приложение В), согласно которому проводилось выявление ИОХВ.

В рамках эпидемиологического наблюдения применялись:

- карта эпидемиологического наблюдения за пациентом с заболеваниями хирургического профиля, которая включала в себя набор сведений о пациенте, оперативном вмешательстве, послеоперационном периоде, результаты инструментально-лабораторных исследований, данные по антибактериальной терапии, а также информацию по эндогенным и экзогенным факторам риска (Приложение А);
- протокол эпидемиологического расследования случая ИОХВ, который в дополнение к вышеуказанному перечню содержал сведения

о технологии обработки изделий медицинского назначения, использованных во время оперативного вмешательства, особенности лечебного процесса в связи с выявлением инфекционного осложнения в послеоперационном периоде и/или при повторных госпитализациях, анализ микробного пейзажа, эпидемиологический диагноз (Приложение Б).

На всех пациентов травматолого-ортопедического, кардиохирургического, сосудистого профилей, получивших оперативное пособие (обязательное условие — I класс раны), заполнялась данная карта. Поскольку большинство операций было связано с установкой имплантов, период наблюдения за исходом оперативного вмешательства составлял 1 год.

За период проспективного наблюдения с 2016 по 2018 год было выявлено 468 случаев ИОХВ у 71 289 прооперированных пациентов (0,66 на 100 операций, причем в 2016 году 0,38 на 100 операций, а уже в 2018 году — 1,06 на 100 операций). Наименьшая частота ИОХВ была отмечена при операциях травматолого-ортопедического профиля — 2,0 на 100 операций (95% ДИ 1,0–3,1). Частота ИОХВ при кардиохирургических операциях составила 4,4 на 100 операций (95% ДИ 2,6–6,7), при операциях на сосудах — 7,3 на 100 операций (95% ДИ 3,7–12,7) (рис. 3).

Инцидентность ИОХВ при операциях на сосудах была наиболее высокой и достоверно выше, чем при операциях травматолого-ортопедического профиля ($p=0,01$).

Была высказана гипотеза о том, что внутри специализированного направления хирургии вид оперативного пособия и основной диагноз хирургического пациента также могут оказывать влияние на частоту возникновения ИОХВ.

Для подтверждения или опровержения этой гипотезы был проведен анализ по типам оперативных пособий и диагнозам пациентов травматолого-ортопедического, кардиохирургического и сосудистого профилей.

ОБСУЖДЕНИЕ

Инфекции в области хирургических вмешательств при травматолого-ортопедических операциях

Все операции травматолого-ортопедического профиля выполнялись в плановом порядке на 1–2-е сутки госпитализации или были отсрочены по времени от момента поступления, в экстренном порядке данные виды оперативных пособий не применялись. Эндопротезирование коленного сустава и корригирующая остеотомия выполня-

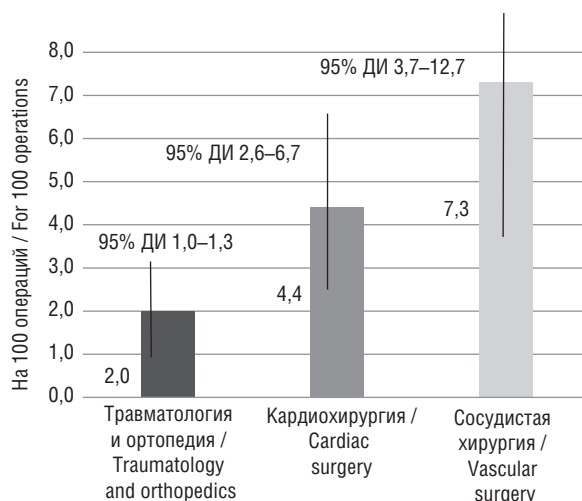


Рис. 3. Инцидентность инфекций в области хирургических вмешательств при операциях различного хирургического профиля

Fig. 3. Incidence of surgical site infection in operations of various surgical profiles

лись в плановом порядке в 100% случаев. При эндопротезировании тазобедренного сустава при диагнозе «закрытый перелом шейки бедра» средняя длительность с момента поступления до операции (медиана) составляла 5 суток.

Распределение случаев ИОХВ в зависимости от вида оперативного пособия представлено в таблице 1.

Таким образом, при среднем показателе частоты ИОХВ 2,0 на 100 операций не наблюдалось достоверных различий инцидентности. Вид оперативного пособия не оказывает влияние на частоту ИОХВ.

Для понимания причин, способствующих возникновению ИОХВ, был проведен анализ клинических показаний к проведению операции эндопротезирования тазобедренного сустава. Данные показания можно разделить на два вида.

1. Дегенеративные заболевания тазобедренного сустава (коксартроз III стадии, асептический некроз головки бедренной кости) и связанные с ними осложнения в послеоперационном периоде неинфекционного генеза (нестабильность эндопротеза, перипротезный перелом).

2. Травма опорно-двигательного аппарата (переломы шейки бедра, ложный сустав).

Несмотря на то что частота ИОХВ при дегенеративных заболеваниях опорно-двигательного аппарата меньше, чем при наличии травматических повреждений костей (2,1 на 100 операций и 2,9 на 100 операций соответственно) (табл. 2), достоверных различий частоты возникновения ИОХВ в зависимости от причин, приводящих к необходимости выполнения операции, установить не удалось.

Таблица 1

Абсолютное число и частота (на 100 операций) инфекций в области хирургических вмешательств по видам травматолого-ортопедических оперативных пособий (2016–2018)

Table 1

Absolute number and frequency (per 100 operations) of surgical site infections by type of traumatological and orthopedic surgical aids (2016–2018)

№	Оперативное пособие / Operational manual	Общее количество операций данного вида, абс. ч. / Total number of operations of this type, abs. n.	ИОХВ, абс. ч. / SSI, abs. n.	ИОХВ, на 100 операций / SSI, for 100 ope- rations	95% доверительный интервал / 95% confidence interval
1.	Эндопротезирование крупных суставов, всего / Endoprosthesis of large joints, in total	954	19	2,0	1,2–3,1
1.1.	Эндопротезирование тазобедренного сустава / Hip replacement	693	17	2,5	1,4–3,9
1.2.	Эндопротезирование коленного сустава / Knee arthroplasty	261	2	0,8	0,1–2,7
2.	Корригирующая остеотомия верхних/ нижних конечностей / Corrective osteotomy of the upper/low- er extremities	76	2	2,6	0,3–9,2
3.	Всего / Total	1030	21	2,0	1,3–3,1

Примечание: ИОХВ — инфекций в области хирургических вмешательств (здесь и в табл. 2–4).

Note: SSI — surgical site infection (here and in tables 2–4).

Таблица 2

Распределение случаев инфекций в области хирургических вмешательств тазобедренного сустава в зависимости от диагноза (2016–2018)

Table 2

Distribution of hip joint surgical site infections cases depending on diagnosis (2016–2018)

№	Диагноз / Diagnosis	Общее кол-во операций, абс. ч. / Total number of operations, abs. n.	ИОХВ, абс. ч. / ISA, abs. n.	ИОХВ, на 100 опе- раций / ISA, for 100 operations	95% довери- тельный интервал / 95% confidence interval
1.	Дегенеративные заболевания (коксартроз, асептический некроз головки бедренной кости) / Degenerative diseases (coxarthrosis, aseptic necrosis of the femoral head)	382	8	2,1	0,9–4,1
1.1.	Нестабильность эндопротеза / Instability of the endoprosthesis	8	0	-	—
1.2.	Перипротезный перелом / Periprosthetic fracture	7	0	-	—
2.	Травматические поражения. Перелом шейки бедренной кости / Traumatic injuries. Femoral neck fracture	311	9	2,9	1,3–5,4
2.1.	Ложный сустав шейки бедренной кости / False joint of the femoral neck	28	1	3,6	0,1–18,4
3.	Всего / Total	693	17	2,5	1,4–3,9

Инфекции в области хирургических вмешательств при кардиохирургических операциях

Оперативные вмешательства на открытом сердце выполнялись как в плановом порядке,

так и в экстренном, средняя длительность с момента поступления до операции (медиана) составляла 3,5 суток (2–6 суток).

Распределение случаев ИОХВ в зависимости от вида оперативного пособия в кардиохирургии представлено в таблице 3.

Таблица 3

Распределение случаев инфекций в области хирургических вмешательств по видам оперативного пособия в кардиохирургии (2016–2018)

Table 3

Distribution of surgical site infections cases cases by type of surgical aid in cardiac surgery (2016–2018)

№	Оперативное пособие / Operational manual	Общее количество операций данного вида, абс. ч. / Total number of operations of this type, abs. n.	ИОХВ, абс.ч. / ISA, abs. n.	ИОХВ, на 100 операций / ISA, for 100 operations	95% дове- рительный интервал / 95% confidence interval
1.	Операции на открытом работающем сердце / Operations on an open working heart	134	5	3,7	1,2–8,5
2.	Операции на открытом сердце в условиях полного или частичного искусственного кровообращения / Open heart surgery in conditions of full or partial artificial circulation	299	14	4,7	2,6–7,7
2.1.	Коронарное шунтирование / Coronary bypass surgery	209	10	4,8	2,3–8,6
2.2.	Операции на клапанном аппарате сердца / Operations on the valvular heart apparatus	55	2	3,6	0,4–12,5
2.3.	Коронарное шунтирование и операции на клапанном аппарате сердца / Coronary bypass surgery and heart valve surgery	35	2	5,7	0,7–19,1
3	Всего / Total	433	19	4,4	2,7–6,8

При средней частоте ИОХВ 4,4 на 100 операций наибольшие показатели частоты ИОХВ (4,7 на 100 операций) отмечались при операциях в условиях полного или частичного искусственного кровообращения, наименьшие показатели частоты ИОХВ (3,7 на 100 операций) отмечались при операциях на открытом работающем сердце. Вместе с тем статистической разницы в показателях частоты возникновения ИОХВ в зависимости от типа оперативного вмешательства установить не удалось.

Инфекции в области хирургических вмешательств при операциях на сосудах

Медианное значение пребывания пациента в стационаре перед операцией на сосудах с момента госпитализации составило 2 дня (1–7 дней).

Распределение случаев ИОХВ в зависимости от вида оперативного пособия в сосудистой хирургии представлено в таблице 4.

Средняя частота ИОХВ при операциях на сосудах составила 7,3 на 100 операций. Несмотря на отсутствие статистически значимых различий ($p=0,05$) между видами операций, при операциях на сосудах нижних конечностей частота ИОХВ — 4,6 на 100 операций, а при аорто(би)фemorальном шунтировании этот показатель почти в 3 раза выше — 14,6 на 100 операций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, высказанная гипотеза о возможном различии по интенсивности возникно-

вления ИОХВ в зависимости от типа операции и диагноза (показаний к операции) внутри узкоспециализированных направлений — травматолого-ортопедический, кардиохирургический, сосудистый профили хирургии — не подтвердилась. Следовательно, определение частоты ИОХВ следует проводить по узкоспециализированным направлениям хирургии, но не требуется их дальнейшей дифференциации по видам оперативных пособий и показаниям к ним.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Автор прочитал и одобрил финальную версию перед публикацией.

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

Источник финансирования. Автор заявляет об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

The author read and approved the final version before publication.

Competing interests. The author declares the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Таблица 4

Распределение случаев инфекций в области хирургических вмешательств по видам оперативного пособия в сосудистой хирургии (2016–2018)

Table 4

Distribution of surgical site infections cases by type of surgical aid in vascular surgery (2016–2018)

№	Оперативное пособие / Operational manual	Общее количество операций данного вида, абс. ч. / Total number of operations of this type, abs. n.	ИОХВ, абс.ч. / ISA, abs. n.	ИОХВ, на 100 операций / ISA, for 100 operations	95% доверительный интервал / 95% confidence interval
1.	Аорто(би)фemorальное шунтирование / Aorto(bi)femoral bypass surgery	41	6	14,6	5,6–29,2
2	Протезирование сосудов нижних конечностей / Prosthetics of lower extremity vessels	109	5	4,6	1,1–10,4
3	Всего / Total	150	11	7,3	3,7–12,7

ЛИТЕРАТУРА

1. Покровский В.И., Акимкин В.Г., Брико Н.И. и др. Пути совершенствования лабораторной диагностики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. Медицинский альманах. 2012;2(21):12–16.

2. Орлова О.А., Акимкин В.Г., Чистова А.В., Ефремова Н.П. Клинико-эпидемиологическая характеристика инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, в хирургических стационарах. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2014;3(76):36–44.

3. Авчинникова Д.А., Руссиянов А.В. Проблема инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи в лечебно-профилактических учреждениях Смоленской области. Смоленский медицинский альманах. 2018;1:5–8.

4. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году: государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2020.

5. Дарьина М.Г., Мовчан К.Н., Зуева Л.П. и др. О структурно-функциональном содержимом эпидемиологического компонента электронной медицинской карты пациентов с заболеваниями хирургического профиля. Профилактическая и клиническая медицина. 2017;2:66–71.

6. Kobayashi M., Mohri Y., Inoue Y. et al. Continuous follow-up of surgical site infections for 30 days after colorectal surgery. World journal of surgery. 2008;32(6):1142–1146. DOI: 10.1007/s00268-008-9513-0.

7. Pulido L., Ghanem E., Joshi A. et al. Periprosthetic joint infection: the incidence, timing, and predisposing factors. Clinical orthopaedics and related research. 2008;466(7):1710–1715. DOI: 10.1007/s11999-008-0239-6.

8. Schimmer C., Reents W., Berneder S. et al. Prevention of sternal dehiscence and infection in high-risk patients: a prospective randomized multicenter trial. Ann Thorac Surg. 2008;86(6):1897–1904. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2008.07.001.

REFERENCES

1. Pokrovskiy V.I., Akimkin V.G., Briko N.I. i dr. Ways to improve laboratory diagnostics of infections related to medical care. Medical Almanac. 2012;2(21):12–16. (In Russian).

2. Orlova O.A., Akimkin V.G., Chistova A.V., Efremova N.P. Clinical and epidemiological characteristics of infections related to medical care in surgical hospitals. Epidemiology and Vaccinoprophylaxis. 2014;3(76):36–44. (In Russian).

3. Avchinnikova D.A., Russiianov A.V. The problem of infections related to medical care in healthcare institutions of Smolensk region. Smolensk Medical Almanac. 2018;1:5–8. (In Russian).

4. On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2019: state report. Moscow: Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing; 2020. (In Russian).

5. Daryina M.G., Movchan K.N., Zueva L.P. i dr. On the structural and functional content of the epidemiological component of the electronic medical record of patients with surgical profile diseases. Preventive and Clinical Medicine. 2017;2:66–71. (In Russian).

6. Kobayashi M., Mohri Y., Inoue Y. et al. Continuous follow-up of surgical site infections for 30 days after colorectal surgery. World Journal of Surgery. 2008;32(6):1142–1146. DOI: 10.1007/s00268-008-9513-0.

7. Pulido L., Ghanem E., Joshi A. et al. Periprosthetic joint infection: the incidence, timing, and predisposing factors. Clinical Orthopaedics and Related Research. 2008;466(7):1710–1715. DOI: 10.1007/s11999-008-0239-6.

8. Schimmer C., Reents W., Berneder S. et al. Prevention of sternal dehiscence and infection in high-risk patients: a prospective randomized multicenter trial. Annals of Thoracic Surgery. 2008;86(6):1897–1904. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2008.07.001.

УДК 159.922.76+159.972+616-092.9+612.82

ОТВЕТ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГРЕЛИНОВОЙ СИСТЕМЫ НА ДЕПРИВАЦИЮ ДЕТЕНЫШЕЙ КРЫС ОТ МАТЕРИ В РАННЕМ ОНТОГЕНЕЗЕ

© Николай Сергеевич Деданишвили¹, Анне-Лиза Марковна Чиркова¹,
Ксения Сергеевна Коноплева¹, Анастасия Викторовна Баннова²,
Анастасия Евгеньевна Матюшевская¹, Андрей Владиславович Кутузов¹,
Полина Андреевна Петровская¹, Полина Андреевна Кантор¹, Максим Сергеевич Оганян¹

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, Российская Федерация

² КФУ им. В.И. Вернадского, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского. 2905051, г. Симферополь, Республика Крым, бул. Ленина, д. 5/7, Российская Федерация

Контактная информация: Николай Сергеевич Деданишвили — студент 6-го курса педиатрического факультета. E-mail: votrenicolas@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6231-445X> SPIN: 9472-0556

Для цитирования: Деданишвили Н.С., Чиркова А.-Л.М., Коноплева К.С., Баннова А.В., Матюшевская А.Е., Кутузов А.В., Петровская П.А., Кантор П.А., Оганян М.С. Ответ центральной грелиновой системы на депривацию детенышей крыс от матери в раннем онтогенезе. *Forcipe*. 2025;8(1):11–18.

Поступила: 03.02.2025

Одобрена: 06.03.2025

Принята к печати: 23.04.2025

РЕЗЮМЕ. Введение. Стрессовые воздействия в раннем возрасте могут оказывать выраженное и долговременное влияние на развитие организма, проявляясь в виде нарушений адаптации, повышенной тревожности, депрессивных состояний и других психоэмоциональных расстройств. **Целью** настоящего исследования было изучение реакции центральной грелиновой системы на материнскую депривацию в раннем онтогенезе у крыс линии Вистар. **Материалы и методы.** В эксперименте использованы 40 самцов крыс (6 пометов), разделенных на две группы: контрольную (Кон, n=20) и группу материнской депривации (МД, n=20). С 2-го по 12-й день постнатального периода крысята ежедневно подвергались трехчасовой изоляции от матери в индивидуальных пластиковых контейнерах на протяжении 10 дней. В возрасте 90–100 дней (масса тела 200–250 г) животных умерщвляли методом декапитации. Из головного мозга изолировали гипоталамус, миндалину и префронтальную кору, которые немедленно замораживали в жидком азоте и хранили при температуре –80 °С до выполнения ПЦР-анализа. **Результаты.** В гипоталамусе и префронтальной коре статистически значимых различий в экспрессии мРНК-рецептора грелина между группами не выявлено. В миндалине у животных, подвергшихся материнской депривации, зафиксировано достоверное повышение экспрессии гена *Ghsrla* по сравнению с контрольной группой. **Заключение.** Полученные результаты указывают на преимущественное вовлечение экстрагипоталамических структур в регуляцию грелиновой системы при воздействии стрессоров в раннем онтогенезе.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: материнская депривация, выращивание в изоляции, грелин

THE RESPONSE OF THE CENTRAL GHRELIN SYSTEM TO THE DEPRIVATION OF CUBS RATS FROM THE MOTHER IN EARLY ONTOGENESIS

© Nikolay S. Dedanishvili¹, Anne-Liza M. Chirkova¹, Kseniya S. Konopleva¹,
Anastasiya V. Bannova², Anastasiya E. Matyushevskaya¹, Andrey V. Kutuzov¹,
Polina A. Petrovskaya¹, Polina A. Kantor¹, Maksim S. Oganyan¹

¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2 Lithuania, Saint Petersburg 194100 Russian Federation

² KFU named after V.I. Vernadsky, Order of the Red Banner of Labor Medical Institute named after S.I. Georgievsky. 5/7 Lenin Blvd., Simferopol Republic of Crimea 2905051 Russian Federation

Contact information: Nikolay S. Dedanishvili — a 6th year student of the pediatric faculty. E-mail: votrenicolas@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6231-445X> SPIN: 9472-0556

For citation: Dedanishvili NS, Chirkova A-LM, Konopleva KS, Bannova AV, Matyushevskaya AE, Kutuzov AV, Petrovskaya PA, Kantor PA, Oganyan MS. The response of the central ghrelin system to the deprivation of cubs rats from the mother in early ontogenesis. *Forcipe*. 2025;8(1):11–18.

Received: 03.02.2025

Revised: 06.03.2025

Accepted: 23.04.2025

ABSTRACT. Introduction. Early-life stress can exert profound and long-lasting effects on organism development, manifesting as impaired adaptation, increased anxiety, depressive behavior, and other emotional disturbances. **The aim of this study** was to investigate the response of the central ghrelin system to maternal deprivation during early ontogeny in Wistar rats. **Materials and methods.** The experiment involved 40 male Wistar rats (6 litters), which were randomly divided into two groups: control (Con, n=20) and maternal deprivation (MD, n=20). From postnatal day 2 to day 12, pups in the MD group were separated from their mothers for 180 minutes daily and placed in individual plastic containers for ten consecutive days. At the age of 90–100 days (body weight 200–250 g), the animals were sacrificed by decapitation. The hypothalamus, amygdala, and prefrontal cortex were rapidly dissected, immediately frozen in liquid nitrogen, and stored at temperature –80 °C until RT-PCR analysis. **Results.** No statistically significant differences were found in ghrelin receptor mRNA expression between groups in the hypothalamus or prefrontal cortex. However, in the amygdala, the MD group showed a significant increase in *Ghsrla* gene expression compared to the control group. **Conclusion.** These findings suggest that maternal deprivation predominantly affects the extrahypothalamic regulation of the ghrelin system in the brains of the studied animals.

KEYWORDS: maternal deprivation, growing up in isolation, ghrelin

ВВЕДЕНИЕ

Стрессовые воздействия, перенесенные в раннем онтогенезе, способны оказывать значительное пролонгированное влияние на формирование нейропсихологических и поведенческих паттернов организма, проявляясь в виде нарушений адаптационных механизмов, повышенного уровня тревожности, депрессивной симптоматики и иных психических расстройств [1, 2]. Действие стрессоров в первые недели после рождения влияют на пролиферацию, дифференцировку и миграцию нейронов, в частности на нейрогенез клеток гиппокампа [3]. Повторяющийся стресс может привести к изменениям в структуре и функции мозга, в том числе к ухудшению памяти и освоения навыков, уменьшению сопротивляемости к стрессу в будущем, снижению функции иммунной системы и повышению риска развития депрессии и других психических заболеваний [4, 5].

В нашем исследовании мы рассмотрим материнскую депривацию (МД) как модель стрессового воздействия на ранних этапах онтогенеза.

Материнская депривация включает в себя длительные периоды отлучения от матери в результате различных факторов, например отлучения от группы животных во время выпаса или транспортировки, раннего разъединения после рождения, стимуляции материнского отторжения и смерти. МД включает ежедневное отделение (от 15 минут до 6 часов) помётов от самок в течение первых двух недель жизни. Вследствие этого выводок остается без защиты и ласки, которые обеспечивает мать. Периодическое разлучение с матерью является мощным социальным хроническим стрессором, который может активировать ось гипоталамус–гипофиз–надпочечники у крыс во время периода гипореактивности в течение первых двух недель после рождения [6].

Одним из последствий материнской депривации у крыс является резкое снижение уровня стрессоустойчивости и психических способностей, особенно в развитии у них социальных навыков. В экспериментальных работах на грызунах и приматах выявлено, что неблагоприятные условия среды в неонатальный период, судя по всему, играют важнейшую роль в установлении нейробио-

логической регуляции поведения и реакции на стресс. В частности, было выявлено, что прерывание нормального взаимодействия матери и новорожденного вызывает стойкие изменения в нейробиологии, физиологии и эмоциональном поведении взрослых животных из-за дисрегуляции программирования реактивности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси [7].

Материнская депривация у крыс также может вызывать различные нарушения в поведении. Такие животные неспособны адекватно взаимодействовать с другими особями своего вида, у них могут возникнуть сбои в поведении и даже агрессивность.

Крысы, которые были вынуждены расти без материнской заботы, имеют меньший объем гиппокампа, который отвечает за формирование памяти и обучение. Это означает, что такие животные имеют более слабые когнитивные способности, чем те, которые получали достаточную заботу со стороны матери.

Грелин, вырабатываемый в слизистой оболочке желудка, воздействует на рецепторы грелина, расположенные на окончаниях блуждающего нерва, который передает эти сигналы в центральную нервную систему (ЦНС). Сигналы, поступающие через одиночное ядро (nucleus tractus solitarius, NTS) продолговатого мозга, модулируют активность дугообразного ядра гипоталамуса и передаются на нейроны, экспрессирующие нейропептид Y (NPY). Грелин также присутствует в следовых количествах в ЦНС и действует как нейротрансмиттер [6]. Таким образом, грелин может действовать как нейромедиатор, вырабатываемый в ЦНС.

Рецептор грелина (GHS-R1a) широко распространен в организме, особенно в гипоталамусе, который является центром пищевой мотивации, а также локализован в чувствительной к стрессу миндалине и вентральной области покрышки, которые связаны с мотивацией питания [8–10]. При повторном стрессе механизм, стимулирующий систему вознаграждения, становится сверхактивным, что приводит к перееданию.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью настоящей работы является изучение влияния материнской депривации на уровень экспрессии мРНК-рецептора грелина в структурах головного мозга крыс линии Вистар.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты проведены в соответствии с международными европейскими биоэтиче-

скими стандартами (86/609-ЕЕС) и этическими стандартами РФ по содержанию и обращению с лабораторными животными. Крысы после поступления из питомника проходили двухнедельный период карантина в соответствующем блоке вивария. Животных содержали с соблюдением 12-часового светового режима дня (искусственное освещение с 9:00 до 21:00), поддержанием температуры 22 ± 2 °C.

Самок крыс линии Вистар массой 300 г содержали в пластиковых клетках (40×50×20 см) по 5 особей с доступом к воде и пище *ad libitum*. В каждую клетку подсаживали по одному самцу, на следующий день у самок производили забор вагинальных мазков с целью обнаружения сперматозоидов и методом световой микроскопии фиксировали наступление беременности, это считали нулевым днем. После наступления беременности животных помещали в индивидуальную клетку. Беременность протекала 19 ± 2 дня.

В работе было использовано 40 крыс-самцов (6 пометов) и сформированы две экспериментальные группы: контрольная (Кон, n=20) и материнская депривация (МД, n=20).

Модель материнской депривации. Крысята со 2-го по 12-й дни постнатального периода помещались в индивидуальные пластиковые стаканчики на 180 минут в течение 10 последовательных дней. Зрительный контакт с матерью был исключен [1]. После МД и молочного вскармливания крысят выращивали в пластиковых клетках по 5 особей в каждой. В опыте использовали самцов в возрасте 90–100 дней и весом 200–250 г (рис. 1).

На 90-й день жизни животных умерщвляли путем декапитации, извлекали на холод структуры мозга (гипоталамус, миндалина, префронтальная кора), немедленно замораживали в жидком азоте и хранили при температуре -80°C до проведения ПЦР-анализа. Выделение тотальной РНК проводили из 20 мг пробы мозга с использованием реагента TRIzol (Ambion, США) в полном соответствии с инструкцией производителя. Синтез кДНК проводили методом обратной транскрипции в 25 мкл реакционной смеси с использованием РНК-зависимой ДНК-полимеразы вируса лейкемии мышей Молони (M-MuLV обратной транскриптазы; Promega, США). Полимеразную цепную реакцию (ПЦР) с детекцией в режиме реального времени (Mx3005P, Stratagene, США) проводили в 20 мкл реакционной смеси, содержащей SYBR Green («Синтол», Россия), смесь специфических прямых и обратных праймеров, подобранных и синтезиро-



Рис. 1. Этап депривации крысят от матери
Fig. 1. Stage of deprivation of rats from their mothers

Последовательности праймеров для ПЦР

Таблица 1

Table 1

Primer sequences for PCR

Ген / Gene	Прямой праймер / Forward primers	Обратный праймер / Reverse primers
<i>GAPDH</i>	5'-AGACAGCCGCATCTTCTTGT-3'	5'-CTTGCCGTGGGTAGAGTCAT-3'
<i>GRLN-R</i>	5'-CCTGGTGTCTTTGTCTCTTCTAC-3'	5'-GTTCTGCCTCCTCCCAAGTCCC-3'

ванных в компании Beagle (Россия) (табл. 1). Полученные данные нормированы к уровню экспрессии гена глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы (*GAPDH*) и рассчитаны в относительных единицах по отношению к величине экспрессии гена *GRLN-R* для каждой структуры отдельно методом 2(-DeltaDelta C(T)). Ген домашнего хозяйства (*GAPDH*) был выбран, исходя из того, что ранее проведенные исследования свидетельствуют о незначительном изменении экспрессии данного гена при различных экспериментальных условиях [11].

Статистическая обработка. Для статистической обработки полученных количественных данных применяли программное обеспечение Graph Pad Prizm v.6. Все данные были представлены как среднее ± стандартное отклонение. Статистическую значимость различий между группами определяли с помощью однофакторного дисперсионного анализа ANOVA. Для сравнения только между двумя группами применялся t-критерий Стьюдента для независимых выборок.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Полимеразная цепная реакция с детекцией в режиме реального времени показала, что на-

блюдаются межгрупповые статистически достоверные различия уровня экспрессии гена *Ghsr1a* в структурах головного мозга у экспериментальных животных.

Как видно из рисунка 2, в гипоталамусе отмечалась тенденция на повышение экспрессии гена *Ghsr1a* у группы животных с материнской депривацией по сравнению с показателями у контрольной группы, однако статистически достоверных изменений по результатам t-критерия Стьюдента не обнаружено. В префронтальной коре статистический анализ также не выявил статистически достоверных межгрупповых различий в уровне экспрессии мРНК-рецептора грелина (рис. 2, 3, б).

В миндалине отмечается статистически достоверное повышение экспрессии гена *Ghsr1a* у крыс, переживших материнскую депривацию в раннем онтогенезе, по сравнению с показателями у контрольной группы (p <0,05) (рис. 3, а).

ОБСУЖДЕНИЕ

Помимо хорошо зарекомендовавшей себя роли посредника пищевого поведения, система грелина также участвует во многих других функциях. В своей работе M. Jensen и соавт.

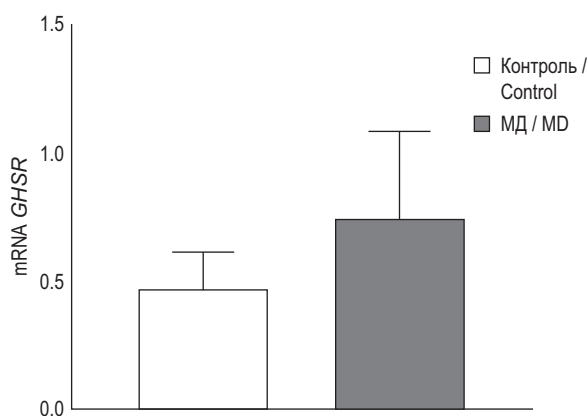


Рис. 2. Уровень мРНК *Ghsr1a* в гипоталамусе мозга крыс. Данные нормированы к уровню экспрессии гена глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы и рассчитаны в относительных единицах по отношению к величине экспрессии гена *Ghsr1a*

Fig. 2. *Ghsr1a* mRNA levels in the rat hypothalamus. Data are normalized to the expression level of the glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (GAPDH) gene and presented in relative units with respect to *Ghsr1a* gene expression

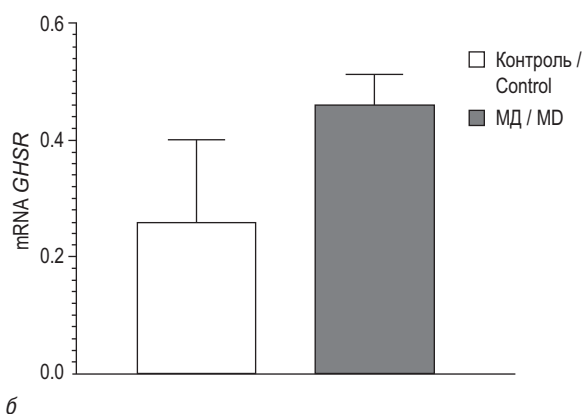
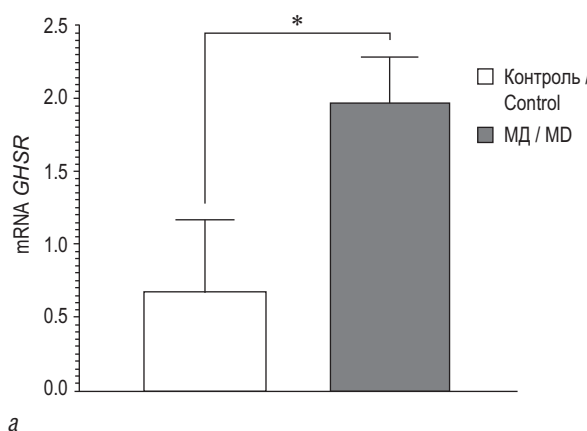


Рис. 3. Уровень мРНК *Ghsr1a* в миндалевидном теле (а) и префронтальной коре (б) мозга крыс. * — $p < 0,05$ по отношению к группе контроля. Данные нормированы к уровню экспрессии гена глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы и рассчитаны в относительных единицах по отношению к величине экспрессии гена *Ghsr1a*

Fig. 3. The level of *Ghsr1a* mRNA in the amygdala (a) and prefrontal cortex (b) of the rat brain. * — $p < 0.05$ relative to the control group. The data are normalized to the expression level of the glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase gene and calculated in relative units relative to the expression value of the *Ghsr1a* gene

предложили грелин в качестве регулятора стрессовых реакций, поскольку его функция тесно связана с функцией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (ГТНО) [12].

За последнее время целый ряд исследований показали, что системное или центральное введение грелина увеличивает концентрацию кортикостерона в плазме крови у грызунов или кортизола у людей [13–15]. Однако влияние грелина на адренокортикотропный гормон плазмы (АКТГ) представляется противоречивым.

В нашей работе на моделях стрессового воздействия на разных этапах онтогенеза было обнаружено, что у крыс, отлученных от матери, экспрессия рецептора грелина увеличивается относительно контрольной группы. Эти данные могут быть связаны с тем, что грелин индуцирует экспрессию c-Fos не только в дугообразном ядре гипоталамуса (ARC), но и в продуцирующих кор-

тикотропин-рилизинг-гормон (CRH) клетках в паравентрикулярном ядре (PVN) гипоталамуса, и может косвенно активировать нейроны CRF в PVN посредством ингибирования локального ГАМК-эргического тонуса [12, 16].

Ряд исследований демонстрируют взаимодействие системы грелина с различными нейротрансмиттерами и их рецепторами, включая моноамины, нейропептиды и эндоканнабиноиды [17, 18].

Одним из возможных механизмов влияния грелиновой системы на поведение, ассоциированное с когнитивными нарушениями, является ее модулирующее воздействие на структуры лимбической системы. Эти эффекты могут быть обусловлены как прямой активацией рецепторов Ghsr в ряде лимбических областей, включая гиппокамп и миндалину, так и опосредованным влиянием через активацию Ghsr в нейротрансмиттерных системах,

проецирующихся на указанные структуры [19–21].

В ряде исследований также изучалось влияние лигандов Ghnr на формирование страха и его угасание. Мишенью действия грелина при стрессе, по-видимому, служит система расширенной миндалины, которая включает центральную миндалину CeA, BNST, безымянную субстанцию и оболочку rFC, являясь экстрагипоталамической системой CRH [7].

Структуры расширенной миндалины получают входы из дофаминергических нейронов вентральной области покрышки и составляют основную функциональную систему для реализации эмоционально-мотивационных эффектов различных наркотиков [6]. Блокада CRH в центральном ядре миндалины, ядре ложа конечной полоски и прилежащем ядре устраняет или значительно снижает активирующие эффекты аддитивных средств. Полученные данные открывают перспективу поиска агентов с антагонистической активностью в отношении CRF для коррекции различных форм наркомании [12]. Структуры расширенной миндалины, по-видимому, важны для реализации механизмов подкрепления. Показано, что центральное ядро миндалины и ядро ложа конечной полоски оказывают регулирующее влияние на гипоталамус [9].

Harmatz и соавт. показали, что введение агониста Ghnr MK0677 системно или непосредственно в базолатеральную миндалину примерно во время формирования страха снижало контекстуальную и вызванную страхом силу памяти у крыс без стресса, в то время как антагонист GHSR D-Lys3 увеличивал его. Также ими были получены данные о том, что повышенный вызванный страх у крыс, подвергающихся хроническому стрессу, был ассоциирован со снижением связывания флюоресцентно меченного грелина в базолатеральной миндалине, которую они определили как центральную резистентность к грелину. Таким образом, авторы выдвинули гипотезу, что вызванное стрессом повышение уровня метаболитов грелина и длительная активация Ghnr могут привести к нарушению передачи сигналов Ghnr в мозге посредством изменения экспрессии Ghnr [11].

У крыс, которые подвергались хроническому стрессу иммобилизации, вызванное стрессом увеличение вызванного страха было отменено, когда антагонист Ghnr D-Lys3-GHRP-6 вводили ежедневно перед воздействием стресса [1].

Таким образом, передача сигналов грелина, например, через катехоламинергические нейроны, может служить важным связующим звеном между хроническим стрессом и химическим вознаграждением.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По всей видимости, в ходе эволюции связь между стрессом, грелином и пищевым поведением обеспечила важное преимущество в выживании. Однако в современном обществе активация нейронов, связанных с грелином, может вносить существенный вклад в измененное, сложное пищевое поведение и развитие избыточного веса и ожирения у людей, подверженных хроническому психосоциальному стрессу.

Представленные данные свидетельствуют о том, что хронический стресс в раннем онтогенезе в виде депривации от матери вызывает изменение экспрессии гена *Ghr1a*. Наблюдаемые изменения экспрессии мРНК-рецептора грелина влияют преимущественно на экстрагипоталамический уровень регуляции грелина в головном мозге исследуемых животных.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Эксперименты с животными проводились в соответствии с международными правилами (Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза от 22 сентября 2010 года по охране животных, используемых в научных целях).

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Experiments with animals were carried out in accordance with international rules (Directive 2010/63/ EU of the European Parliament and of the Council of the European Union of September 22, 2010 on the protection of animals used for scientific purposes)

ЛИТЕРАТУРА

1. Catani C., Jacob N., Schauer E. et al. Family violence, war, and natural disasters: A study of the effect of extreme stress on children's mental health in Sri Lanka. *BMC Psychiatry*. 2008;8(33):1–10.
2. Lang A.J., Aarons G.A., Gearity J. et al. Direct and Indirect Links Between Childhood Maltreatment, Posttraumatic Stress Disorder, and Women's Health. *Behavioral Medicine*. 2008;33:125–136.
3. Fenoglio K.A., Brunson K.L., Baram T.Z. Hippocampal neuroplasticity induced by early-life stress: functional and molecular aspects. *Front. Neuroendocrinol*. 2006; 27:180–192.
4. Бычков Е.Р., Карпова И.В., Цикунов С.Г. и др. Действие острого психического стресса на обмен моноаминов в мезокортикальной и нигростриатной системах головного мозга крыс. *Педиатр*. 2021; 12(6):35–42.
5. Cabral A., Portiansky E., Sanchez-Jaramillo E., Zigman J.M., Perello M. Ghrelin activates hypophysiotropic corticotropin-releasing factor neurons independently of the arcuate nucleus. *Psychoneuroendocrinology*. 2016;67:27–39. DOI: 10.1016/j.psneuen.2016.01.027.
6. Деданишвили Н. С., Пюрвеев С.С., Помигалова А.М. Материнская депривация изменяет экспрессию гена рецептора грелина *Ghslr1a* в миндалевидном теле у самцов крыс. Актуальные проблемы биомедицины — 2023: материалы XXIX всероссийской конференции молодых учёных с международным участием. 2023:62–64.
7. Пюрвеев С.С., Брус Т.В., Деданишвили Н.С., Кравцова А.А., Балашов Л.Д., Некрасов М.С. Исследование поведенческой активности у взрослых крыс, подвергшихся стрессовому воздействию в раннем постнатальном периоде. *Forcipe*. 2022;5(S2): 433–434.
8. Лебедев А.А., Москалев А.Р., Абросимов М.Е. и др. Действие антагониста нейропептида Y BMS193885 на переживание и эмоциональные реакции, вызванные социальной изоляцией у крыс. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2021;19(2):189–202.
9. Deschaine S.L., Farokhnia M., Gregory-Flores A., Zallar L.J., You Z.B., Sun H., Harvey D.M., Marchette R.C.N., Tunstall B.J., Mani B.K., Moose J.E., Lee M.R., Gardner E., Akhlaghi F., Roberto M., Hougland J.L., Zigman J.M., Koob G.F., Vendruscolo L.F., Leggio L. A closer look at alcohol-induced changes in the ghrelin system: novel insights from preclinical and clinical data. *Addiction biology*. 2022;27(1):e13033. DOI: 10.1111/adb.13033.
10. Deschaine S.L., Leggio L. From “Hunger Hormone” to “It’s Complicated”: Ghrelin Beyond Feeding Control. *Physiology (Bethesda, Md.)*. 2022;37(1):5–15. DOI: 10.1152/physiol.00024.2021.
11. Heiman M.L., Greenway F.L. A healthy gastrointestinal microbiome is dependent on dietary diversity. *Mol. Metab*. 2016;5:317–320. DOI: 10.1016/j.molmet.2016.02.005.
12. Jensen M., Ratner C., Rudenko O., Christiansen S.H., Skov L.J., Hundahl C. et al. Anxiolytic-like effects of increased ghrelin receptor signaling in the amygdala. *Int. J. Neuropsychopharmacol*. 2016;19:pyv123. DOI: 10.1093/ijnp/pyv123.
13. Пюрвеев С.С., Лебедев А.А., Сексте Э.А. Бычков Е.Р., Деданишвили Н.С., Тагиров Н.С., Шабанов П.Д. Повышение экспрессии мРНК рецептора Грелина в структурах головного мозга детенышей крыс на модели отделения от матери и социальной изоляции. *Педиатр*. 2023;14(2):49–58. DOI: 10.17816/PED14249-58.
14. Hedegaard M.A., Holst B. The complex signaling pathways of the ghrelin receptor. *Endocrinology*. 2020;161:bqaa020.
15. Прохорычева А.А., Будько А.И., Игнатова О.М., Вечерская Ю.И., Фокин С.А., Пахомова М.А., Васильев А.Г., Трашков А.П. Модели черепно-мозговой травмы: современные подходы, классификация и перспективы исследования. *Педиатр*. 2024;15(6):49–61. DOI: 10.17816/PED15649-61.
16. Edwards A., Abizaid A. Driving the need to feed: insight into the collaborative interaction between ghrelin and endocannabinoid systems in modulating brain reward systems. *Neurosci. Biobehav. Rev*. 2016;66:33–53. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2016.03.032.
17. Шабанов П.Д., Виноградов П.М., Лебедев А.А. и др. Грелиновая система мозга участвует в контроле эмоционально-исследовательского поведения и двигательной активности крыс, выращенных в условиях стресса социальной изоляции. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2017;15(4):38–45.
18. Dos-Santos R.C., Grover H.M., Reis L.C., Ferguson A.V., Mecawi A.S. Electrophysiological effects of ghrelin in the hypothalamic paraventricular nucleus neurons. *Front. Cell. Neurosci*. 2018;12:275. DOI: 10.3389/fncel.2018.00275.
19. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Мещеров Ш.К. Дофамин и подкрепляющие системы мозга. М.-СПб.: Лань; 2002.

20. Кaгaн В.Е. Аутизм у детей. Л.: Медицина; 1981. EDN: VOVKXZ.
21. Шaбaлoв Н.П., Ивaнoв Д.О., Цыбулькин Э.К. и др. Неонатология. Том 2. М.: МЕДпресс-информ; 2004. EDN: QLGBMN.

REFERENCES

1. Catani C., Jacob N., Schauer E. et al. Family violence, war, and natural disasters: A study of the effect of extreme stress on children's mental health in Sri Lanka. *BMC Psychiatry*. 2008;8(33):1–10.
2. Lang A.J., Aarons G.A., Gearity J. et al. Direct and Indirect Links Between Childhood Maltreatment, Post-traumatic Stress Disorder, and Women's Health. *Behavioral Medicine*. 2008;33:125–136.
3. Fenoglio K.A., Brunson K.L., Baram T.Z. Hippocampal neuroplasticity induced by early-life stress: functional and molecular aspects. *Front. Neuroendocrinol*. 2006;27:180–192.
4. By'chkov E.R., Karpova I.V., Cikunov S.G. The effect of acute mental stress on the exchange of monoamines in the mesocortical and nigrostriatal systems of the rat brain. *Pediatr*. 2021;12(6):35–42. (In Russian).
5. Cabral A., Portiansky E., Sanchez-Jaramillo E., Zigman J. M., Perello M. Ghrelin activates hypophysiotropic corticotropin-releasing factor neurons independently of the arcuate nucleus. *Psychoneuroendocrinology*. 2016;67:27–39. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2016.01.027.
6. Dedanishvili N.S., Pyurveev S.S., Pomigalova A.M. Maternal deprivation alters ghrelin receptor Ghrla gene expression in the amygdala in male rats. *Aktual'nye problemy biomeditsiny — 2023: materialy XXIX vserossiyskoy konferentsii molodykh uchenykh s mezhdunarodnym uchastiem*. 2023:62–64. (In Russian).
7. Pyurveev S.S., Brus T.V., Dedanishvili N.S., Kravtsova A.A., Balashov L.D., Nekrasov M.S. A study of behavioral activity in adult rats exposed to stress in the early postnatal period. *Forcipe*. 2022;5(S2):433–434. (In Russian).
8. Lebedev A.A., Moskalev A.R., Abrosimov M.E. Effect of neuropeptide y antagonist bms193885 on overeating and emotional responses induced by social isolation in rats. *Obzory` po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii*. 2021;19(2):189–202. (In Russian).
9. Deschaine S.L., Farokhnia M., Gregory-Flores A., Zallar L.J., You Z.B., Sun H., Harvey D.M., Marchette R.C.N., Tunstall B.J., Mani B.K., Moose J.E., Lee M.R., Gardner E., Akhlaghi F., Roberto M., Hougland J.L., Zigman J.M., Koob G.F., Vendruscolo L.F., Leggio L. A closer look at alcohol-induced changes in the ghrelin system: novel insights from preclinical and clinical data. *Addiction biology*. 2022;27(1):e13033. DOI: 10.1111/adb.13033.
10. Deschaine S.L., Leggio L. From “Hunger Hormone” to “It's Complicated”: Ghrelin Beyond Feeding Control. *Physiology (Bethesda, Md.)*. 2022;37(1):5–15. DOI: 10.1152/physiol.00024.2021.
11. Heiman M.L., Greenway F L. A healthy gastrointestinal microbiome is dependent on dietary diversity. *Mol. Metab*. 2016;5:317–320. DOI: 10.1016/j.molmet.2016.02.005.
12. Jensen M., Ratner C., Rudenko O., Christiansen S.H., Skov L.J., Hundahl C. et al. Anxiolytic-like effects of increased ghrelin receptor signaling in the amygdala. *Int. J. Neuropsychopharmacol*. 2016;19:pyv123. DOI: 10.1093/ijnp/pyv123.
13. Pyurveev S.S., Lebedev A.A., Sexte E.A., Bychkov E.R., Dedanishvili N.S., Tagirov N.S., Shabanov P.D. Increased mRNA grelin receptor expression in rat cubs brain structures in models of separation from mother and social isolation. *Pediatr*. 2023;14(2):49–58. (In Russian). DOI: 10.17816/PED14249-58.
14. Hedegaard M.A., Holst B. The complex signaling pathways of the ghrelin receptor. *Endocrinology*. 2020;161:bqaa020.
15. Prohorycheva A.A., Bud'ko A.I., Ignatova O.M., Vecherskaya Yu.I., Fokin S.A., Pahomova M.A., Vasil'ev A.G., Trashkov A.P. Models of traumatic brain injury: modern approaches, classification and research prospects. *Pediatr*. 2024;15(6):49–61. (In Russian). DOI: 10.17816/PED15649-61.
16. Edwards A., Abizaid A. Driving the need to feed: insight into the collaborative interaction between ghrelin and endocannabinoid systems in modulating brain reward systems. *Neurosci. Biobehav. Rev*. 2016;66:33–53. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2016.03.032.
17. Shabanov P.D., Vinogradov P.M., Lebedev A.A. The new brain system is involved in the control of emotional research behavior and motor activity of rats raised under stress of social isolation. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii*. 2017;15(4):38–45. (In Russian).
18. Dos-Santos R.C., Grover H.M., Reis L.C., Ferguson A.V., Mecawi A.S. Electrophysiological effects of ghrelin in the hypothalamic paraventricular nucleus neurons. *Front. Cell. Neurosci*. 2018;12:275. DOI: 10.3389/fncel.2018.00275.
19. Shabanov P.D., Lebedev A.A., Meshherov Sh.K. Dopamine and brain reinforcement systems. *Saint Petersburg: Lan`*; 2002. (In Russian).
20. Kagan V.E. Autism in children. *Leningrad: Medicina*; 1981. (In Russian). EDN: VOVKXZ.
21. Shabalov N.P., Ivanov D.O., Cybul'kin E.K. i dr. Neonatology. Tom 2. Moscow: MEDpress-inform; 2004. (In Russian). EDN: QLGBMN.

УДК 616.36-003.826-036.12+616.894-053.8+616.892.32+616.379-008.64

БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА И НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ: ПАТОГЕНЕЗ КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ

© *Мирзонуриддин Мирзоолимович Алимов, Алексей Михайлович Филин,
Андрей Глебович Васильев, Татьяна Викторовна Брус*

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург,
ул. Литовская, д. 2

Контактная информация: Мирзонуриддин Мирзоолимович Алимов — студент 6-го курса.
E-mail: mirzonuriddin@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-6186-4353> SPIN: 7862-6436

Для цитирования: Алимов М.М., Филин А.М., Васильев А.Г., Брус Т.В. Болезнь Альцгеймера и неалкогольная
жировая болезнь печени: патогенез коморбидной патологии. *Forcipe*. 2025;8(1):19–30.

Поступила: 22.01.2025

Одобрена: 24.02.2025

Принята к печати: 23.04.2025

РЕЗЮМЕ. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) — патологическое состояние печени, сопровождающееся излишним накоплением жировой ткани. Данная патология является самой распространенной причиной хронических заболеваний печени. Такой рост заболевания обусловлен пандемией ожирения и сахарного диабета 2-го типа. Интерес к изучению болезни вызван большим количеством неблагоприятных исходов в виде фиброза и цирроза печени, гепатоцеллюлярного рака, а также увеличивающейся нагрузкой на мировую систему здравоохранения. Особое внимание необходимо уделить глобальным исследованиям, свидетельствующим о том, что данное патологическое состояние печени влияет на здоровье мозга, в том числе способствует развитию нейродегенеративных заболеваний, в частности болезни Альцгеймера (БА). Это наиболее распространенная форма деменции, относящаяся к мультифакториальным дегенеративным заболеваниям головного мозга. Особое внимание привлекает растущая численность пациентов с БА, количество которых к 2050 году, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), достигнет 160 млн человек. Однако взаимосвязь БА и НАЖБП до конца не исследована. В этом обзоре мы приводим обоснования механизмов развития БА при НАЖБП, способствующих образованию амилоидных бляшек и нейрофибриллярных клубков как морфологических признаков нейродегенерации, а также потенциальные профилактические меры для предотвращения развития деменции.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: неалкогольная жировая болезнь печени, болезнь Альцгеймера, деменция, системное воспаление, инсулинорезистентность

ALZHEIMER'S DISEASE AND NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE: PATHOGENESIS OF COMORBID PATHOLOGY

© *Mirzonuriddin M. Alimov, Alexey M. Filin, Andrey G. Vasiliev, Tatiana V. Brus*

Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2 Lithuania, Saint Petersburg 194100 Russian Federation

Contact information: Mirzonuriddin M. Alimov — 6th year student. E-mail: mirzonuriddin@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-6186-4353> SPIN: 7862-6436

For citation: Alimov MM, Filin AM, Vasiliev AG, Brus TV. Alzheimer's disease and nonalcoholic fatty liver disease: pathogenesis of comorbid pathology. *Forcipe*. 2025;8(1):19–30.

Received: 22.01.2025

Revised: 24.02.2025

Accepted: 23.04.2025

ABSTRACT. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a pathological condition of the liver accompanied by excessive accumulation of adipose tissue. This pathology is the most common cause of chronic liver disease. This increase in the disease is due to the pandemic of obesity and type 2 diabetes mellitus in the world. The interest in the disease is due to the high number of adverse outcomes in the form of liver fibrosis and cirrhosis, hepatocellular cancer, and the increasing burden on the health care system in the country. Special attention must be paid to global research indicating that this pathologic liver condition affects brain health, including contributing to the development of neurodegenerative diseases, particularly Alzheimer's disease (AD). This is the most common form of dementia, referring to multifactorial degenerative brain diseases. The growing number of patients with AD, the number of which will reach 160 million by 2050 according to the World Health Organization (WHO), is of increased interest. However, the relationship between AD and NAFLD has not been fully investigated. In this review, we provide a rationale for the mechanisms of AD in NAFLD, contributing to the formation of amyloid plaques and neurofibrillary bundles as morphologic signs of neurodegeneration, and potential preventive measures to avoid the development of dementia.

KEYWORDS: nonalcoholic fatty liver disease, Alzheimer's disease, dementia, systemic inflammation, insulin resistance

ВВЕДЕНИЕ

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) — прогрессирующее хроническое заболевание, характеризующееся избыточным накоплением липидов в более 5% гепатоцитов при отсутствии чрезмерного употребления алкоголя [1]. Степень тяжести патологии варьирует от жировой дистрофии печени до неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), фиброза и цирроза печени. Развитию НАЖБП способствуют различные факторы: образ жизни, пищевые привычки, генетические особенности организма, сопровождающиеся чрезмерным поглощением жирных кислот печенью или несбалансированным синтезом липидов. Формированию данной патологии способствуют также системные поражения организма: сахарный диабет 2-го типа (СД 2), сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), хроническая болезнь почек (ХБП) и др. [2, 3].

Глобальная распространенность НАЖБП составляла 25% в 2016 году, однако, согласно исследованию, проведенному в 2023 году, заболеванием страдает примерно 30% населения земного шара, и это значение продолжает увеличиваться [4, 5].

В свою очередь, указанная дисфункция печени влияет на развитие множества патологических состояний в организме человека, в том

числе и на здоровье мозга, а именно, на когнитивную дисфункцию, связанную с болезнью Альцгеймера (БА). БА — нейродегенеративное заболевание с прогрессированием расстройств памяти и высших мозговых функций, приводящих к деменции. Ключевыми патоморфологическими проявлениями при БА являются амилоидные бляшки и гиперфосфорилированные тау-белки, образующиеся в головном мозге [6]. Параллельно растущее количество пациентов с болезнью Альцгеймера предполагает, что НАЖБП может быть связана с когнитивными нарушениями, и более глубокое изучение оси печень–мозг позволит получить большее представление о влиянии системных метаболических факторов на здоровье мозга. Основными патофизиологическими механизмами, способствующими развитию метаболического поражения печени, являются инсулинорезистентность, гиперлипидемия, эндотелиальная и митохондриальная дисфункция, системное воспаление и др. Однако эти процессы могут способствовать не только поражению печени, но и возникновению патоморфологических изменений в головном мозге, характерных для БА [7].

Данный литературный обзор направлен на описание патофизиологических механизмов развития БА у пациентов с НАЖБП и возможных путей профилактики поражения мозга при метаболическом заболевании печени.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проанализировать общие патогенетические механизмы развития коморбидной патологии — БА и НАЖБП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для проведения систематического обзора современных данных был осуществлен поиск литературы за последние 20 лет в электронных базах данных PubMed, Scopus, Scholar.google, Embase, eLIBRARY и CyberLeninka. В ходе поиска использованы ключевые слова «болезнь Альцгеймера», «неалкогольная жировая болезнь печени», «инсулинорезистентность», «системное воспаление», «ось кишечник-печень-мозг».

ЭТИОЛОГИЯ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ И БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Неалкогольная жировая болезнь печени — полиэтиологичное заболевание, развивающееся вследствие действия на печень различных факторов — диеты с высоким содержанием жиров, дисфункции в оси кишечник–печень, липотоксичности, недостатка сна и малоподвижного образа жизни. Последние исследования сообщают о том, что НАЖБП — печеночное проявление метаболического синдрома, так как развитию данной патологии способствуют некоторые ее компоненты — артериальная гипертензия, дислипидемия, нарушение метаболизма глюкозы с инсулинорезистентностью [3, 6]. Необходимо подчеркнуть, что у детей выявлены пренатальные факторы, предрасполагающие к заболеванию, а именно: повышенный индекс массы тела, метаболический синдром и гестационный сахарный диабет матери, низкая масса тела ребенка при рождении [8].

Неалкогольная жировая болезнь печени сопровождается нарушением энергетического обмена, гликолиза, глюконеогенеза и липогенеза, что, в конечном итоге, приводит к системным метаболическим нарушениям — повышенной концентрации свободных жирных кислот, метаболитов цикла мочевого кислоты, инсулинорезистентности. Данные патологические состояния, в свою очередь, влияют на работу мозга, способствуя развитию патологических изменений в структурах нервной ткани — нейродегенерации, нейровоспалению, оксидативному стрессу, накоплению

гиперфосфорилированного тау-белка и амилоидных бляшек, дисфункции синаптической передачи и, как следствие, БА [6, 7].

БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА В ПАТОГЕНЕЗЕ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

В патогенезе БА при НАЖБП играет роль множество факторов, приводящих к накоплению патоморфологических признаков нейродегенеративного поражения головного мозга. Основными из них являются инсулинорезистентность, повышенный уровень жирных кислот в организме, системное воспаление, нарушения в оси кишечник–печень–мозг, митохондриальная дисфункция и некоторые другие.

Инсулинорезистентность

Инсулин — пептидный гормон, вырабатываемый из предшественника проинсулина островковыми бета-клетками поджелудочной железы. Он участвует в энергетическом обмене, регулируя поглощение глюкозы в печени, жировых отложениях, мышцах и мозге путем связывания с инсулиновыми рецепторами (IR). Установлено, что IR обнаружены в различных областях мозга — гиппокампе, гипоталамусе, обонятельной луковице, полосатом теле и мозжечке. Большое количество этих рецепторов предполагает значимую роль инсулина в головном мозге [9]. Данный гормон может попадать в мозг как из периферических тканей, так и синтезироваться клетками центральной нервной системы (ЦНС). Проникая в головной мозг, инсулин активирует IR, который, в свою очередь, фосфорилирует белок-субстрат рецептора инсулина (IRS). Активированные белки IRS воздействуют на фосфоинозитол-3 киназу (PI3K). PI3K, в свою очередь, инициирует действие АКТ (протеин-киназы B). Мишенями АКТ являются гликогенсинтазокиназа 3 (GSK3 β).

Посредством активации данных механизмов инсулин реализует нейротрофический, нейромодуляторный и нейропротективный эффекты — способствует росту нейронов, регулирует синаптическую пластичность, защищает от нейровоспаления и снижает амилоидогенез [10]. Инсулинорезистентность, определяемая у большинства пациентов с НАЖБП и являющаяся одной из основополагающих патофизиологических механизмов развития данной патологии, возникает из-за неэффективного связывания инсулина с IR, сниженной

экскреции IR или нарушения передачи сигналов инсулина. В случае резистентности к инсулину GSK3 β остается дефосфорилированной и конститутивно активной, что приводит к гиперфосфорилированию тау-белка, т.е. образованию одного из патоморфологических признаков БА [11].

Повышенный уровень жирных кислот

Ожирение, вызванное повышенным употреблением высококалорийной пищи, приводит к накоплению липидов в печени, что, в свою очередь, вызывает различные поражения — НАЖБП и НАСГ [12]. На данный момент известно, что двумя липидами, способствующими нейровоспалению, являются церамид и пальмитат — основные липидные компоненты головного мозга, играющие важную роль в метаболизме нейронов [13].

Точный механизм транспортировки церамидов в головной мозг еще неизвестен, однако установлено, что при высокожировой диете в мозге наблюдается повышение их количества (это подтверждается увеличением экспрессии церамидсинтазы), что сопровождается повышенным уровнем перекисного окисления липидов, накоплением белка и снижением уровня холинацетилтрансферазы, отвечающей за нейротрансмиссию. Все эти процессы в конечном итоге приводят к нейродегенерации [14].

Пальмитат является наиболее распространенной насыщенной жирной кислотой в организме человека. Его повышенные уровни обнаружены в спинномозговой жидкости у людей с ожирением, что подтверждает его проникновение из жировой ткани в ЦНС. В экспериментальной работе инъекция пальмитиновой кислоты в гиппокамп мыши приводила к стимуляции астроцитов и микроглиальной ткани, секреции фактора некроза опухоли альфа (TNF α), вследствие чего создавалось воспалительное микроокружение в мозге. Пальмитат подавляет также передачу сигналов инсулина в гиппокампе мыши с развитием инсулинорезистентности [15].

Кроме липидов, приводящих к нейродегенерации и нейровоспалению, опасным является повышение концентрации липидных транспортеров, одним из которых является липокалин-2. В практической работе было установлено, что при его повышении в печени увеличивается концентрация и в головном мозге. Установлено также, что данный транспортер, поступая в системный кровоток, разрушает целостность гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [16, 17]. В головном мозге ли-

покалин-2 связывается с рецептором 24p3R, что приводит к повышению концентрации белка box 1 группы высокой мобильности (HMGB1). HMGB1, в свою очередь, активирует toll-подобные рецепторы 4 (TLR4) и рецепторы конечных продуктов расширенного гликирования (RAGE). Синергизм HMGB1-TLR4 и HMGB1-RAGE приводит к иницированию различных сигнальных путей, участвующих в нейровоспалении, — сигнального пути ядерного фактора-каппа В (NF- κ B) и увеличению количества воспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6 и IL-18 в головном мозге [18].

Системное воспаление

Неалкогольная жировая болезнь печени — системное хроническое воспалительное заболевание, сопровождающееся повышенным синтезом провоспалительных медиаторов. Это подтверждается Фрамингенским исследованием сердца, проведенным в 2019 году, в ходе которого у пациентов с метаболической болезнью печени после коррекции факторов риска сердечно-сосудистой патологии наблюдались избыточные концентрации воспалительных маркеров — гиперчувствительного С-реактивного белка, IL-6, а также некоторых других [19]. Стоит отметить, что помимо высвобождения медиаторов воспаления вследствие повышенного уровня жирных кислот, инсулинорезистентности, при НАЖБП активируются клетки Купфера. Они становятся провоспалительными и секретируют цитокины — интерлейкины IL-1 β , -6 и TNF α . Также при НАЖБП гепатоциты секретируют гепатокины — белки, влияющие на метаболические процессы и способствующие эндотелиальной и сосудистой дисфункции посредством TLR-4 и TNF α [20].

TNF α активирует два основных воспалительных пути — JNK-AP-1 (N-концевая киназа-активатор белка-1 Jun) и транскрипционного ядерного фактора — NF- κ B с развитием хронического воспаления. Этот цитокин способствует также продукции активных форм кислорода и повышению проницаемости сосудов [21].

IL-6 в норме выполняет антиапоптотическую функцию и участвует в регенерации печени, но при НАЖБП происходит его гиперсекреция, что способствует восприимчивости печени к повреждениям и апоптозу. Необходимо подчеркнуть, что этот тип интерлейкинов, согласно недавним исследованиям, является медиатором фиброгенеза при гепатоцеллюлярной карциноме [22].

Поскольку НАЖБП сопровождается хроническим воспалительным процессом, то прогрессирование заболевания приводит к выделению все большего количества провоспалительных цитокинов, избыток которых трансмигрирует в головной мозг через ГЭБ. Проникшие в мозг клетки и цитокины активируют микроглию. Активированная микроглиальная ткань, в свою очередь, приводит к высвобождению провоспалительных цитокинов и хемокинов — IFN I, IL-1 β , IL-6, TNF α , — что является порочным кругом, то есть чем дольше длится НАЖБП, тем быстрее развивается БА. На нейронах находятся рецепторы зависимости под названием APP (amyloid precursor protein) — предшественник бета-амилоида. Провоспалительные медиаторы способствуют разрезанию APP на три части, одной из которых является бета-амилоид. Чрезмерное его накопление приводит к образованию амилоидных бляшек — одному из патоморфологических признаков БА [7, 23].

Ось кишечник–печень–мозг

Ось кишечник–печень–мозг — многогранная система взаимодействия, благодаря которой осуществляется регуляция гомеостаза между ЦНС, печенью и кишечником. Точные молекулярные механизмы, приводящие к БА при дисфункции этой оси, не до конца исследованы, однако известно, что НАЖБП сопровождается дисбалансом микробиоты кишечника, так как на состав микрофлоры могут влиять диета с высоким содержанием жиров, инсулинорезистентность и некоторые другие факторы [11, 24].

При дисбактериозе кишечника количество бактерий *Lactobacillus*, *Bacteroides* и *Bifidobacterium* уменьшается, что приводит к повреждению белков TJs (белки плотных соединений эпителиальных клеток кишечника) и повышению проницаемости кишечного барьера. Эти патологические процессы провоцируют избыточную продукцию токсичных соединений (аммиака, этанола, фенола), липополисахаридов и других эндотоксинов, которые стимулируют развитие системного и локального воспалительного ответа. Метаболическое поражение печени сопровождается недостатком ферментов для нейтрализации токсинов, вследствие чего они поступают из системного кровотока в головной мозг, вызывая дегенеративные поражения [7, 24].

Не менее важную роль играет прямое взаимодействие кишечника с мозгом — ось кишечник–мозг, которая связана тремя пу-

тями — иммунологическим, неврологическим и эндокринным. Около 80% иммунных клеток расположены в лимфоидных тканях толстой кишки, поэтому изменения в микробиоте приводят к высвобождению в кровоток цитокинов, способствующих нарушению ГЭБ и оказывающих непосредственное влияние на микроглию ЦНС [25]. Метаболиты (производные индола, серотонин, γ -аминомасляная кислота, вторичные желчные кислоты и короткоцепочечные жирные кислоты), выделяемые при дисбактериозе, могут контролировать выработку нейропептидов через эндотелиальные и энтероэндокринные клетки или напрямую высвобождать нейротрансмиттеры и нейромодуляторы, влияющие на функцию мозга. Кроме того, существует прямая связь между кишечником и ЦНС посредством симпатического и метасимпатического отдела вегетативной нервной системы и блуждающего нерва, которые воспринимают информацию из пищеварительного тракта и могут напрямую воздействовать на деятельность головного мозга [26].

Митохондриальная дисфункция

Митохондрии являются главной энергообразующей органеллой клетки, так как именно в них образуется аденозинтрифосфорная кислота (АТФ) посредством цикла лимонной кислоты и β -окисления жирных кислот. Эти органеллы также являются важным источником активных форм кислорода (АФК). АТФ образуется последовательно путем переноса электронов с помощью электрон-транспортной сети (ЭТС). Однако небольшая часть электронов просачивается из ЭТС и вступает в реакцию с кислородом с образованием супероксидных радикалов, которые в дальнейшем превращаются в перекись водорода. Данная АФК, в свою очередь, может вступать в реакцию Фентона с образованием гидроксильных радикалов — опасных, высокореактивных молекул, разрушающих мембраны, белки, ферменты и ДНК с последующей гибелью клетки. Но в митохондриях хорошо развит механизм антиоксидантной защиты благодаря супероксиддисмутазе, превращающей супероксидные радикалы в перекись водорода, которая посредством воздействия глутатионпероксидазы трансформируется в воду [27]. Показано, что при НАЖБП увеличивается проницаемость митохондриальной мембраны, снижаются мембранный потенциал органеллы, синтез АТФ, а также эффективность окислительного фосфорилирования и окисления жирных

кислот [28]. Таким образом, митохондриальная дисфункция приводит к избыточному образованию АФК и повреждению клеток, то есть возникновению окислительного стресса. АФК, воздействуя на митохондрии, приводят к образованию TNF α , который способствует набуханию митохондрий со снижением плотности их матрикса и потерей перегородок. Необходимо также подчеркнуть, что АФК запускают реакции перекисного окисления липидов (ПОЛ) и продукцию других провоспалительных цитокинов — IL-6, -8. Данный процесс приводит к некрозу гепатоцитов и создает воспалительное окружение в печеночных дольках. Кроме того, цитокины способствуют активации клеток Ито в печени, что сопровождается избыточной продукцией компонентов соединительной ткани с развитием фиброза [29].

Дисфункция митохондрий и окислительный стресс за счет повышенной генерации АФК, вызванной НАЖБП, являются одними из ключевых механизмов развития БА. Помимо поврежденной печени, еще одним источником, генерирующим большое количество АФК, является поврежденная микроглия, которая за счет фермента NADPH-оксидазы синтезирует супероксид-радикал — один из сильнейших окислителей. У пациентов с БА обнаруживается также снижение активности комплекса IV дыхательной цепи митохондрий, что приводит к повышенному образованию АФК и нарушению энергетического метаболизма. Интересно, что такие же изменения наблюдаются в фибробластах и тромбоцитах пациентов с БА [30, 31].

Известно, что бета-амилоид — один из ключевых патоморфологических признаков БА — может накапливаться в митохондриях и других органеллах клетки. Данный белок нарушает работу митохондрий: проникая в их матрикс, он блокирует цепочку переноса электронов в ЭТС, тем самым увеличивая продукцию АФК и приводя к еще большей дисфункции этих органелл, запуская порочный круг. Дальнейшее нарушение внутриклеточного гомеостаза обуславливает гиперфосфорилирование тау-белка, нарушение синаптической передачи и гибель нейронов [32].

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ

Таким образом, мы показали возможные пути патогенеза развития БА при НАЖБП, то есть данная патология печени влияет на когнитивные функции, поэтому после ее диагнос-

тического подтверждения необходимо рассмотреть возможность проведения пациентам «когнитивного скрининга».

Индекс когнитивных изменений (cognitive change index, CCI) — это метод, используемый для оценки восприятия когнитивного снижения памяти и исполнительных функций [33].

Опросник из восьми пунктов для дифференциации старения и деменции (AD8) — исследование, позволяющее вследствие снижения когнитивных функций оценить изменения в памяти, навыках решения проблем, ориентации и повседневном функционировании [34].

Монреальский когнитивный тест (MoCA) — нейropsychологический тест для выявления ранних когнитивных нарушений, который оценивает исполнительные функции, зрительно-пространственные способности, кратковременную память, речь, внимание, концентрацию, рабочую память, а также временную и пространственную ориентацию [35].

Для оценки легких когнитивных нарушений было также разработано приложение для смартфонов на основе теста Струпа — EncenhalApp Strop Test (EncApp_ST), которое оценивает психомоторную скорость и когнитивную гибкость, измеряя время, необходимое для правильной идентификации символов и печатных слов разных цветов. Тест состоит из двух компонентов: состояние «OFF» (выключено) и «ON» (включено). В более легком состоянии «OFF» пациент должен как можно быстрее выбрать цвет, которым написан символ, в нижней части экрана. Состояние «ON» — более сложное, так как слово «СИНИЙ» может отображаться красным цветом, и пациент должен выбрать в нижней части экрана цвет, которым написано слово, а не саму характеристику слова [36].

Тест Рея на слухоречевую память (Rey auditory verbal learning test, RAVLT) — это классический нейropsychологический тест, позволяющий оценивать различные аспекты слухоречевой памяти (кривую запоминания, удержание в памяти после интерференции, отсроченную память и др.) [37].

ВОЗМОЖНЫЕ ПУТИ ПРОФИЛАКТИКИ РАЗВИТИЯ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА ПРИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Церамид и пальмитат, полученные с пищей, оказывают нейровоспалительные эффекты, однако есть и нейропротекторные липиды с

противовоспалительным действием на мозг. Так, несколько исследований продемонстрировали, что повышение концентрации эпоксиэйкозатриеновых кислот путем ингибирования их распада растворимой эпоксидгидролазой эффективно в смягчении нейровоспаления. Повышение концентрации этих кислот приводит к их проникновению через ГЭБ, а в дальнейшем — к уменьшению микроглиального и астроцитарного глиоза, что свидетельствует о снижении нейровоспаления и накопления амилоидных бляшек. Доказано также, что ω -3 жирные кислоты (в частности, докозагексаеновая кислота) снижают выработку провоспалительных цитокинов IL-1 β и TNF и уменьшают резистентность гиппокампа к инсулину [14, 38–40].

Важной составляющей профилактики БА при НАЖБП является диетотерапия. Согласно данным В.Л. Tan, М.Е. Norhaizan, диета с высоким содержанием жирных кислот усиливает накопление бета-амилоида и окислительный стресс, а благотворное влияние средиземноморской диеты обусловлено ее воздействием на микробиоту кишечника и противовоспалительными свойствами. Стоит также отметить, что несбалансированное питание способствует дисбиозу кишечника и, соответственно, дисфункции оси кишечник–печень–мозг. Немаловажную роль играет и добавление пробиотиков в рацион — *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Bacillus* и *Enterococcus* [26, 39, 41]. Так, L. Bonfili и соавт. продемонстрировали, что длительное применение добавок пробиотического препарата, содержащего *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, снижает гидролиз белков нейронов и агрегацию бета-амилоида, ослабляет снижение когнитивных способностей и повреждение мозга у мышей [42–44].

Значимую роль при лечении коморбидной патологии должны играть антиоксиданты, так как в ходе ряда исследований была выявлена сниженная экспрессия витаминов в сыворотке крови пациентов с НАЖБП. Добавление их в рацион является жизненно необходимым, поскольку они уменьшают не только окислительный стресс, но и накопление жира. Самыми важными антиоксидантами при данной патологии являются витамины С, Е, А, D, В₃, В₉, В₁₂ и коэнзим Q [44, 45].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Неалкогольную жировую болезнь печени ранее ассоциировали только с поражением печени вследствие различных причин, не связан-

ных с алкоголем. Однако в последнее время появились новые данные, свидетельствующие о том, что эта патология печени является печеночным проявлением метаболического синдрома, развивающимся вследствие ожирения, инсулинорезистентности, дисфункции в оси кишечник–печень и др. Также благодаря прогрессу молекулярных методов исследования стало известно, что НАЖБП, в свою очередь, приводит ко многим осложнениям, в том числе влияет на здоровье мозга, приводя к нейровоспалению, нейродегенерации, накоплению бета-амилоидных бляшек и гиперфосфорилированных нейрофибриллярных клубков. Эти процессы в конечном итоге обуславливают развитие и прогрессирование БА. Тем не менее еще не до конца изучены некоторые патологические звенья БА при НАЖБП. Позднее выявление такого грозного нейродегенеративного осложнения будет приводить к необратимым изменениям в головном мозге. В связи с увеличением количества пациентов с коморбидной патологией НАЖБП и БА, требуется проведение дальнейших исследований с углубленным изучением различных патогенетических механизмов, поиск новых маркеров и значимых высокоинформативных неинвазивных методов ранней диагностики, а также определение различных фармакологических мишеней для заблаговременного выявления и лечения не только НАЖБП, но и БА.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

ЛИТЕРАТУРА

- Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С. и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российской ассоциации эндокринологов, Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Национального общества профилактической кардиологии по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022;32(4):104–140. DOI: 10.22416/1382-4376-2022-32-4-104-140.
- Брус Т.В. и др. Морфологические изменения печени при жировой дистрофии различной этиологии. Российские биомедицинские исследования. 2021;6(3):21–26.
- Gerber Y., VanWagner L.B., Yaffe K. et al. Non-alcoholic fatty liver disease and cognitive function in middle-aged adults: the CARDIA study. BMC Gastroenterol. 2021;21:96. DOI: 10.1186/s12876-021-01681-0.
- Younossi Z.M., Koenig A.B., Abdelatif D., Fazel Y., Henry L., Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. Hepatology. 2016;64(1):73–84. DOI: 10.1002/hep.28431.
- Younossi Z.M., Golabi P., Paik J.M., Henry A., Van Dongen C., Henry L. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. Hepatology. 2023;77(4):1335–1347. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000004.
- Боголепова А.Н., Васенина Е.Е., Гомзякова Н.А. и др. Клинические рекомендации «Когнитивные расстройства у пациентов пожилого и старческого возраста». Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2021;121(10-3):6–137.
- Cheon S.Y., Song J. Novel insights into non-alcoholic fatty liver disease and dementia: insulin resistance, hyperammonemia, gut dysbiosis, vascular impairment, and inflammation. Cell Biosci. 2022;12(1):99. DOI: 10.1186/s13578-022-00836-0.
- Brecelj J., Orel R. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Children. Medicina (Kaunas). 2021;57(7):719. DOI: 10.3390/medicina57070719.
- Патофизиология. Типовые патологические процессы и состояния. Учебник для студентов медицинских вузов. Под редакцией А.Г. Васильева, Т.Д. Власова, М.М. Галагудзы. СПб.: СПбГПМУ; 2023.
- Брус Т.В., Васильев А.Г., Трашков А.П. Основные биохимические маркеры при неалкогольной жировой болезни печени различной степени тяжести (экспериментальное исследование). Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2022;66(1):44–51. DOI: 10.25557/0031-2991.2022.01.44-51.
- Giuffrè M., Merli N., Pugliatti M., Moretti R. The Metabolic Impact of Nonalcoholic Fatty Liver Disease on Cognitive Dysfunction: A Comprehensive Clinical and Pathophysiological Review. Int J Mol Sci. 2024;25(6):3337. DOI: 10.3390/ijms25063337.
- Брус Т.В. Биомоделирование и фармакотерапия метаболически ассоциированной жировой болезни печени. Сборник проектов конкурса «Всероссийская научная школа “Медицина молодая”»: III научно-образовательный форум, Москва, 7 декабря 2023 года. М.: Международный фонд развития биомедицинских технологий им. В.П. Филатова; 2023:1382–1389.
- Asimakidou E., Saipuljumri E.N., Lo C.H., Zeng J. Role of metabolic dysfunction and inflammation along the liver-brain axis in animal models with obesity-induced neurodegeneration. Neural Regen Res. 2025;20(4):1069–1076. DOI: 10.4103/NRR.NRR-D-23-01770.
- Liu X., Jin Y., Cheng X., Song Q., Wang Y., He L., Chen T. The relevance between abnormally elevated serum ceramide and cognitive impairment in Alzheimer’s disease model mice and its mechanism. Psychopharmacology (Berl). 2024;241(3):525–542. DOI: 10.1007/s00213-024-06530-y.
- Melo H.M., Seixas da Silva GDS., Sant’Ana M.R., Teixeira CVL., Clarke J.R., Miya Coreixas V.S., de Melo B.C., Fortuna JTS., Forny-Germano L., Ledo J.H., Oliveira M.S., Figueiredo C.P., Pardossi-Piquard R., Checler F., Delgado-García J.M., Gruart A., Velloso L.A., Balthazar MLF., Cintra D.E., Ferreira S.T., De Felice F.G. Palmitate Is Increased in the Cerebrospinal Fluid of Humans with Obesity and Induces Memory Impairment in Mice via Pro-inflammatory TNF- α . Cell Rep. 2020;30(7):2180–2194.e8. DOI: 10.1016/j.celrep.2020.01.072.
- Tan Q., Zhang C., Rao X., Wan W., Lin W., Huang S., Ying J., Lin Y., Hua F. The interaction of lipocalin-2 and astrocytes in neuroinflammation: mechanisms and therapeutic application. Front Immunol. 2024;15:1358719. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1358719.
- Afridi R., Kim J.H., Bhusal A., Lee W.H., Suk K. Lipocalin-2 as a mediator of neuroimmune communication. J Leukoc Biol. 2024;116(2):357–368. DOI: 10.1093/jleuko/qiad157.
- Zhao R.Y., Wei P.J., Sun X., Zhang D.H., He Q.Y., Liu J., Chang J.L., Yang Y., Guo Z.N. Role of lipocalin 2 in stroke. Neurobiol Dis. 2023;179:106044. DOI: 10.1016/j.nbd.2023.106044.

19. Fricker Z.P., Pedley A., Massaro J.M., Vasan R.S., Hoffmann U., Benjamin E.J., Long M.T. Liver Fat Is Associated With Markers of Inflammation and Oxidative Stress in Analysis of Data From the Framingham Heart Study. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2019;17:1157–1164.e4. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.11.037.
20. Hong T., Chen Y., Li X., Lu Y. The Role and Mechanism of Oxidative Stress and Nuclear Receptors in the Development of NAFLD. *Oxid Med Cell Longev.* 2021;2021:6889533. DOI: 10.1155/2021/6889533.
21. Potoupni V., Georgiadou M., Chatzigriva E. et al. Circulating tumor necrosis factor- α levels in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and a meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2021;36(11):3002–3014. DOI: 10.1111/jgh.15631.
22. Dwi Astarini F., Ratnasari N., Wasityastuti W. Update on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease-Associated Single Nucleotide Polymorphisms and Their Involvement in Liver Steatosis, Inflammation, and Fibrosis: A Narrative Review. *Iran Biomed J.* 2022;26(4):252–68. DOI: 10.52547/ibj.3647.
23. Thakur S., Dhapola R., Sarma P., Medhi B., Reddy D.H. Neuroinflammation in Alzheimer's Disease: Current Progress in Molecular Signaling and Therapeutics. *Inflammation.* 2023;46(1):1–17. DOI: 10.1007/s10753-022-01721-1.
24. Yan M., Man S., Sun B., Ma L., Guo L., Huang L., Gao W. Gut liver brain axis in diseases: the implications for therapeutic interventions. *Signal Transduct Target Ther.* 2023;8(1):443. DOI: 10.1038/s41392-023-01673-4.
25. Al Bander Z., Nitert M.D., Mousa A., Naderpoor N. The Gut Microbiota and Inflammation: An Overview. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(20):7618. DOI: 10.3390/ijerph17207618.
26. He Y., Wang K., Su N., Yuan C., Zhang N., Hu X., Fu Y., Zhao F. Microbiota-gut-brain axis in health and neurological disease: Interactions between gut microbiota and the nervous system. *J Cell Mol Med.* 2024;28(18):e70099. DOI: 10.1111/jcmm.70099.
27. Prasun P. Mitochondrial dysfunction in metabolic syndrome. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2020;1866(10):165838. DOI: 10.1016/j.bbdis.2020.165838.
28. Zhao Y., Zhou Y., Wang D., Huang Z., Xiao X., Zheng Q., Li S., Long D., Feng L. Mitochondrial Dysfunction in Metabolic Dysfunction Fatty Liver Disease (MAFLD). *Int J Mol Sci.* 2023;24(24):17514. DOI: 10.3390/ijms242417514.
29. Звягинцева Т.Д., Глущенко С.В. Роль митохондриальной дисфункции в развитии неалкогольной жировой болезни печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология* 2018;150(2):37–43.
30. Li Y., Xia X., Wang Y., Zheng J.C. Mitochondrial dysfunction in microglia: a novel perspective for pathogenesis of Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation.* 2022;19(1):248. DOI: 10.1186/s12974-022-02613-9.
31. Song T., Song X., Zhu C., Patrick R., Skurla M., Santangelo I., Green M., Harper D., Ren B., Forester B.P., Öngür D., Du F. Mitochondrial dysfunction, oxidative stress, neuroinflammation, and metabolic alterations in the progression of Alzheimer's disease: A meta-analysis of in vivo magnetic resonance spectroscopy studies. *Ageing Res Rev.* 2021;72:101503. DOI: 10.1016/j.arr.2021.101503.
32. Sehar U., Rawat P., Reddy A.P., Kopel J., Reddy P.H. Amyloid Beta in Aging and Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci.* 2022;23(21):12924. DOI: 10.3390/ijms232112924.
33. Parikh N.S., Wahbeh F., Tapia C., Ianelli M., Liao V., Jaywant A., Kamel H., Kumar S., Iadecola C. Cognitive impairment and liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *BMJ Neurol Open.* 2024;6(1):e000543. DOI: 10.1136/bmjno-2023-000543.
34. Morris G.M., Holden T.R., Weng H., Xiong C., Coble D.W., Cairns N.J., Morris J.C. Comparative Performance and Neuropathologic Validation of the AD8 Dementia Screening Instrument. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2020;34(2):112–117. DOI: 10.1097/WAD.0000000000000362.
35. Bernardes C., Lima M., Duro D., Silva-Spínola A., Durães J., Tábuas-Pereira M., Baldeiras I., Freitas S., Santana I. Montreal Cognitive Assessment in Mild Cognitive Impairment: Relationship with Cerebrospinal Fluid Biomarkers and Conversion to Dementia. *J Alzheimers Dis.* 2023;96(3):1173–1182. DOI: 10.3233/JAD-230916.
36. Cunha-Silva M., Neto FLP., de Araújo P.S., Pazinato L.V., Greca R.D., Secundo TML., Imbrizi M.R., Monici L.T., Sevá-Pereira T., Mazo D.F. EncephalApp Stroop Test validation for the screening of minimal hepatic encephalopathy in Brazil. *Ann Hepatol.* 2022;27(1):100543. DOI: 10.1016/j.aohp.2021.100543.
37. Alviarez-Schulze V., Cattaneo G., Pachón-García C., Solana-Sánchez J., Tormos J.M., Pascual-Leone A., Bartrés-Faz D. Validation and Normative Data of the Spanish Version of the Rey Auditory Verbal Learning Test and Associated Long-Term Forgetting Measures in Middle-Aged Adults. *Front Aging Neurosci.* 2022;14:809019. DOI: 10.3389/fnagi.2022.809019.
38. Wu Y., Dong J.H., Dai Y.F., Zhu M.Z., Wang M.Y., Zhang Y., Pan Y.D., Yuan X.R., Guo Z.X., Wang C.X., Li Y.Q., Zhu X.H. Hepatic soluble epoxide hydrolase activity regulates cerebral A β metabolism and the pathogenesis of Alzheimer's disease in mice. *Neuron.* 2023;111:2847–2862. DOI: 10.1016/j.neuron.2023.06.002.
39. Xu J., Ni B., Ma C., Rong S., Gao H., Zhang L., Xiang X., Huang Q., Deng Q., Huang F. Docosahexaenoic acid enhances hippocampal insulin sensitivity to promote

- cognitive function of aged rats on a high-fat diet. *J Adv Res.* 2023;45:31–42. DOI: 10.1016/j.jare.2022.04.015.
40. Kalinina N., Agrotis A., Divitto G. et al. Increased expression of the DNA-binding cytokine HMGB1 in human atherosclerotic lesions: Role of activated macrophages and cytokines. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* 2004;24(12):2320–2325. DOI: 10.1161/01.ATV.0000145573.36113.8a. EDN: LITJKH.
 41. Брус Т.В., Калинина А.А., Баннова А.В. и др. Влияние неалкогольной жировой болезни печени на репродуктивную функцию в эксперименте. *Педиатр.* 2024;15(1):37–44. DOI: 10.17816/PED15137-44.
 42. Брус Т.В., Васильев А.Г. Современное представление о неалкогольной жировой болезни печени. *Российские биомедицинские исследования.* 2020;5(1):18–25.
 43. Shi H., Wang Q., Zheng M., Hao S., Lum J.S., Chen X., Huang X.F., Yu Y., Zheng K. Supplement of microbiota-accessible carbohydrates prevents neuroinflammation and cognitive decline by improving the gut microbiota-brain axis in diet-induced obese mice. *J Neuroinflammation.* 2020;17(1):77. DOI: 10.1186/s12974-020-01760-1.
 44. Bonfili L., Cecarini V., Berardi S., Scarpona S., Suchodolski J.S., Nasuti C., Fiorini D., Boarelli M.C., Rossi G., Eleuteri A.M. Microbiota modulation counteracts Alzheimer's disease progression influencing neuronal proteolysis and gut hormones plasma levels. *Sci Rep.* 2017;7(1):2426. DOI: 10.1038/s41598-017-02587-2.
 45. Abe RAM., Masroor A., Khorochkov A., Prieto J., Singh K.B., Nnadozie M.C., Abdal M., Shrestha N., Mohammed L. The Role of Vitamins in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review. *Cureus.* 2021;13(8):e16855. DOI: 10.7759/cureus.16855.
 2. Brus T.V. i dr. Morphological changes in the liver in fatty degeneration of various etiologies. *Russian Biomedical Research.* 2021;6(3):21–26. (In Russian).
 3. Gerber Y., VanWagner L.B., Yaffe K. et al. Non-alcoholic fatty liver disease and cognitive function in middle-aged adults: the CARDIA study. *BMC Gastroenterol.* 2021;21:96. DOI: 10.1186/s12876-021-01681-0.
 4. Younossi Z.M., Koenig A.B., Abdelatif D., Fazel Y., Henry L., Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology.* 2016;64(1):73–84. DOI: 10.1002/hep.28431.
 5. Younossi Z.M., Golabi P., Paik J.M., Henry A., Van Dongen C., Henry L. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology.* 2023;77(4):1335–1347. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000004.
 6. Bogolepova A.N., Vasenina E.E., Gomzjakova N.A. i dr. Clinical guidelines “Cognitive disorders in elderly and senile patients”. *Zhurnal nevrologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova.* 2021;121(10-3):6–137. (In Russian).
 7. Cheon S.Y., Song J. Novel insights into non-alcoholic fatty liver disease and dementia: insulin resistance, hyperammonemia, gut dysbiosis, vascular impairment, and inflammation. *Cell Biosci.* 2022;12(1):99. DOI: 10.1186/s13578-022-00836-0.
 8. Breclj J., Orel R. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Children. *Medicina (Kaunas).* 2021;57(7):719. DOI: 10.3390/medicina57070719.
 9. Pathophysiology. Typical pathological processes and conditions. *Uchebnik dlja studentov medicinskih VUZov. Pod redakciej A.G. Vasilieva, T.D. Vlasova, M.M. Galagudzy.* Saint Petersburg: SPbGPMU; 2023. (In Russian).
 10. Brus T.V., Vasiliev A.G., Trashkov A.P. Main biochemical markers in non-alcoholic fatty liver disease (experimental study). *Pathological Physiology and Experimental Therapy.* 2022;66(1):44–51. (In Russian). DOI: 10.25557/0031-2991.2022.01.44-51.
 11. Giuffrè M., Merli N., Pugliatti M., Moretti R. The Metabolic Impact of Nonalcoholic Fatty Liver Disease on Cognitive Dysfunction: A Comprehensive Clinical and Pathophysiological Review. *Int J Mol Sci.* 2024;25(6):3337. DOI: 10.3390/ijms25063337.
 12. Brus T.V. Biomodeling and pharmacotherapy of metabolically associated fatty liver disease. *Sbornik proektov konkursa “Vserossijskaja nauchnaja shkola “Medicina molodaja”: III nauchno-obrazovatel’nyj forum, Moskva, 07 dekabnja 2023 goda.* Moscow: Mezhdunarodnyj fond razvitiya biomedicinskih tehnologij im. V.P. Filatova; 2023:1382–1389. (In Russian). EDN: FGBJMX.
 13. Asimakidou E., Saipuljumri E.N., Lo C.H., Zeng J. Role of metabolic dysfunction and inflammation along the liver-brain axis in animal models with

REFERENCES

- obesity-induced neurodegeneration. *Neural Regen Res.* 2025;20(4):1069–1076. DOI: 10.4103/NRR.NRR-D-23-01770.
14. Liu X., Jin Y., Cheng X., Song Q., Wang Y., He L., Chen T. The relevance between abnormally elevated serum ceramide and cognitive impairment in Alzheimer's disease model mice and its mechanism. *Psychopharmacology (Berl)*. 2024;241(3):525–542. DOI: 10.1007/s00213-024-06530-y.
15. Melo H.M., Seixas da Silva GDS., Sant'Ana M.R., Teixeira CVL., Clarke J.R., Miya Coreixas V.S., de Melo B.C., Fortuna JTS., Forny-Germano L., Ledo J.H., Oliveira M.S., Figueiredo C.P., Pardossi-Piquard R., Checler F., Delgado-García J.M., Gruart A., Velloso L.A., Balthazar MLF., Cintra D.E., Ferreira S.T., De Felice F.G. Palmitate Is Increased in the Cerebrospinal Fluid of Humans with Obesity and Induces Memory Impairment in Mice via Pro-inflammatory TNF- α . *Cell Rep.* 2020;30(7):2180–2194.e8. DOI: 10.1016/j.celrep.2020.01.072.
16. Tan Q., Zhang C., Rao X., Wan W., Lin W., Huang S., Ying J., Lin Y., Hua F. The interaction of lipocalin-2 and astrocytes in neuroinflammation: mechanisms and therapeutic application. *Front Immunol.* 2024;15:1358719. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1358719.
17. Afridi R., Kim J.H., Bhusal A., Lee W.H., Suk K. Lipocalin-2 as a mediator of neuroimmune communication. *J Leukoc Biol.* 2024;116(2):357–368. DOI: 10.1093/jleuko/qiad157.
18. Zhao R.Y., Wei P.J., Sun X., Zhang D.H., He Q.Y., Liu J., Chang J.L., Yang Y., Guo Z.N. Role of lipocalin 2 in stroke. *Neurobiol Dis.* 2023;179:106044. DOI: 10.1016/j.nbd.2023.106044.
19. Fricker Z.P., Pedley A., Massaro J.M., Vasan R.S., Hoffmann U., Benjamin E.J., Long M.T. Liver Fat Is Associated With Markers of Inflammation and Oxidative Stress in Analysis of Data From the Framingham Heart Study. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2019;17:1157–1164.e4. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.11.037.
20. Hong T., Chen Y., Li X., Lu Y. The Role and Mechanism of Oxidative Stress and Nuclear Receptors in the Development of NAFLD. *Oxid Med Cell Longev.* 2021;2021:6889533. DOI: 10.1155/2021/6889533.
21. Potoupni V., Georgiadou M., Chatzigriva E. et al. Circulating tumor necrosis factor- α levels in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and a meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2021;36(11):3002–3014. DOI: 10.1111/jgh.15631.
22. Dwi Astarini F., Ratnasari N., Wasityastuti W. Update on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease-Associated Single Nucleotide Polymorphisms and Their Involvement in Liver Steatosis, Inflammation, and Fibrosis: A Narrative Review. *Iran Biomed J.* 2022;26(4):252–68. DOI: 10.52547/ibj.3647.
23. Thakur S., Dhapola R., Sarma P., Medhi B., Reddy D.H. Neuroinflammation in Alzheimer's Disease: Current Progress in Molecular Signaling and Therapeutics. *Inflammation.* 2023;46(1):1–17. DOI: 10.1007/s10753-022-01721-1.
24. Yan M., Man S., Sun B., Ma L., Guo L., Huang L., Gao W. Gut liver brain axis in diseases: the implications for therapeutic interventions. *Signal Transduct Target Ther.* 2023;8(1):443. DOI: 10.1038/s41392-023-01673-4.
25. Al Bander Z., Nitert M.D., Mousa A., Naderpoor N. The Gut Microbiota and Inflammation: An Overview. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(20):7618. DOI: 10.3390/ijerph17207618.
26. He Y., Wang K., Su N., Yuan C., Zhang N., Hu X., Fu Y., Zhao F. Microbiota-gut-brain axis in health and neurological disease: Interactions between gut microbiota and the nervous system. *J Cell Mol Med.* 2024;28(18):e70099. DOI: 10.1111/jcmm.70099.
27. Prasun P. Mitochondrial dysfunction in metabolic syndrome. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2020;1866(10):165838. DOI: 10.1016/j.bba-dis.2020.165838.
28. Zhao Y., Zhou Y., Wang D., Huang Z., Xiao X., Zheng Q., Li S., Long D., Feng L. Mitochondrial Dysfunction in Metabolic Dysfunction Fatty Liver Disease (MAFLD). *Int J Mol Sci.* 2023;24(24):17514. DOI: 10.3390/ijms242417514.
29. Zvjaginceva T.D., Glushhenko S.V. The role of mitochondrial dysfunction in the development of non-alcoholic fatty liver disease. *Jeksperimental'naja i klinicheskaja gastrojenterologija* 2018;150(2):37–43. (In Russian).
30. Li Y., Xia X., Wang Y., Zheng J.C. Mitochondrial dysfunction in microglia: a novel perspective for pathogenesis of Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation.* 2022;19(1):248. DOI: 10.1186/s12974-022-02613-9.
31. Song T., Song X., Zhu C., Patrick R., Skurla M., Santangelo I., Green M., Harper D., Ren B., Forester B.P., Öngür D., Du F. Mitochondrial dysfunction, oxidative stress, neuroinflammation, and metabolic alterations in the progression of Alzheimer's disease: A meta-analysis of in vivo magnetic resonance spectroscopy studies. *Ageing Res Rev.* 2021;72:101503. DOI: 10.1016/j.arr.2021.101503.
32. Sehar U., Rawat P., Reddy A.P., Kopel J., Reddy P.H. Amyloid Beta in Aging and Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci.* 2022;23(21):12924. DOI: 10.3390/ijms232112924.
33. Parikh N.S., Wahbeh F., Tapia C., Ianelli M., Liao V., Jaywant A., Kamel H., Kumar S., Iadecola C. Cognitive impairment and liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *BMJ Neurol Open.* 2024;6(1):e000543. DOI: 10.1136/bmjno-2023-000543.
34. Morris G.M., Holden T.R., Weng H., Xiong C., Coble D.W., Cairns N.J., Morris J.C. Comparative Performance and Neuropathologic Validation of the AD8 Dementia Screening Instrument. *Alzheimer Dis*

- Assoc Disord. 2020;34(2):112–117. DOI: 10.1097/WAD.0000000000000362.
35. Bernardes C., Lima M., Duro D., Silva-Spínola A., Durães J., Tábuas-Pereira M., Baldeiras I., Freitas S., Santana I. Montreal Cognitive Assessment in Mild Cognitive Impairment: Relationship with Cerebrospinal Fluid Biomarkers and Conversion to Dementia. *J Alzheimers Dis.* 2023;96(3):1173–1182. DOI: 10.3233/JAD-230916.
 36. Cunha-Silva M., Neto FLP., de Araújo P.S., Pazinato L.V., Greca R.D., Secundo TML., Imbrizi M.R., Monici L.T., Sevá-Pereira T., Mazo D.F. Encephal-App Stroop Test validation for the screening of minimal hepatic encephalopathy in Brazil. *Ann Hepatol.* 2022;27(1):100543. DOI: 10.1016/j.aoh-hep.2021.100543.
 37. Alviarez-Schulze V., Cattaneo G., Pachón-García C., Solana-Sánchez J., Tormos J.M., Pascual-Leone A., Bartrés-Faz D. Validation and Normative Data of the Spanish Version of the Rey Auditory Verbal Learning Test and Associated Long-Term Forgetting Measures in Middle-Aged Adults. *Front Aging Neurosci.* 2022;14:809019. DOI: 10.3389/fnagi.2022.809019.
 38. Wu Y., Dong J.H., Dai Y.F., Zhu M.Z., Wang M.Y., Zhang Y., Pan Y.D., Yuan X.R., Guo Z.X., Wang C.X., Li Y.Q., Zhu X.H. Hepatic soluble epoxide hydrolase activity regulates cerebral A β metabolism and the pathogenesis of Alzheimer's disease in mice. *Neuron.* 2023;111:2847–2862. DOI: 10.1016/j.neuron.2023.06.002.
 39. Xu J., Ni B., Ma C., Rong S., Gao H., Zhang L., Xiang X., Huang Q., Deng Q., Huang F. Docosahe-xaenoic acid enhances hippocampal insulin sensitivity to promote cognitive function of aged rats on a high-fat diet. *J Adv Res.* 2023;45:31–42. DOI: 10.1016/j.jare.2022.04.015.
 40. Kalinina N., Agrotis A., Divitto G. et al. Increased expression of the DNA-binding cytokine HMGB1 in human atherosclerotic lesions: Role of activated macrophages and cytokines. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* 2004;24(12):2320–2325. DOI: 10.1161/01.ATV.0000145573.36113.8a. EDN: LITJKH.
 41. Brus T.V., Kalinina A.A., Bannova A.V. i dr. The effect of non-alcoholic fatty liver disease on reproductive function in an experiment. *Pediatr.* 2024;15(1):37–44. (In Russian). DOI 10.17816/PED15137-44.
 42. Brus T.V., Vasiliev A.G. Modern understanding of non-alcoholic fatty liver disease. *Russian Biomedical Research.* 2020;5(1):18–25. (In Russian).
 43. Shi H., Wang Q., Zheng M., Hao S., Lum J.S., Chen X., Huang X.F., Yu Y., Zheng K. Supplement of microbiota-accessible carbohydrates prevents neuroinflammation and cognitive decline by improving the gut microbiota-brain axis in diet-induced obese mice. *J Neuroinflammation.* 2020;17(1):77. DOI: 10.1186/s12974-020-01760-1.
 44. Bonfili L., Cecarini V., Berardi S., Scarpona S., Suchodolski J.S., Nasuti C., Fiorini D., Boarelli M.C., Rossi G., Eleuteri A.M. Microbiota modulation counteracts Alzheimer's disease progression influencing neuronal proteolysis and gut hormones plasma levels. *Sci Rep.* 2017;7(1):2426. DOI: 10.1038/s41598-017-02587-2.
 45. Abe RAM., Masroor A., Khorochkov A., Prieto J., Singh K.B., Nnadozie M.C., Abdal M., Shrestha N., Mohammed L. The Role of Vitamins in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review. *Cureus.* 2021;13(8):e16855. DOI: 10.7759/cureus.16855.

УДК 616.379-008.64+612.017.11-097-008.64-06-08

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 1-ГО ТИПА — ИММУННАЯ ДИСРЕГУЛЯЦИЯ И НОВЫЕ СТРАТЕГИИ ЛЕЧЕНИЯ

© Павел Викторович Пятигорский

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

Контактная информация: Павел Викторович Пятигорский — студент 4 курса педиатрического факультета. E-mail: patigor0311@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-3068-6054>

Для цитирования: Пятигорский П.В. Сахарный диабет 1-го типа — иммунная дисрегуляция и новые стратегии лечения. *Forcipe*. 2025;8(1):31–42.

Поступила: 10.01.2025

Одобрена: 11.03.2025

Принята к печати: 23.04.2025

РЕЗЮМЕ. Сахарный диабет 1-го типа (СД1) — это заболевание, при котором сочетание генетических, средовых, инфекционных и других факторов приводит к аутоиммунному повреждению β -клеток поджелудочной железы. Самый высокий генетический риск для СД1 обусловлен гаплотипами человеческого лейкоцитарного антигена (HLA) класса II HLA-DR3-DQ2 и HLA-DR4-DQ8, а также различными последовательностями в гене инсулина. К химическим предрасполагающим факторам развития диабета относят некоторые вещества (бисфенол, фталаты и др.), которые входят в состав пластмассы, металлических банок и других материалов. Среди инфекционных агентов лидирующее положение занимает вирус Коксаки, который имеет несколько диабетогенных механизмов, а также способен персистировать в организме человека. Заболевание имеет определенную стадийность: клинические проявления появляются не сразу, а лишь после множественных положительных тестов на аутоантитела и эпизодов дисгликемии. В данной работе представлены иммунологические и биохимические нарушения, возникающие при воздействии вышеперечисленных факторов. Рассмотрено участие врожденного звена иммунного ответа (нейтрофилов) в развитии заболевания. Кроме того, был проведен анализ новых экспериментальных методик лечения, целями которых являлись остановка и предотвращение иммунопатологического процесса. Некоторые препараты, влияющие на различные пути иммунного ответа, показали хорошие результаты, а некоторые еще проходят клинические испытания. В работе рассмотрены механизмы действия, эффективность и другие особенности данных препаратов. Изучение этиологических и патогенетических аспектов, а также разработка новых лекарств способны внести существенный вклад в решение проблемы СД1.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 1-го типа, иммунная дисрегуляция, новые стратегии лечения, иммунотерапия

TYPE 1 DIABETES MELLITUS — IMMUNE DYSREGULATION AND NEW TREATMENT STRATEGIES

© Pavel V. Pyatigorsky

Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2 Lithuania, Saint Petersburg 194100 Russian Federation

Contact information: Pavel V. Pyatigorsky — 4th year student of the pediatric faculty. E-mail: patigor0311@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-3068-6054>

For citation: Pyatigorsky PV. Type 1 diabetes mellitus — immune dysregulation and new treatment strategies. *Forcipe*. 2025;8(1):31–42.

Received: 10.01.2025

Revised: 11.03.2025

Accepted: 23.04.2025

ABSTRACT. Type 1 diabetes mellitus (T1D) is a disease in which a combination of genetic, environmental, infectious and other factors leads to autoimmune damage to pancreatic B cells. The highest genetic risk for T1DM is due to human leukocyte antigen (HLA) class II haplotypes HLA-DR3-DQ2 and HLA-DR4-DQ8, as well as different sequences in the insulin gene. Chemical predisposing factors for the development of diabetes include certain substances (bisphenol, phthalates, etc.) that are part of plastic, metal cans and other materials. Among infectious agents, the leading position is occupied by the Coxsackie virus, which has several diabetogenic mechanisms and is also able to persist in the human body. The disease has a certain staging: clinical manifestations of the disease do not appear immediately, but only after multiple positive tests for autoantibodies and episodes of dysglycemia. This paper presents immunological and biochemical disorders that occur when exposed to the above factors, and examines the involvement of the innate immune response (neutrophils) in the development of the disease. In addition, an analysis of new experimental treatment methods was conducted, the goals of which were to stop and prevent the immunopathological process. Some drugs that affect various pathways of the immune response have shown good results, while others are still undergoing clinical trials. The paper examines the mechanisms of action, effectiveness, and other features of these drugs. The study of etiological and pathogenetic aspects, as well as the development of new drugs, can make a significant contribution to solving the problem of type 1 diabetes.

KEYWORDS: type 1 diabetes mellitus, immune dysregulation, new treatment strategies, immunotherapy

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет 1-го типа (СД1) — это заболевание, связанное с повреждением β -клеток поджелудочной железы, которое приводит к гипергликемии вследствие абсолютной недостаточности инсулина. За период с 2014 по 2023 годы распространенность СД1 в России увеличилась с 238,6 до 374,2 случаев на 100 тыс. детского населения. Заболеваемость среди детей в возрасте от 15 до 17 лет оказалась выше, чем у детей более младшего возраста. Наибольшее число новых случаев было зарегистрировано в Ненецком автономном округе, Санкт-Петербурге и Ленинградской области, а наименьшее — в Северо-Кавказском регионе. Согласно данным Международной федерации диабета, в мире насчитывается около 8,75 млн людей с СД1, из которых 1,5 млн — в возрасте до 20 лет, а число новых случаев в этой возрастной группе ежегодно составляет порядка 200 тыс. При этом заболеваемость СД1 отличается в зависимости от региона и континента [1].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить патофизиологические механизмы сахарного диабета 1-го типа и провести поиск новых методик лечения на разных стадиях заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для проведения систематического обзора современных данных о СД1 был осуществлен поиск литературы за последние 5 лет в электронных базах данных PubMed и eLIBRARY.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Сахарный диабет 1-го типа — это хроническое заболевание, при котором сочетание генетических, средовых, инфекционных и других факторов приводит к запуску аутоиммунного повреждения поджелудочной железы (ПЖ). Существенная генетическая информация об этом заболевании была получена в ходе исследований на мышах с диабетом без ожирения (non-obese diabetes — NOD), у которых спонтанно развился СД1. Многие локусы риска как у мышей, так и у человека связаны с генами, которые участвуют в регуляции иммунного ответа, включая CTLA4, IL2RA и др. Считается, что сниженная экспрессия IL-2RA приводит к дисфункции Т-регуляторов, которая наблюдается при СД1 [2]. Самый высокий генетический риск для СД1 обусловлен гаплотипами человеческого лейкоцитарного антигена (HLA) класса II HLA-DR3-DQ2 и HLA-DR4-DQ8, а также различными последовательностями в гене инсулина. Генетические исследования выявили более 100 участков

генома, которые связаны с предрасположенностью к СД1, включая почти 60 независимых генов-кандидатов. Полиморфизмы в генах иммунного ответа, такие как TLR2 (Toll-подобный рецептор 2), TLR3 (Toll-подобный рецептор 3), TYK2 (тирозинкиназа 2) и IFN1 (интерферон, индуцированный с доменом геликазы С 1), вовлечены в риск развития СД1. Различные вариации в этих врожденных сенсорах иммунной системы могут обеспечить ключевую связь между генетикой и окружающей средой для инициации СД1 [3].

К химическим предрасполагающим факторам развития диабета относят некоторые вещества (бисфенол, фталаты и др.), которые, как считается, могут оказывать прямое патогенное действие на поджелудочную железу, прямое иммуномодулирующее действие или опосредованное через микробиоту кишечника [4].

Одна из ключевых ролей в патогенезе данного заболевания отведена вирусу Коксаки. Вирус Коксаки принадлежит к семейству *Picornaviridae* и роду *Enterovirus*. Это небольшие одноцепочечные РНК-вирусы, которые первоначально реплицируются в подслизистой лимфатической ткани дистального отдела тонкой кишки и верхних дыхательных путей. Обычно такие инфекции протекают бессимптомно, но иногда способны приводить к тяжелым заболеваниям, таким как менингит, энцефалит, миокардит и др. [5]. Вирус Коксаки имеет фекально-оральный путь передачи и β -клеточную перmissивность. Серотипы, которые чаще всего ассоциируются с диабетом первого типа, — это CVB1 и CVB4.

Первый диабетогенный механизм данного вируса определяется прямым патогенным воздействием на β -клетки, высвобождающие аутоантигены в воспалительную тканевую среду. Второй диабетогенный механизм может основываться на косвенном патогенном эффекте противовирусных иммунных реакций, направленных против инфицированных β -клеток, что также ведет к высвобождению аутоантигенов и праймингу иммунных клеток [6]. Третий механизм включает в себя эпителиальную мимикрию и перекрестную сенсибилизацию реактивных островковых Т-лимфоцитов, изначально рекрутированных вирусными антигенами. Например, один из белков вируса Коксаки имеет общую последовательность с ферментом декарбоксилазой глутаминовой кислоты 65 (GAD65), который экспрессируется в β -клетках поджелудочной железы. Это говорит о том, что воздействие вируса может активировать GAD-специфи-

ческие Т-лимфоциты посредством молекулярной мимикрии. Молекулярная мимикрия может быть как триггером, так и ускорителем патогенеза СД1 [3].

Как было сказано выше, энтеровирусы передаются в основном фекально-оральным путем и, в меньшей степени, через дыхательные пути. Эта особенность важна, поскольку панкреатические лимфатические узлы дренируют не только саму поджелудочную железу, но и части кишечника, тем самым обеспечивая идеальный перекрест иммунных клеток и вирусов. Персистенция вируса может обеспечиваться повторным заражением из резервуаров инфекции в кишечнике, поджелудочной железе и антигенпрезентирующих клетках (АПК). Вирус может персистировать в микрососудистых эндотелиальных клетках, не вызывая явных цитопатических эффектов, но повышая экспрессию молекул клеточной адгезии, которые могут способствовать привлечению лейкоцитов. Помимо этого, вирус Коксаки имеет довольно нестабильный геном, в котором происходят мутации, приводящие к снижению репликации вируса и постоянной слабовыраженной инфекции.

Вирус Коксаки проникает в β -клетки, связываясь со своим рецептором на их поверхности. Инфицированные β -клетки увеличивают синтез вирусных белков, что приводит к нарушению секреции инсулина. Далее β -клетки разрушаются, высвобождая вирусные частицы. В антигенпрезентирующих клетках через TLR-рецепторы происходит активация факторов ответа IFN (IRF) и секреция интерферона, что ингибирует репликацию вируса. Связывание интерферона с поверхностными рецепторами β -клеток усиливает стресс эндоплазматического ретикулума (ЭПР) и апоптоз независимо от инфекции. Инфицированные β -клетки лизируются, а антигены захватываются антигенпрезентирующими клетками, тем самым способствуя праймингу как островково-реактивных, так и CVB-реактивных CD4+ и CD8+ Т-клеток [6]. Знание механизмов и последствий персистенции вируса в инициации и прогрессировании СД1 открывает перспективы для разработки фармакологических подходов, нацеленных на эти вирусы, для борьбы с СД1. Клинические испытания вакцин и препаратов могли бы в очередной раз доказать этиологическую роль этих вирусов в патогенезе СД1. Вакцины могут оказаться эффективными для первичной профилактики СД1, если их вводить детям на ранней стадии заболевания, до воздействия этих вирусов. Для вторичной профилактики противовирусное

лечение может быть назначено лицам, которые уже подверглись воздействию энтеровирусов и потенциально являются носителями персистирующей инфекции [7].

Сахарный диабет 1-го типа имеет некоторую стадийность и определенные закономерности развития. Сначала у пациентов в иммунологическом исследовании выявляются как минимум два островковых аутоантитела к некоторым из нижеперечисленных антигенов, но уровень глюкозы находится в пределах нормы. Затем обнаруживаются нарушения в результатах теста толерантности к глюкозе (ТТГ) на наличие дисгликемии. Пациенты проходят скрининг на наличие более двух аутоантител, и у них наблюдается непереносимость глюкозы из-за дисфункции и гибели β -клеток. Спустя некоторое время после дисгликемических событий (как правило, более года) уже появляются классические признаки заболевания, включающие потерю веса, повышенную утомляемость, полиурию, полидипсию. Данные биопсии ПЖ показывают наличие дендритных клеток, макрофагов, Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов в островках Лангерганса [8].

Рассмотрим антигены, к которым вырабатываются аутоантитела.

- 1) Декарбоксилаза глутаминовой кислоты 65 (GAD65) — это фермент, который содержится в β -клетках ПЖ и участвует в синтезе нейромедиатора гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК). Сродство аутоантител к этому антигену выше у лиц, которые являются носителями HLA-DR3. Наличие антител к декарбоксилазе глутаминовой кислоты может указывать на высокий риск СД1.
- 2) IA-2 (IA2A) — аутоантиген с тирозинфосфатазоподобным доменом. Дети, у которых в раннем возрасте произошла сероконверсия (средний возраст <2 лет) и развились аутоантитела к инсулину и антигену 2, ассоциированному с инсулиномой (IA2A), имеют самый высокий риск прогрессирования СД1.
- 3) ZnT8 (ZnT8A) — переносчик цинка в β -клетках.
- 4) Инсулин и проинсулин — сродство аутоантител к этим антигенам выше у лиц, которые являются носителями HLA-DR4 [2].

ИММУННАЯ ДИСРЕГУЛЯЦИЯ И ПРОГРЕССИЯ ПРОЦЕССА

Дендритные клетки в лимфатических узлах поджелудочной железы являются анти-

генпрезентирующими клетками, которые секретируют медиаторы воспаления, такие как IL-12 и IL-15, способствующие экспрессии костимулирующих молекул и активации аутореактивных Т-клеток [9]. Микроокружение в поджелудочной железе при СД1 способствует привлечению макрофагов. Резидентные островковые макрофаги при СД1 имеют дефектный фенотип и подавляют дифференцировку Т-регуляторов. Помимо этого они секретируют неадекватно высокие количества интерлейкина-1 бета (IL-1 β) и фактора некроза опухоли альфа (TNF α), потенцируя тем самым иммунную атаку на β -клетки поджелудочной железы [10]. Мыши с диабетом без ожирения (non obese diabetic mice — NOD) и люди с СД1 имеют более высокую экспрессию маркеров ответа на интерферон в островковых клетках, которая предшествует появлению островковых аутоантител у людей с СД1. Блокирование рецептора альфа-интерферона у молодых мышей NOD задерживало развитие диабета, подтверждая тем самым роль этого цитокина на ранних стадиях заболевания [11]. Альфа-интерферон способствует презентации собственных антигенов островковыми клетками и, следовательно, обнаружению этих клеток Т-киллерами. Он также индуцирует секрецию различных хемокинов, которые участвуют в рекрутировании иммунных клеток, таких как Т-клетки и NK-клетки. Предполагается, что В-лимфоциты также участвуют в развитии СД1, выполняя антигенпрезентирующую функцию. Однако аутоантитела не являются патогенным источником, а служат лишь маркером заболевания [2]. При СД1 цитокины приводят к нарушению экспрессии генов и белков путем активации путей STAT1, IRF1 и NF- κ B, что в конечном итоге приводит к гиперэкспрессии HLA класса I, а также к поверхностной экспрессии ингибирующих рецепторов. Из-за дисфункции Т-регуляторов лигирование этих рецепторов не приводит к остановке повреждения. В условиях стресса поглощение кальция митохондриями ведет к повышению проницаемости митохондрий, что предшествует высвобождению проапоптотических факторов (таких как активные формы кислорода, цитохром С и др.) [13].

В нормальных условиях синтез инсулина начинается с образования линейного полипептида препроинсулина, который вводится в просвет эндоплазматического ретикулума. Небольшой пептидный фрагмент, присутствующий в N-концевой области, удаляется сигнальной пептидазой с образованием про-

инсулина. Затем проинсулин переходит из ЭПР в цистерны аппарата Гольджи, где он упаковывается в пузырьки, содержащие инсулин и С-пептид (соединительный пептид). Позже, внутри везикулы, инсулин и С-пептид разделяются, и затем в эквимольных концентрациях попадают в цитоплазму β -клеток. Можно сделать вывод, что С-пептид является маркером секреции инсулина при диагностике СД1 [12].

В инсулиновых гранулах присутствует значительное содержание цинка. Цинк модулирует некоторые звенья врожденного и приобретенного иммунитета (например, стимулирует созревание дендритных клеток и активирует Т-лимфоциты) [14]. Таким образом, высвобождение цинка β -клетками вместе с инсулином может обеспечить сигнал, подобный адьюванту, благоприятствующий активации Т-хелперов и Т-киллеров [15].

СД1 влияет как на эндокринную, так и на экзокринную часть поджелудочной железы. Снижение массы и объема поджелудочной железы, а также снижение уровня экзокринных ферментов в сыворотке крови являются патогномоничными признаками недавно возникшего СД1. В экзокринной части образуются очаги перидуктального и междолькового фиброза. В недавно выявленных случаях СД1 отмечалось уменьшение объема поджелудочной железы примерно на 25–30%, а при длительном течении заболевания — на 30–50% по сравнению с контрольной группой. Топически поджелудочная железа поражается неравномерно: хвост и тело вовлекаются в патологический процесс чаще, чем головка [16].

В результате блокировки основных путей утилизации глюкозы усиливается метаболизм глюкозы по полиольному пути. Полиольный путь играет решающую роль в развитии осложнений: нефропатии, нейропатии и др. Он также вызывает окислительный стресс, снижая доступность НАДФН для глутатионредуктазы, которая поддерживает запас глутатиона. Избыток внутриклеточной глюкозы также попадает в другой патогенный канал, называемый гексозаминовым путем. Это биохимический путь, в результате которого глюкоза утилизируется до УДФ-Н-ацетилглюкозамина. Это вещество действует как субстрат для O-GlcNAc-трансферазы при гликозилировании и участвует в добавлении сахара к белкам, что вызывает посттрансляционные модификации белка. В результате этих биохимических превращений излишне стимулируется экспрессия различных факто-

ров транскрипции, включая трансформирующий фактор роста (TGF- β 1) и ингибитор активатора плазминогена (PAI-1), что является причиной макрососудистых повреждений при диабете [12].

Помимо выяснения вопроса «классических» иммунных нарушений все больше растет интерес к роли нейтрофилов в патогенезе СД1. Нейтрофилы были обнаружены в поджелудочной железе доноров с СД1, но не у лиц без заболевания. Причем у доноров с положительным результатом на аутоантитела нейтрофилы локализовались в экзокринной части ПЖ [17, 18]. Раннее истощение нейтрофилов снижало диабетогенный Т-клеточный ответ и ингибировало развитие СД1 у мышей NOD. У лиц с предрасположенностью к СД1 наблюдается измененная проницаемость кишечника, а у пациентов с положительным результатом на аутоантитела, у которых развился СД1, проницаемость кишечника была выше, чем у лиц без прогрессирования. Непрочность кишечного барьера вызывает функциональные изменения, позволяя микробам и продуктам их жизнедеятельности проникать в кровоток, что способствует нетозу нейтрофилов [19–21]. В результате исследований была выдвинута гипотеза, в соответствии с которой неправильное питание в сочетании с генетической предрасположенностью может способствовать дисбактериозу кишечника, что приводит к патологическому накоплению и перемещению бактерий и вирусов. В ходе этого процесса повреждаются сосуды, на что организм реагирует попытками ремоделирования, которые приводят к изменению диаметра кровеносных сосудов и нарушению архитектоники ПЖ и выделению DAMP (damage-associated molecular pattern, молекулярные фрагменты, ассоциированные с повреждениями). В дальнейшем происходит активация DAMP-резидентных АПК ПЖ, выделение ими хемокинов и цитокинов на сигналы повреждения, стимуляция аутореактивных лимфоцитов и миграция новых АПК и их рекрутирование островковыми АПК. Помимо этого, нейтрофилы также вовлекаются в процесс. Происходит их накопление в местах выделения DAMP, а тромбоциты мигрируют в участки нарушения васкуляризации и усиливают воспаление. Образование агрегатов тромбоцитов и фибрина приводит к нетозу нейтрофилов. В результате патологического каскада тканевые АПК продолжают поглощать эндокринный и неэндокринный клеточный материал, что ведет к дальнейшей прогрессии процесса.

Таблица 1

Лейкоциты, обнаруженные внутри поджелудочной железы до накопления Т-клеток
(по данным Petrelli A. et al., 2021 [22])

Table 1

Leukocytes observed inside the pancreas prior to T-cell accumulation (according to Petrelli A. et al., 2021 [22])

Лейкоциты / Leukocytes	Специфично для диабета 1-го типа, но не диабета 2-го типа / Specific for diabetes mellitus type 1 but not diabetes mellitus type 2	Активирован / Activated	Локализуются в островках поджелудочной железы / Localized in the pancreatic islets	Локализуются в экзокринной части поджелудочной железы / Localized in the exocrine pancreas	Повышены у лиц с риском развития диабета 1-го типа / Elevated in subjects at risk for diabetes mellitus type 1
Макрофаги / Macrophages		X	X		
Дендритные клетки / Dendritic cells	X	X	X		
Нейтрофилы / Neutrophils	X	X		X	X
Естественные клетки-киллеры / Natural killer cells	X	X	X	X	

Исследования показали, что ингибиторы хемокинов (репариксин и ладариксин) ослабляют инсулит, снижают инфильтрацию нейтрофилов, макрофагов и Т-лимфоцитов в поджелудочной железе и предотвращают развитие СД1 у мышей NOD. В условиях трансплантации блокада пути CXCR1/2 с использованием репариксина улучшила приживание островковых клеток у мышей и людей, получивших трансплантат островковых клеток. Молекулярные пути и ферменты, участвующие в нетозе, являются перспективными терапевтическими мишенями. В настоящее время разрабатывается ряд ингибиторов данных ферментов (табл. 1) [22].

НОВЫЕ СТРАТЕГИИ ЛЕЧЕНИЯ

На основании исследований СД1 были разработаны иммунотерапевтические подходы к изменению течения заболевания. Лечебное вмешательство до появления каких-либо признаков аутоиммунитета называется первичной профилактикой. Вторичная профилактика начинается после секреции аутоантител, но до наступления гипергликемии. Данные вмешательства направлены на остановку иммунопатологического процесса и на предотвращение или задержку развития клинической картины заболевания (рис. 1) [23].

1. Низкодозированный антитимоцитарный глобулин (АТГ)

АТГ является иммуномодулятором и сильным иммунодепрессантом с не до конца вы-

ясненным механизмом иммунорегуляции. Предполагается, что он снижает число циркулирующих Т-лимфоцитов, что, вероятно, является основным механизмом иммуносупрессии. Кроме того, предполагается его роль в изменении субпопуляций лимфоцитов, например изменение соотношения Т-хелперов и Т-киллеров. В пилотном исследовании использовалась низкая доза АТГ вместе с гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ) у лиц с установленным СД1 в возрасте от 12 до 45 лет. Через 12 месяцев после терапии уровень секреции С-пептида был значительно выше в группе, получавшей лечение, по сравнению с группой, получавшей плацебо. Наблюдалось менее выраженное снижение Т-лимфоцитов по сравнению с высокой дозой АТГ и значительно большее количество Т-регуляторов. Через 2 года концентрация С-пептида оставалась выше у пациентов, получавших лечение АТГ + Г-КСФ по сравнению с группой, получавшей плацебо, но разница была незначительной. Через 5 лет не было статистически значимых различий в секреции С-пептида при сравнении тех, кто получал АТГ/Г-КСФ с пациентами из группы плацебо [24]. В другом клиническом исследовании пациенты с недавно диагностированным СД1 в возрасте от 12 до 45 лет были разделены на три группы и получали только низкую дозу АТГ, комбинацию низкой дозы АТГ с Г-КСФ или плацебо. Низкая доза АТГ привела к значительно более высокой секреции

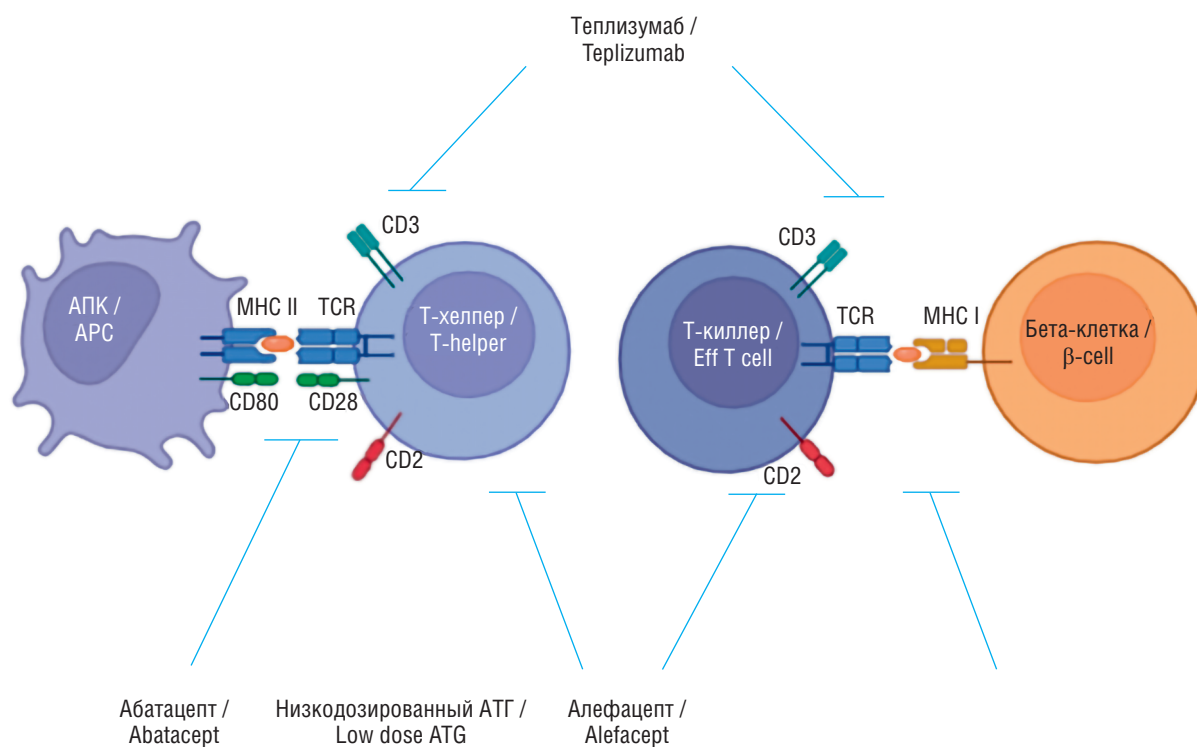


Рис. 1. Цели иммунного вмешательства при диабете 1-го типа: TCR — рецептор T-клеток; MHC — главный комплекс гистосовместимости

Fig. 1. Targets for immune intervention in type 1 diabetes: TCR — T-cell receptor; MHC — major histocompatibility complex

С-пептида через год. Добавление Г-КСФ не привело к повышению уровней С-пептида по сравнению с монотерапией низкой дозой АТГ. Данные результатов двухлетнего клинического исследования подтвердили устойчивый эффект низкой дозы АТГ на С-пептид. В исследуемой группе были зарегистрированы только кратковременные и полностью обратимые побочные эффекты, такие как синдром высвобождения цитокинов и сыровороточная болезнь. В настоящее время ведутся исследования на предмет поиска минимальной эффективной дозы АТГ и оценки его безопасности в различных возрастных группах.

2. Антитела к CD3

CD3 действует как корецептор Т-клеток, принимающий участие в активации и дифференцировке наивных Т-клеток. Моноклональные антитела анти-CD3 блокируют объединение CD3 с рецептором Т-клеток и впоследствии предотвращают активацию Т-клеток, особенно Т-киллеров, участвующих в разрушении β-клеток. Кроме того, анти-CD3 препараты увеличивают количество Т-регуляторов, тем самым способствуя аутоотолерантности.

Клиническое исследование теплизумаба показало отсрочку начала появления симптомов и инсулинозависимости примерно на

3 года. Половина тех, кто лечился теплизумабом, излечиваются от диабета по сравнению с 22% пациентов из группы плацебо. Самый длительный период наблюдения без диабета в группе теплизумаба составил более 8 лет. Сообщалось также, что лечение теплизумабом остановило снижение секреции С-пептида. Изменения в С-пептиде были связаны с увеличением частично истощенных Т-киллеров, которые показали снижение секреции гамма-интерферона и фактора некроза опухоли альфа [25]. В 2022 году теплизумаб был одобрен FDA (Food and Drug Administration, Федеральное управление США по надзору за качеством продуктов питания и лекарственных средств) для профилактики СД1 у детей от 8 лет и у взрослых со II стадией СД1.

3. Модуляторы костимуляции

Цитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированный белок 4 (CTLA4-Ig) абатацепт ингибирует CD28-опосредованную Т-клеточную костимуляцию путем связывания с CD80 на АПК, что препятствует активации, пролиферации и дифференцировке Т-лимфоцитов. Абатацепт является компонентом терапии нескольких аутоиммунных заболеваний человека, в частности ревматоидного артрита.

В конце периода лечения группа абатацепта имела более высокую секрецию С-пептида по сравнению с группой плацебо. Однако после 6 месяцев лечения наблюдалось прогрессирующее снижение секреции, аналогичное группе плацебо. Через 36 месяцев группа абатацепта сохраняла разницу в секреции С-пептида по сравнению с группой плацебо. Снижение секреции С-пептида наблюдалось в обеих группах, но с задержкой в 9,5 месяцев в группе абатацепта. На основе полученных результатов этот препарат может рассматриваться как возможное средство замедления патологического процесса.

Алефацепт — еще один блокатор кисти-муляции Т-клеток. Этот белок связывается с CD2 на Т-хелперах и Т-киллерах, ингибирует их активацию и индуцирует апоптоз Т-лимфоцитов памяти. Результаты показали, что алефацепт значительно снизил эффекторные клетки и клетки памяти и показал заметное сохранение Т-регуляторов. Через 2 года уровни С-пептида были выше в группе алефацепта, чем в группе плацебо. Существенное снижение дозы инсулина на 50% наблюдалось у лиц, лечившихся алефацептом [23].

4. Терапия на основе аутоантигенов

Инсулин является ключевым антигеном при СД1. Поскольку антиген может вызывать снижение активности Т-лимфоцитов, а также активацию Т-регуляторов при столкновении со слизистой оболочкой полости рта или носа, антигенспецифическая иммунотерапия направлена на создание регуляторного иммунного ответа против инсулина. В нескольких исследованиях пероральный инсулин тестировался у лиц с положительным результатом на аутоантитела. Хотя ни одно из испытаний не достигло своих первичных конечных точек, в группах лечения наблюдалась некоторая задержка прогрессирования СД1 [26]. Группа, принимавшая инсулин перорально, имела значительно более высокое соотношение секреции С-пептида после 12 месяцев лечения [27].

Исследования показали, что низкие дозы АТГ и теплизумаба оказали наиболее значительный эффект на задержку секреции С-пептида у лиц с впервые выявленным СД1 [28]. Результаты свидетельствуют о том, что данные препараты могут использоваться в качестве высокоэффективного начального лечения для остановки иммунной атаки. Но поскольку мгновенная и длительная ремиссия заболевания маловероятна после прекращения лечения, иммуномодулирующие вмеша-

тельства, возможно, придется продолжать неопределенно долго [29]. Как показали результаты исследований, иммунотерапия оказалась эффективнее у лиц с более молодым возрастом начала заболевания.

5. Комбинированная иммунотерапия

Недавнее исследование, в котором использовалась комбинированная терапия антителами, продемонстрировало остановку процесса инфильтрации островковых иммунных клеток и диабетическую гипергликемию в модели человеческого СД1 у крыс. Данная комбинированная терапия представляет собой сочетание моноклональных антител к CD3-рецептору и к TNF α . Такая комбинация может привести к реконвалесценции без необходимости инъекций инсулина путем полного ограничения инфильтрации иммунных клеток в островках вместе с сохранением β -клеток и с их последующей пролиферацией. Она успешна, когда вмешательство для остановки апоптотического процесса начинается до того, как будет потеряно более 2/3 здоровой массы β -клеток.

При комбинированной терапии антитела анти-CD3 теплизумаб с антитела анти-TNF α адалимумаб внутривенное введение оказалось эффективнее подкожного. Два препарата не следует вводить одновременно, чтобы избежать взаимодействия между ними [30]. Критерием успешности лечения должно быть повышение концентрации С-пептида в плазме в направлении нормальных значений. Уровни С-пептида в плазме необходимо регулярно контролировать для выявления наиболее раннего снижения, которое будет указывать на рецидив иммунной атаки [31].

6. Ингибирование сигнального пути JAK-STAT

Путь JAK-STAT играет ключевую роль в передаче сигналов от воспалительных цитокинов, таких как интерферон и интерлейкины. Данный сигнальный путь является перспективной мишенью для остановки патогенеза СД1. Барицитиниб, ингибитор янус-киназы 1 и янус-киназы 2, одобренный FDA, показал многообещающие результаты в лечении ревматоидного артрита у людей [32]. В исследовании 2020 года барицитиниб смог существенно снизить *in vitro* гиперэкспрессию молекул HLA класса I, стресс ЭПР и апоптоз человеческих β -клеток, инициированный лечением интерфероном. Противовирусное действие барицитиниба интерферону после энтеровирусной инфекции открывает перспективы для вторичной профилактики СД1 [33, 34].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проблема своевременной диагностики и лечения сахарного диабета 1-го типа представляет собой по-прежнему трудную и актуальную задачу. Растет заболеваемость СД1, а некоторые вопросы иммунной дисрегуляции до сих пор остаются открытыми. Было проведено значительное количество исследований для поиска оптимальных мишеней для лечения данного заболевания. Какие-то из них показали хорошие результаты, а некоторые еще необходимо оценить. Однако уже сейчас можно отметить, что распознавание заболевания на раннем этапе, а также его последующий контроль на дальнейших стадиях, способны замедлить развитие патологического процесса и улучшить клинические проявления.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Автор разработал концепцию, провел исследования и подготовку статьи, прочел и одобрил финальную версию перед публикацией.

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

Источник финансирования. Автор заявляет об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Thereby, the **author** conceived the concept, conducted research and preparation of the article, read and approved the final version before publication.

Competing interests. The author declares that he has no competing interests.

Funding source. The study was not supported by any external sources of funding.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лаптев Д.Н., Безлепкина О.Б., Шешко Е.Л., Александрова Г.А., Чумакова О.В., Крестовская Н.М., Кулаев А.Ш., Петеркова В.А. Основные эпидемиологические показатели сахарного диабета 1 типа у детей в Российской Федерации за 2014–2023 годы. *Проблемы эндокринологии*. 2024;70(5):76–83. DOI: 10.14341/probl13515. EDN: HUGASC.
2. Herold K.C., Delong T., Ana Luisa Perdigo A.L., Noah Biru N., Brusko T.M., Walker L.S.K. The immunology of type 1 diabetes. *Nat Rev Immunol*. 2024;24(6):435–451. DOI: 10.1038/s41577-023-00985-4.
3. Lloyd R.E., Tamhankar M., Lernmark Å. Enteroviruses and Type 1 Diabetes: Multiple Mechanisms and Factors? *Annu Rev Med*. 2022;73:483–499. DOI: 10.1146/annurev-med-042320-015952.
4. Predieri B., Bruzzi P., Bigi E., Ciancia S., Madeo S.F., Lucaccioni L., Iughetti L. Endocrine Disrupting Chemicals and Type 1 Diabetes. *Int J Mol Sci*. 2020;21(8):2937. DOI: 10.3390/ijms21082937.
5. Marjomäki V., Flodström-Tullberg M. Cocksackie B virus. *Trends Microbiol*. 2022;30(6):606–607. DOI: 10.1016/j.tim.2022.01.016.
6. Carré A., Vecchio F., Flodström-Tullberg M., You S., Mallone R. Cocksackievirus and Type 1 Diabetes: Diabetogenic Mechanisms and Implications for Prevention. *Endocrine Reviews*. 2023;44(4):737–751. DOI: 10.1210/endrev/bnad007.
7. Nekoua M.P., Alidjinou E.K., Hober D. Persistent coxsackievirus B infection and pathogenesis of type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2022;18(8):503–516. DOI: 10.1038/s41574-022-00688-1.
8. Dariya B., Chalikonda G., Srivani G., Alam A., Nagaraju G.P. Pathophysiology, Etiology, Epidemiology of Type 1 Diabetes and Computational Approaches for Immune Targets and Therapy. *Crit Rev Immunol*. 2019;39(4):239–265. DOI: 10.1615/CritRevImmunol.2019033126.
9. Sun L., Xi S., He G., Li Z., Gang X., Sun C., Guo W., Wang G. Two to Tango: Dialogue between Adaptive and Innate Immunity in Type 1 Diabetes. *J Diabetes Res*. 2020;2020:4106518. DOI: 10.1155/2020/4106518.
10. Yang S., Zhao M., Jia S. Macrophage: Key player in the pathogenesis of autoimmune diseases. *Front Immunol*. 2023;14:1080310. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1080310.
11. Rodrigues K.B., Dufort M.J., Llibre A., Speake C., Rahman M.J., Bondet V., Quiel J., Linsley P.S., Greenbaum C.J., Duffy D., Tarbell K.V. Innate immune stimulation of whole blood reveals IFN-1 hyper-responsiveness in type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2020;63(8):1576–1587. DOI: 10.1007/s00125-020-05179-4.
12. Dariya B., Chalikonda G., Srivani G., Alam A., Nagaraju G.P. Pathophysiology, Etiology, Epidemiology of Type 1 Diabetes and Computational Approaches for Immune Targets and Therapy. *Crit Rev Immunol*. 2019;39(4):239–265. DOI: 10.1615/CritRevImmunol.2019033126.
13. Roep B.O., Thomaïdou S., Van Tienhoven R., Zaldumbide A. Type 1 diabetes mellitus as a disease of the β -cell (do not blame the immune system?). *Nat Rev Endocrinol*. 2021;17(3):150–161. DOI: 10.1038/s41574-020-00443-4.
14. Prasad A.S. Lessons Learned from Experimental Human Model of Zinc Deficiency. *J Immunol Res*. 2020;2020:9207279. DOI: 10.1155/2020/9207279.
15. Eizirik D.L., Szymczak F., Mallone R. Why does the immune system destroy pancreatic β -cells but

- not α -cells in type 1 diabetes? *Nat Rev Endocrinol*. 2023;19(7):425–434. DOI: 10.1038/s41574-023-00826-3.
16. Atkinson M.A., Mirmira R.G. The pathogenic “symphony” in type 1 diabetes: A disorder of the immune system, β cells, and exocrine pancreas. *Cell Metab*. 2023; 35(9):1500–1518. DOI: 10.1016/j.cmet.2023.06.018.
 17. De Boer P., Pirozzi N.M., Wolters A.H.G., Kuipers J., Kusmartseva I., Atkinson M.A., Campbell-Thompson M., Giepmans B.N.G. Large-scale electron microscopy database for human type 1 diabetes. *Nat Commun*. 2020;11:2475. DOI: 10.1038/s41467-020-16287-5.
 18. Абдулхабирова Ф.М., Абросимов А.Ю., Александрова Г.Ф. и др. Эндокринология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. EDN: YPFEXX.
 19. Иванов Д.О., Дитковская Л.В., Марьяна О.И. и др. Анамнестические, клинико-лабораторные и молекулярно-генетические особенности пациентов с неонатальным сахарным диабетом. *Педиатр*. 2024;15(1): 5–18. DOI: 10.17816/PED1515-18.
 20. Струков Е.Л., Похлебкина А.А. Сахарный диабет. Некоторые современные эпидемиологические, генетические и онтогенетические аспекты. *Университетский терапевтический вестник*. 2020;2(3): 42–48.
 21. You Q., He D.M., Shu G.F., Cao B., Xia Y.Q., Xing Y., Ni M., Chen J.F., Shi S.L., Gu H.F., Liu Y., Wu J. Increased formation of neutrophil extracellular traps is associated with gut leakage in patients with type 1 but not type 2 diabetes. *J Diabetes*. 2019;11(8):665–673. DOI: 10.1111/1753-0407.12892.
 22. Petrelli A., Atkinson M.A., Pietropaolo M., Giannoukakis N. Modulation of Leukocytes of the Innate Arm of the Immune System as a Potential Approach to Prevent the Onset and Progression of Type 1 Diabetes. *Diabetes*. 2021;70(2):313–322. DOI: 10.2337/dbi20-0026.
 23. Schweiger D.S. Recent Advances in Immune-Based Therapies for Type 1 Diabetes. *Hormone Research in Paediatrics*. 2023;96(6):631–645. DOI: 10.1159/000524866.
 24. Lin A., Mack J.A., Bruggeman B., Jacobsen L.M., Posgai A.L., Wasserfal C.H., Brusko T.M., Atkinson M.A., Gitelman S.E., Gottlieb P.A., Gurka M.J., Mathews C.E., Schatz D.A., Haller M.J. Low-Dose ATG/GCSF in Established Type 1 Diabetes: A Five-Year Follow-up Report. *Diabetes*. 2021;70(5):1123–1129. DOI: 10.2337/db20-1103.
 25. Sims E.K., Bundy B.N., Stier K., Serti E., Lim N., Long S.A., Geyer S.M., Moran A., Greenbaum C.J., Evans-Molina C., Herold K.C. Teplizumab improves and stabilizes beta cell function in antibody-positive high-risk individuals. *Sci Transl Med*. 2021;13(583):eabc8980. DOI: 10.1126/scitranslmed.abc8980.
 26. Jacobsen L.M., Schatz D.A. Insulin immunotherapy for pretype 1 diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2021;28(4):390–396. DOI: 10.1097/MED.0000000000000648.
 27. Sosenko J.M., Skyler J.S., Herold K.C., Schatz D.A., Haller M.J., Pugliese A., Cleves M., Geyer S., Rafkin L.E., Matheson D., Palmer J.P. Slowed Metabolic Decline After 1 Year of Oral Insulin Treatment Among Individuals at High Risk for Type 1 Diabetes in the Diabetes Prevention Trial-Type 1 (DPT-1) and TrialNet Oral Insulin Prevention Trials. *Diabetes*. 2020;69(8):1827–1832. DOI: 10.2337/db20-0166.
 28. Jacobsen L.M., Bundy B.N., Greco M.N., Schatz D.A., Atkinson M.A., Brusko T.M., Mathews C.E., Herold K.C., Gitelman S.E., Krischer J.P., Haller M.J. Comparing Beta Cell Preservation Across Clinical Trials in Recent-Onset Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2020;22(12):948–953. DOI: 10.1089/dia.2020.0305.
 29. Skyler J.S. New insights into halting type 1 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(8):475–476. DOI: 10.1016/S2213-8587(21)00169-8.
 30. Lenzen S., Jörns A. Therapy concepts in type 1 diabetes mellitus treatment: disease modifying versus curative approaches. *J Mol Med (Berl)*. 2024;102(12):1451–1455. DOI: 10.1007/s00109-024-02494-w.
 31. Warshauer J.T., Bluestone J.A., Anderson M.S. New Frontiers in the Treatment of Type 1 Diabetes. *Cell Metab*. 2020;31(1):46–61. DOI: 10.1016/j.cmet.2019.11.017.
 32. Taylor P.C., Takeuchi T., Burmester G.R., Durez P., Smolen J.S., Deberdt W., Issa M., Terres J.R., Bello N., Winthrop K.L. Safety of baricitinib for the treatment of rheumatoid arthritis over a median of 4.6 and up to 9.3 years of treatment: final results from long-term extension study and integrated database. *Ann Rheum Dis*. 2021;81(3):335–343. DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-221276.
 33. Akhbari P., Richardson S.J., Morgan N.G. Type 1 Diabetes: Interferons and the Aftermath of Pancreatic Beta-Cell Enteroviral Infection. *Microorganisms*. 2020;8(9):1419. DOI: 10.3390/microorganisms8091419.
 34. Apaolaza P.S., Balcacean D., Zapardiel-Gonzalo J., Nelson G., Lenchik N., Akhbari P., Gerling I., Richardson S.J., Rodriguez-Calvo T. Islet expression of type I interferon response sensors is associated with immune infiltration and viral infection in type 1 diabetes. *Science Advances*. 2021;7(9):eabd6527. DOI: 10.1126/sciadv.abd6527.

REFERENCES

1. Laptev D.N., Bezlepina O.B., Sheshko E.L., Aleksandrova G.A., Chumakova O.V., Krestovskaya N.M., Kulaev A.Sh., Peterkova V.A. Main epidemiological indicators of type 1 diabetes mellitus in children in the Russian Federation for 2014–2023. *Problems of*

- endocrinology. 2024;70(5):76–83. (In Russian). DOI: 10.14341/probl13515. EDN: HUGASC.
2. Herold K.C., Delong T., Ana Luisa Perdigoto A.L., Noah Biru N., Brusko T.M., Walker L.S.K. The immunology of type 1 diabetes. *Nat Rev Immunol.* 2024;24(6):435–451. DOI: 10.1038/s41577-023-00985-4.
 3. Lloyd R.E., Tamhankar M., Lernmark Å. Enteroviruses and Type 1 Diabetes: Multiple Mechanisms and Factors? *Annu Rev Med.* 2022;73:483–499. DOI: 10.1146/annurev-med-042320-015952.
 4. Predieri B., Bruzzi P., Bigi E., Cancia S., Madeo S.F., Lucaccioni L., Iughetti L. Endocrine Disrupting Chemicals and Type 1 Diabetes. *Int J Mol Sci.* 2020;21(8):2937. DOI: 10.3390/ijms21082937.
 5. Marjomäki V., Flodström-Tullberg M. Coxsackie B virus. *Trends Microbiol.* 2022;30(6):606–607. DOI: 10.1016/j.tim.2022.01.016.
 6. Carré A., Vecchio F., Flodström-Tullberg M., You S., Mallone R. Coxsackievirus and Type 1 Diabetes: Diabetogenic Mechanisms and Implications for Prevention. *Endocrine Reviews.* 2023;44(4):737–751. DOI: 10.1210/endrev/bnad007.
 7. Nekoua M.P., Alidjinou E.K., Hober D. Persistent coxsackievirus B infection and pathogenesis of type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2022;18(8):503–516. DOI: 10.1038/s41574-022-00688-1.
 8. Dariya B., Chalikonda G., Srivani G., Alam A., Nagaraju G.P. Pathophysiology, Etiology, Epidemiology of Type 1 Diabetes and Computational Approaches for Immune Targets and Therapy. *Crit Rev Immunol.* 2019;39(4):239–265. DOI: 10.1615/CritRevImmunol.2019033126.
 9. Sun L., Xi S., He G., Li Z., Gang X., Sun C., Guo W., Wang G. Two to Tango: Dialogue between Adaptive and Innate Immunity in Type 1 Diabetes. *J Diabetes Res.* 2020;2020:4106518. DOI: 10.1155/2020/4106518.
 10. Yang S., Zhao M., Jia S. Macrophage: Key player in the pathogenesis of autoimmune diseases. *Front Immunol.* 2023;14:1080310. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1080310.
 11. Rodrigues K.B., Dufort M.J., Llibre A., Speake C., Rahman M.J., Bondet V., Quiel J., Linsley P.S., Greenbaum C.J., Duffy D., Tarbell K.V. Innate immune stimulation of whole blood reveals IFN-1 hyper-responsiveness in type 1 diabetes. *Diabetologia.* 2020;63(8):1576–1587. DOI: 10.1007/s00125-020-05179-4.
 12. Dariya B., Chalikonda G., Srivani G., Alam A., Nagaraju G.P. Pathophysiology, Etiology, Epidemiology of Type 1 Diabetes and Computational Approaches for Immune Targets and Therapy. *Crit Rev Immunol.* 2019;39(4):239–265. DOI: 10.1615/CritRevImmunol.2019033126.
 13. Roep B.O., Thomaidou S., Van Tienhoven R., Zaldumbide A. Type 1 diabetes mellitus as a disease of the β -cell (do not blame the immune system?). *Nat Rev Endocrinol.* 2021;17(3):150–161. DOI: 10.1038/s41574-020-00443-4.
 14. Prasad A.S. Lessons Learned from Experimental Human Model of Zinc Deficiency. *J Immunol Res.* 2020;2020:9207279. DOI: 10.1155/2020/9207279.
 15. Eizirik D.L., Szymczak F., Mallone R. Why does the immune system destroy pancreatic β -cells but not α -cells in type 1 diabetes? *Nat Rev Endocrinol.* 2023;19(7):425–434. DOI: 10.1038/s41574-023-00826-3.
 16. Atkinson M.A., Mirmira R.G. The pathogenic “symphony” in type 1 diabetes: A disorder of the immune system, β cells, and exocrine pancreas. *Cell Metab.* 2023;35(9):1500–1518. DOI: 10.1016/j.cmet.2023.06.018.
 17. De Boer P., Pirozzi N.M., Wolters A.H.G., Kuipers J., IKusmartseva I., Atkinson M.A., Campbell-Thompson M., Giepmans B.N.G. Large-scale electron microscopy database for human type 1 diabetes. *Nat Commun.* 2020;11:2475. DOI: 10.1038/s41467-020-16287-5.
 18. Abdulkhabirova F.M., Abrosimov A.Yu., Alexandrova G.F. i dr. *Endocrinology.* Moscow: GEOTAR-Media; 2016. (In Russian). EDN: YPFEXX.
 19. Ivanov D.O., Ditkovskaya L.V., Maryina O.I. i dr. Anamnestic, clinical, laboratory, and molecular genetic characteristics of patients with neonatal diabetes mellitus. *Pediatrician.* 2024;15(1):5–18. (In Russian). DOI: 10.17816/PID 1515-18.
 20. Strukov E.L., Pokhlebkina A.A. Diabetes mellitus. Some modern epidemiological, genetic and ontogenetic aspects. *University Therapeutic Bulletin.* 2020;2(3):42–48. (In Russian).
 21. You Q., He D.M., Shu G.F., Cao B., Xia Y.Q., Xing Y., Ni M., Chen J.F., Shi S.L., Gu H.F., Liu Y., Wu J. Increased formation of neutrophil extracellular traps is associated with gut leakage in patients with type 1 but not type 2 diabetes. *J Diabetes.* 2019;11(8):665–673. DOI: 10.1111/1753-0407.12892.
 22. Petrelli A., Atkinson M.A., Pietropaolo M., Giannoukakis N. Modulation of Leukocytes of the Innate Arm of the Immune System as a Potential Approach to Prevent the Onset and Progression of Type 1 Diabetes. *Diabetes.* 2021;70(2):313–322. DOI: 10.2337/dbi20-0026.
 23. Schweiger D.S. Recent Advances in Immune-Based Therapies for Type 1 Diabetes. *Hormone Research in Paediatrics.* 2023;96(6):631–645. DOI: 10.1159/000524866.
 24. Lin A., Mack J.A., Bruggeman B., Jacobsen L.M., Posgai A.L., Wasserfal C.H., Brusko T.M., Atkinson M.A., Gitelman S.E., Gottlieb P.A., Gurka M.J., Mathews C.E., Schatz D.A., Haller M.J. Low-Dose ATG/GCSF in Established Type 1 Diabetes: A Five-Year Follow-up Report. *Diabetes.* 2021;70(5):1123–1129. DOI: 10.2337/db20-1103.
 25. Sims E.K., Bundy B.N., Stier K., Serti E., Lim N., Long S.A., Geyer S.M., Moran A., Greenbaum C.J., Evans-Molina C., Herold K.C. Teplizumab improves and stabilizes beta cell function in antibody-positive high-risk

- individuals. *Sci Transl Med*. 2021;13(583):eabc8980. DOI: 10.1126/scitranslmed.abc8980.
26. Jacobsen L.M., Schatz D.A. Insulin immunotherapy for pretype 1 diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2021;28(4):390–396. DOI: 10.1097/MED.0000000000000648.
27. Sosenko J.M., Skyler J.S., Herold K.C., Schatz D.A., Haller M.J., Pugliese A., Cleves M., Geyer S., Rafkin L.E., Matheson D., Palmer J.P. Slowed Metabolic Decline After 1 Year of Oral Insulin Treatment Among Individuals at High Risk for Type 1 Diabetes in the Diabetes Prevention Trial-Type 1 (DPT-1) and TrialNet Oral Insulin Prevention Trials. *Diabetes*. 2020;69(8):1827–1832. DOI: 10.2337/db20-0166.
28. Jacobsen L.M., Bundy B.N., Greco M.N., Schatz D.A., Atkinson M.A., Brusko T.M., Mathews C.E., Herold K.C., Gitelman S.E., Krischer J.P., Haller M.J. Comparing Beta Cell Preservation Across Clinical Trials in Recent-Onset Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2020;22(12):948–953. DOI: 10.1089/dia.2020.0305.
29. Skyler J.S. New insights into halting type 1 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(8):475–476. DOI: 10.1016/S2213-8587(21)00169-8.
30. Lenzen S., Jörns A. Therapy concepts in type 1 diabetes mellitus treatment: disease modifying versus curative approaches. *J Mol Med (Berl)*. 2024;102(12):1451–1455. DOI: 10.1007/s00109-024-02494-w.
31. Warshawer J.T., Bluestone J.A., Anderson M.S. New Frontiers in the Treatment of Type 1 Diabetes. *Cell Metab*. 2020;31(1):46–61. DOI: 10.1016/j.cmet.2019.11.017.
32. Taylor P.C., Takeuchi T., Burmester G.R., Durez P., Smolen J.S., Deberdt W., Issa M., Terres J.R., Bello N., Winthrop K.L. Safety of baricitinib for the treatment of rheumatoid arthritis over a median of 4.6 and up to 9.3 years of treatment: final results from long-term extension study and integrated database. *Ann Rheum Dis*. 2021;81(3):335–343. DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-221276.
33. Akhbari P., Richardson S.J., Morgan N.G. Type 1 Diabetes: Interferons and the Aftermath of Pancreatic Beta-Cell Enteroviral Infection. *Microorganisms*. 2020;8(9):1419. DOI: 10.3390/microorganisms8091419.
34. Apaolaza P.S., Balcacean D., Zapardiel-Gonzalo J., Nelson G., Lenchik N., Akhbari P., Gerling I., Richardson S.J., Rodriguez-Calvo T. Islet expression of type I interferon response sensors is associated with immune infiltration and viral infection in type 1 diabetes. *Science Advances*. 2021;7(9):eabd6527. DOI: 10.1126/sciadv.abd6527.

УДК 632.938+615.37-039.71+57.083.32

МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ ИММУННОЙ ТОЛЕРАНТНОСТИ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ

© Александра Юрьевна Пырх, Анна Николаевна Косова,
Анна Валентиновна Васильева, Алефтина Алексеевна Кравцова,
Лев Дмитриевич Балашов

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

Контактное лицо: Александра Юрьевна Пырх — старший лаборант, аспирант кафедры патологической физиологии. E-mail: apyrkh@yandex.ru ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-4761-5067>

Для цитирования: Пырх А.Ю., Косова А.Н., Васильева А.В., Кравцова А.А., Балашов Л.Д. Механизм развития иммунной толерантности при проведении аллерген-специфической иммунотерапии. *Forcipe*. 2025;8(1):43–46.

Поступила: 03.02.2025

Одобрена: 20.03.2025

Принята к печати: 23.04.2025

РЕЗЮМЕ. Аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) является патогенетическим подходом к лечению аллергических заболеваний. АСИТ используется в качестве десенсибилизирующей терапии. Индукция периферической толерантности Т-клеток и стимулирование образования регуляторных Т-клеток являются ключевыми механизмами АСИТ. Механизмы подавления различных провоспалительных клеток, таких как эозинофилы, тучные клетки и базофилы, и развитие толерантности к аллергенам также напрямую или косвенно опосредовано регуляторными Т-клетками. Изучение молекулярных основ имеет решающее значение для понимания регуляции иммунных реакций и их возможных терапевтических целей при аллергических заболеваниях.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: аллерген-специфическая иммунотерапия, АСИТ, механизм аллерген-специфической иммунотерапии, иммунная толерантность

THE MECHANISM OF DEVELOPMENT OF IMMUNE TOLERANCE DURING ALLERGEN-SPECIFIC IMMUNOTHERAPY

© Alexandra Yu. Pyrkh, Anna N. Kosova, Anna V. Vasilieva,
Aleftina A. Kravtsova, Lev D. Balashov

Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2 Lithuania, Saint Petersburg 194100 Russian Federation

Contact information: Alexandra Yu. Pyrkh — laboratory, assistant of the Department of Pathological Physiology. E-mail: apyrkh@yandex.ru ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-4761-5067>

For citation: Pyrkh AYU, Kosova AN, Vasilieva AV, Kravtsova AA, Balashov LD. The mechanism of development of immune tolerance during allergen-specific immunotherapy. *Forcipe*. 2025;8(1):43–46.

Received: 03.02.2025

Revised: 20.03.2025

Accepted: 23.04.2025

ABSTRACT. Allergen-specific immunotherapy (ASIT) is a pathogenetic approach to the treatment of allergic diseases. ASIT is used as a desensitizing therapy. Induction of peripheral T-cell tolerance and stimulation of the formation of regulatory T-cells are the key mechanisms of ASIT. The mechanisms of suppression of various proinflammatory cells, such as eosinophils,

mast cells and basophils, and the development of tolerance to allergens are also directly or indirectly mediated by regulatory T-cells. Studying the molecular basis is crucial for understanding the regulation of immune responses and their possible therapeutic targets in allergic diseases.

KEYWORDS: allergen-specific immunotherapy, ASIT, mechanism of allergen-specific immunotherapy, immune tolerance

ВВЕДЕНИЕ

Иммунная система представляет собой сложный механизм, способный защищать человека от большинства патогенов, сохраняя при этом состояние толерантности к собственным и безопасным чужеродным антигенам. Аллергия является одним из заболеваний, связанных с нарушением иммунной толерантности, которое возникает вследствие гиперреактивности иммунной системы. В настоящее время аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ), заключающаяся в длительном регулярном применении повторных высоких доз экстракта лечебного аллергена способом, отличающимся от его естественной экспозиции, остается единственным патогенетическим подходом в терапии аллергических заболеваний [1, 2].

Проведение АСИТ позволяет уменьшить потребность пациента в симптоматических противоаллергических препаратах, предупредить переход аллергического ринита (АР) в бронхиальную астму (БА), расширение спектра аллергенов, к которым формируется повышенная чувствительность у пациента.

Целью данного обзора является рассмотрение механизма АСИТ в развитии иммунной толерантности при аллергических заболеваниях.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ

В настоящее время развитие иммунной толерантности — основная цель профилактики и лечения аллергических заболеваний. АСИТ влияет на все этапы развития аллергического ответа, в том числе на иммунологическую фазу, что приводит к переключению иммунного ответа с Th2 на Th1 и тормозит как раннюю, так и позднюю фазу аллергического ответа. Таким образом, целью АСИТ является индукция периферической толерантности Т-клеток, модуляция порогов для активации тучных клеток и базофилов и снижение IgE-опосредованного высвобождения гистамина.

Периферическая толерантность характеризуется генерацией регуляторных Т-клеток,

которые способны продуцировать противовоспалительные цитокины, такие как IL-10 и TGF- β . В контроле аллергического воспаления задействовано множество механизмов. Регуляторные Т-клетки не только снижают иммунные реакции Th2, но и воздействуют на другие типы клеток, такие как тучные клетки, базофилы и эозинофилы. Регуляторные Т-клетки способны индуцировать продукцию IgG4 и IgA [3–6], а также напрямую ингибировать дегрануляцию тучных клеток [3].

Существует два основных типа регуляторных Т-клеток, выполняющих различные функции: естественные, выходящие из тимуса Т-клетки (FOXP3+CD4+CD25+), и индуцируемые (адаптивные) регуляторные Т-клетки, образующиеся на периферии из наивных Т-клеток (CD4+) при взаимодействии с антигенами, секретирующие IL-10 (Tr1) и TFP β (Th3). Оба типа регуляторных Т-клеток могут быть индуцированы АСИТ.

Несколько исследований продемонстрировали, что клетки Tr1 присутствуют в большем количестве у здоровых людей с целью предотвращения нежелательного иммунного ответа на непатогенные антигены окружающей среды [7–10]. Три типа Т-клеток (Th1, Th2 и Tr1), распознающие одни и те же эпитопы Т-клеток, сосуществуют как у здоровых людей, так и у людей с атопией в разных пропорциях. Люди с большим количеством Th2-клеток склонны к развитию аллергических реакций, тогда как преобладание Tr1 является защитным в этом отношении [8].

Высокодозное воздействие аллергенов и индукция толерантности были хорошо изучены. Повторное воздействие аллергенов приводит к снижению кожных реакций поздней фазы, связанных с Т-клетками, и нарушению способности Т-клеток пролиферировать и вырабатывать цитокины Th1 и Th2. Эта реакция сохраняется до тех пор, пока продолжается воздействие высоких доз аллергена. Пролиферация специфических Т-клеток, которая подавляется во время воздействия аллергенов, восстанавливается в течение нескольких месяцев после окончания воздействия аллергена. Это явление объясняется переключением специфических для аллергена

Th1 и Th2 клеток в сторону IL-10-секретирующих Tr1 клеток.

Воздействие высоких доз аллергенов также показало увеличение IgG4 и IL-10-продуцирующих клеток Tr1 [11]. Это приводит к снижению активности молекул МНС-II на АПК и ингибирует широкий спектр провоспалительных цитокинов [12]. IL-10 снижает выработку IL-5 Th0 и Th2 и снижает активность эозинофилов [13]. Таким образом, сниженные уровни эозинофильного катионного белка также отмечаются при проведении АСИТ [14–17].

TGF-b, полученный Treg-клетками, играет важную роль в развитии толерантности к аллергенам. Этот цитокин не только ингибирует пролиферацию и дифференцировку В-клеток, но также снижает образование иммуноглобулинов, за исключением секреторного IgA [18–20]. АСИТ увеличивает выработку TGF-b и, соответственно, способствует выделению секреторного IgA [9].

IgG4 — это противовоспалительный изотип, защищающий от развития аллергической реакции. Считается, что IgG4 захватывает аллерген до связывания его с IgE и предотвращает активацию тучных клеток и базофилов [21]. Проведение АСИТ способствует выработке IgG4.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, АСИТ — единственный метод патогенетической терапии аллергических заболеваний, который воздействует непосредственно на механизм развития болезни, вызывает толерантность к аллергену и снижает выраженность симптомов аллергии. В процессе АСИТ происходит смена иммунного ответа с проаллергического на противоаллергический, что все же не приводит к полному излечению. Успешным результатом проведения АСИТ можно считать избавление от клинических проявлений аллергии и переход в латентную сенсibilизацию с сохранением индивидуальной предрасположенности к развитию аллергической реакции.

Многочисленные исследования, посвященные АСИТ, приблизили нас к пониманию процессов, характеризующих аллергическое воспаление и развитие иммунной толерантности, но до конца механизм действия АСИТ остается неясным.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи,

прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

ЛИТЕРАТУРА

1. Larche M., Akdis C.A., Valenta R. Immunological mechanisms of allergenspecific immunotherapy. *Nat Rev Immunol.* 2006;6(10):761–71.
2. Akdis M., Akdis C.A. Therapeutic manipulation of immune tolerance in allergic disease. *Nat Rev Drug Discov.* 2009;8(8):645–60.
3. Gri G. et al. CD4+CD25+ regulatory T cells suppress mast cell degranulation and allergic responses through OX40-OX40L interaction. *Immunity.* 2008;29(5):771–81.
4. Kearley J. et al. Resolution of airway inflammation and hyperreactivity after in vivo transfer of CD4+CD25+ regulatory T cells is interleukin 10 dependent. *J Exp Med.* 2005;202(11):1539–47.
5. Kearley J., Robinson D.S., Lloyd C.M. CD4+CD25+ regulatory T cells reverse established allergic airway inflammation and prevent airway remodeling. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(3):617–24 e6.
6. Meiler F. et al. Distinct regulation of IgE, IgG4 and IgA by T regulatory cells and toll-like receptors. *Allergy.* 2008;63(11):1455–63.
7. Akdis C.A. et al. Role of interleukin 10 in specific immunotherapy. *J Clin Invest.* 1998;102(1):98–106.
8. Akdis M. et al. Immune responses in healthy and allergic individuals are characterized by a fine balance between allergen-specific T regulatory 1 and T helper 2 cells. *J Exp Med.* 2004;199(11):1567–75.
9. Jutel M. et al. IL-10 and TGF-beta cooperate in the regulatory T cell response to mucosal allergens in normal immunity and specific immunotherapy. *Eur J Immunol.* 2003;33(5):1205–14.

10. Meiler F. et al. In vivo switch to IL-10-secreting T regulatory cells in high dose allergen exposure. *J Exp Med.* 2008;205(12):2887–98.
11. Platts-Mills T. et al. Sensitisation, asthma, and a modified Th2 response in children exposed to cat allergen: a population-based cross-sectional study. *Lancet.* 2001;357(9258):752–6.
12. Akdis C.A., Akdis M. Mechanisms and treatment of allergic disease in the big picture of regulatory T cells. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123(4):735–46, quiz 747–8.
13. Schandene L. et al. B7/CD28-dependent IL-5 production by human resting T cells is inhibited by IL-10. *J Immunol.* 1994;152(9):4368–74.
14. Rak S., Hakanson L., Venge P. Immunotherapy abrogates the generation of eosinophil and neutrophil chemotactic activity during pollen season. *J Allergy Clin Immunol.* 1990;86(5):706–13.
15. Намазова-Баранова Л.С., Алексеева А.А., Алтунин В.В. и др. Аллергия у детей. От теории — к практике. М.; 2011.
16. Листопадова А.П., Замятина Ю.Е., Михайлова К.А. Эозинофильный нейротоксин и его клиническая значимость в педиатрии. Медицина: теория и практика. 2024;9(2):51–57. DOI: 10.56871/MTP.2024.98.71.006.
17. Трапезникова А.Ю., Васильева А.Г. Особенности гастроинтестинальной патологии, индуцированной аллергией к белку коровьего молока, в педиатрической практике (обзор литературы). *Children's Medicine of the North-West.* 2023;11(4):57–64. DOI: 10.56871/CmN-W.2023.55.28.006.
18. Нестеренко З.В., Иванина Е.Ю. Патогенетический вектор нейровоспаления, психосоматический концепт при бронхиальной астме у детей: перспективы диагностики и терапии. *Педиатр.* 2024;15(5):57–69. DOI: 10.17816/PED15557-69.
19. Leberman D.A., Edmiston J.S. The role of TGF-beta in growth, differentiation, and maturation of B lymphocytes. *Microbes Infect.* 1999;1(15):1297–304.
20. Borsutzky S. et al. TGF-beta receptor signaling is critical for mucosal IgA responses. *J Immunol.* 2004;173(5):3305–9.
21. Akdis C.A., Akdis M. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(1):18–27, quiz 28–9.
6. Meiler F. et al. Distinct regulation of IgE, IgG4 and IgA by T regulatory cells and toll-like receptors. *Allergy.* 2008;63(11):1455–63.
7. Akdis C.A. et al. Role of interleukin 10 in specific immunotherapy. *J Clin Invest.* 1998;102(1):98–106.
8. Akdis M. et al. Immune responses in healthy and allergic individuals are characterized by a fine balance between allergen-specific T regulatory 1 and T helper 2 cells. *J Exp Med.* 2004;199(11):1567–75.
9. Jutel M. et al. IL-10 and TGF-beta cooperate in the regulatory T cell response to mucosal allergens in normal immunity and specific immunotherapy. *Eur J Immunol.* 2003;33(5):1205–14.
10. Meiler F. et al. In vivo switch to IL-10-secreting T regulatory cells in high dose allergen exposure. *J Exp Med.* 2008;205(12):2887–98.
11. Platts-Mills T. et al. Sensitisation, asthma, and a modified Th2 response in children exposed to cat allergen: a population-based cross-sectional study. *Lancet.* 2001;357(9258):752–6.
12. Akdis C.A., Akdis M. Mechanisms and treatment of allergic disease in the big picture of regulatory T cells. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123(4):735–46, quiz 747–8.
13. Schandene L. et al. B7/CD28-dependent IL-5 production by human resting T cells is inhibited by IL-10. *J Immunol.* 1994;152(9):4368–74.
14. Rak S., Hakanson L., Venge P. Immunotherapy abrogates the generation of eosinophil and neutrophil chemotactic activity during pollen season. *J Allergy Clin Immunol.* 1990;86(5):706–13.
15. Namazova-Baranova L.S., Alekseeva A.A., Altunin V.V. i dr. Allergy in children. From theory to practice. Moscow, 2011. (In Russian).
16. Listopadova A.P., Zamyatina Yu.E., Mikhailova K.A. Eosinophilic neurotoxin and its clinical significance in pediatrics. *Medicine: Theory and Practice.* 2024;9(2):51–57. (In Russian). DOI: 10.56871/MTP.2024.98.71.006.
17. Trapeznikova A.Yu., Vasilyeva A.G. Features of gastrointestinal pathology induced by allergy to cow's milk protein in pediatric practice (literature review). *Children's Medicine of the North-West.* 2023;11(4):57–64. (In Russian). DOI: 10.56871/CmN-W.2023.55.28.006.
18. Nesterenko Z.V., Ivanina E.Yu. Pathogenetic vector of neuroinflammation, psychosomatic concept in bronchial asthma in children: prospects for diagnosis and therapy. *Pediatr.* 2024;15(5):57–69. (In Russian). DOI: 10.17816/PED15557-69.
19. Leberman D.A., Edmiston J.S. The role of TGF-beta in growth, differentiation, and maturation of B lymphocytes. *Microbes Infect.* 1999;1(15):1297–304.
20. Borsutzky S. et al. TGF-beta receptor signaling is critical for mucosal IgA responses. *J Immunol.* 2004;173(5):3305–9.
21. Akdis C.A., Akdis M. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(1):18–27, quiz 28–9.

REFERENCES

1. Larche M., Akdis C.A., Valenta R. Immunological mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *Nat Rev Immunol.* 2006;6(10):761–71.
2. Akdis M., Akdis C.A. Therapeutic manipulation of immune tolerance in allergic disease. *Nat Rev Drug Discov.* 2009;8(8):645–60.
3. Gri G. et al. CD4+CD25+ regulatory T cells suppress mast cell degranulation and allergic responses through OX40-OX40L interaction. *Immunity.* 2008;29(5):771–81.
4. Kearley J. et al. Resolution of airway inflammation and hyperreactivity after in vivo transfer of CD4+CD25+ regulatory T cells is interleukin 10 dependent. *J Exp Med.* 2005;202(11):1539–47.
5. Kearley J., Robinson D.S., Lloyd C.M. CD4+CD25+ regulatory T cells reverse established allergic airway inflammation and prevent airway remodeling. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(3):617–24 e6.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Утв. приказом и.о. ректора
ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России от 27.11.24

НАСТОЯЩИЕ ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ ЯВЛЯЮТСЯ ИЗДАТЕЛЬСКИМ ДОГОВОРОМ

Условия настоящего Договора (далее «Договор») являются публичной офертой в соответствии с п. 2 ст. 437 Гражданского кодекса Российской Федерации. Данный Договор определяет взаимоотношения между редакцией журнала Forcipe (далее по тексту «Журнал»), зарегистрированного Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (РОСКОМНАДЗОР), ПИ № ФС77-74242 от 02 ноября 2018 г., именуемой в дальнейшем «Редакция» и являющейся структурным подразделением ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, и автором и/или авторским коллективом (или иным правообладателем), именуемым в дальнейшем «Автор», принявшим публичное предложение (оферту) о заключении Договора.

Автор передает Редакции для издания авторский оригинал или рукопись. Указанный авторский оригинал должен соответствовать требованиям, указанным в разделах «Представление рукописи в журнал», «Оформление рукописи». При рассмотрении полученных авторских материалов Журнал руководствуется «Едиными требованиями к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» (Intern. committee of medical journal editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Ann. Intern. Med. 1997;126:36–47).

В Журнале печатаются ранее не опубликованные работы по профилю Журнала (хотя бы один из соавторов статьи должен быть либо студентом, либо молодым ученым — до 35 лет).

Журнал не рассматривает работы, результаты которых по большей части уже были опубликованы или описаны в статьях, пред-

ставленных или принятых для публикации в другие печатные или электронные средства массовой информации. Представляя статью, автор всегда должен ставить редакцию в известность обо всех направлениях этой статьи в печать и о предыдущих публикациях, которые могут рассматриваться как множественные или дублирующие публикации той же самой или очень близкой работы. Автор должен уведомить редакцию о том, содержит ли статья уже опубликованные материалы и предоставить ссылки на предыдущую, чтобы дать редакции возможность принять решение, как поступить в данной ситуации. Не принимаются к печати статьи, представляющие собой отдельные этапы незавершенных исследований, а также статьи с нарушением «Правил и норм гуманного обращения с биообъектами исследований».

Размещение публикаций возможно только после получения положительной рецензии.

Все статьи, в том числе статьи аспирантов и докторантов, публикуются бесплатно.

ПРЕДСТАВЛЕНИЕ РУКОПИСИ В ЖУРНАЛ

Авторский оригинал принимает редакция. Подписанная Автором рукопись должна быть отправлена в адрес редакции по электронной почте на адрес l-artuikh@mail.ru.

Автор должен отправить конечную версию рукописи и дать файлу название, состоящее из фамилии первого автора и первых 2–3 сокращенных слов из названия статьи. Информацию об оформлении можно уточнить на сайте: <https://gpmu.org/science/pediatrics-magazine/Forcipe>.

СОПРОВОДИТЕЛЬНЫЕ ДОКУМЕНТЫ

К авторскому оригиналу необходимо приложить экспертное заключение о возможности опубликования в открытой печати (бланк можно запросить l-artyukh@mail.ru или скачать на сайте <https://gpmu.org/science/pediatrics-magazine/Forcipe>).

Рукопись считается поступившей в Редакцию, если она представлена комплектно и оформлена в соответствии с описанными требованиями. Предварительное рассмотрение рукописи, не заказанной Редакцией, не является фактом заключения между сторонами издательского Договора.

При представлении рукописи в Журнал Авторы несут ответственность за раскрытие своих финансовых и других конфликтных интересов, способных оказать влияние на их работу. В рукописи должны быть упомянуты все лица и организации, оказавшие финансовую поддержку (в виде грантов, оборудования, лекарств или всего этого вместе), а также другое финансовое или личное участие.

АВТОРСКОЕ ПРАВО

Редакция отбирает, готовит к публикации и публикует переданные Авторами материалы. Авторское право на конкретную статью принадлежит авторам статьи. Авторский гонорар за публикации статей в Журнале не выплачивается. Автор передает, а Редакция принимает авторские материалы на следующих условиях:

1) Редакции передается право на оформление, издание, передачу Журнала с опубликованным материалом Автора для целей реферирования статей из него в Реферативном журнале ВИНТИ, РНИЦ и базах данных, распространение Журнала/авторских материалов в печатных и электронных изданиях, включая размещение на выбранных либо созданных Редакцией сайтах в сети Интернет в целях доступа к публикации в интерактивном режиме любого заинтересованного лица из любого места и в любое время, а также на распространение Журнала с опубликованным материалом Автора по подписке;

2) территория, на которой разрешается использовать авторский материал, — Российская Федерация и сеть Интернет;

3) срок действия Договора — 5 лет. По истечении указанного срока Редакция оставляет за собой, а Автор подтверждает бессрочное право Редакции на продолжение размещения авторского материала в сети Интернет;

4) Редакция вправе по своему усмотрению без каких-либо согласований с Автором заключать договоры и соглашения с третьими лицами, направленные на дополнительные меры по защите авторских и издательских прав;

5) Автор гарантирует, что использование Редакцией предоставленного им по настоящему Договору авторского материала не нарушит прав третьих лиц;

6) Автор оставляет за собой право использовать предоставленный по настоящему Договору авторский материал самостоятельно, передавать права на него по договору третьим лицам, если это не противоречит настоящему Договору;

7) Редакция предоставляет Автору возможность безвозмездного получения справки с электронными адресами его официальной публикации в сети Интернет;

8) при перепечатке статьи или ее части ссылка на первую публикацию в Журнале обязательна.

ПОРЯДОК ЗАКЛЮЧЕНИЯ ДОГОВОРА И ИЗМЕНЕНИЯ ЕГО УСЛОВИЙ

Заключением Договора со стороны Редакции является опубликование рукописи данного Автора в журнале Forcipe и размещение его текста в сети Интернет. Заключением Договора со стороны Автора, т.е. полным и безоговорочным принятием Автором условий Договора, является передача Автором рукописи и экспертного заключения.

ОФОРМЛЕНИЕ РУКОПИСИ

Статья должна иметь (НА РУССКОМ И АНГЛИЙСКОМ ЯЗЫКАХ):

1. Заглавие (Title) должно быть кратким (не более 120 знаков), точно отражающим содержание статьи.
2. Сведения об авторах (публикуются). Для каждого автора указываются: фамилия, имя и отчество, ученая степень, место работы, почтовый адрес места работы, e-mail, **ORCID**, **SPIN-код**. Фамилии авторов рекомендуется транслитерировать так же, как в предыдущих публикациях или по системе BGN (Board of Geographic Names), см. сайт <http://www.translit.ru>.
3. Резюме (Abstract) (1500–2000 знаков, или 200–250 слов) помещают перед текстом статьи. Резюме не требуется при публикации рецензий, отчетов о конференциях, информационных писем.

Авторское резюме к статье является основным источником информации в отечественных и зарубежных информационных системах и базах данных, индексирующих журнал. Резюме доступно на сайте журнала Forcipe и индексируется сетевыми поисковыми системами. Из аннотации должна быть понятна суть исследования, нужно ли обращаться к полному тексту статьи для получения более подробной, интересующей его информации. Резюме должно излагать только существенные факты работы.

Рекомендуемая структура как аннотации, так и самой статьи IMRAD (для оригинальных исследований структура обязательна): введение (Introduction), материалы и методы (Materials and methods), результаты (Results), обсуждение (Discussion), выводы (Conclusion). Предмет, тему, цель работы нужно указывать, если они не ясны из заглавия статьи; метод или методологию проведения работы целесообразно описывать, если они отличаются новизной или представляют интерес с точки зрения данной работы. Объем текста авторского резюме определяется содержанием публикации (объемом сведений, их научной ценностью и/или практическим значением) и должен быть в пределах 200–250 слов (1500–2000 знаков).

4. Ключевые слова (Keywords) — от 3 до 10 ключевых слов или словосочетаний, которые будут способствовать правильному перекрестному индексированию статьи, помещаются под резюме с подзаголовком «ключевые слова». Предпочтительно использовать ключевые словосочетания из 2–4 слов, наиболее точно отражающих тему статьи. Используйте термины из списка медицинских предметных заголовков (Medical Subject Headings), приведенного в Index Medicus (если в этом списке еще отсутствуют подходящие обозначения для недавно введенных терминов, выберите наиболее близкие из имеющихся). Ключевые слова разделяются запятой.
5. Заголовки таблиц, подписи к рисункам, а также все тексты на рисунках и в таблицах должны быть на русском и английском языках.
6. Сокращений, кроме общеупотребительных, следует избегать. Сокращения в названии статьи, названиях таблиц и рисунков, в выводах недопустимы. Если аббревиатуры используются, то все они должны быть расшифрованы полностью при первом их

упоминании в тексте (например: «Наряду с данными о резидуально-органической недостаточности (РОН), обуславливающей развитие гиперкинетического синдрома (ГКС), расширен диапазон исследований по эндогенной природе данного синдрома»).

7. При представлении рукописи в Журнал Авторы несут ответственность за раскрытие своих финансовых и других конфликтных интересов, способных оказать влияние на их работу. В рукописи должны быть упомянуты все лица и организации, оказавшие финансовую поддержку (в виде грантов, оборудования, лекарств или всего этого вместе), а также другое финансовое или личное участие.

В конце каждой статьи обязательно указываются вклад авторов в написание статьи, источники финансирования (если имеются), отсутствие конфликта интересов, наличие согласия на публикацию со стороны пациентов. Данная информация должна быть переведена на английский язык.

8. Литература (References). Список литературы должен представлять полное библиографическое описание цитируемых работ в соответствии с NLM (National Library of Medicine) Author A.A., Author B.B., Author C.C. Title of article. Title of Journal. 2021;10(2):49–53.

Фамилии и инициалы авторов в приставном списке приводятся **в порядке упоминания** (1, 2, 3 и т.д.). В описании указываются ВСЕ авторы публикации. Библиографические ссылки в тексте статьи даются цифрой в квадратных скобках. Ссылки на неопубликованные работы не допускаются.

Книга:

Юрьев В.К., Моисеева К.Е., Глушенко В.А. Основы общественного здоровья и здравоохранения. Учебник. СПб.: СпецЛит; 2019.

Никифоров О.Н., ред. Санкт-Петербург в 2021 году. СПб.: Петростат; 2022.

Глава из книги:

Тутельян В.А., Никитюк Д.Б., Шарафетдинов Х.Х. Здоровое питание — основа здорового образа жизни и профилактики хронических неинфекционных заболеваний. В кн.: Здоровье молодежи: новые вызовы и перспективы. Т. 3. М.; 2019: 203–227.

Статья из журнала:

Карсанов А.М., Полунина Н.В., Гогичев Т.К. Безопасность пациентов в хирургии. Часть 2: Программа менеджмента качества хирургического лечения. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2019;1(35):56–65. DOI: 10.31556/2219-0678.2019.35.1.056-065.

Тезисы докладов, материалы научных конференций:

Марковская И.Н., Завьялова А.Н., Кузнецова Ю.В. Микробный пейзаж пациента первого года жизни с дисфагией, длительно находящегося в ОРИТ. XXX Конгресс детских гастроэнтерологов России и стран СНГ: тез. докл. М.; 2023: 29–31.

Салов И.А., Маринушкин Д.Н. Акушерская тактика при внутриутробной гибели плода. В кн.: Материалы IV Российского форума «Мать и дитя». Ч. 1. М.; 2000; 516–519.

Авторефераты:

Авилов А.Ю. Девиации полоролевой идентичности мужчин с умственной отсталостью в условиях психоневрологического интерната. Автореф. дис. ... канд. психол. наук. СПб.; 2021.

Описание интернет-ресурса:

Естественное движение населения. Москва: Росстат. Доступен по: <https://rosstat.gov.ru/folder/12781> (дата обращения: 23.10.2023).

Для всех статей необходимо указывать индекс DOI в конце библиографического описания, а также EDN при его наличии.

Примеры:

Саттаров А.Э., Карелина Н.Р. Особенности ростовых процессов у мальчиков и юношей различных пропорций и телосложения, проживающих в южной части Кыргызстана. Педиатр. 2018;9(5):47–52. DOI: 10.17816/PED9547-52. EDN: YRAEPZ.

Voropaeva E.E., Khaidukova Yu.V., Kazachkova E.A., et al. Perinatal outcomes and morphological examination of placentas in pregnant women with critical lung lesions in new COVID-19 coronavirus infection. Ural Medical Journal. 2023;22(2):109–121. DOI: 10.52420/2071-5943-2023-22-2-109-121. EDN: CXRCMN. (In Russian).

Перевод и транслитерация

В зависимости от ситуации следует либо проводить транслитерацию (писать исходные неанглоязычные слова буквами романского алфавита), либо указывать перевод неанглоязычной информации о первоисточниках в References.

Если цитируемая статья написана **на латинице** (на английском, немецком, испанском, итальянском, финском, датском и других языках, использующих романский алфавит), ссылку на нее следует привести на оригинальном языке опубликования и в списке литературы, и в References. Пример (статья в норвежском журнале на норвежском языке):

Ellingsen A.E., Wilhelmsen I. Sykdomsangst blant medisiner og jusstudenter. Tidsskr Nor Laegeforen. 2002;122(8):785–787. (In Norwegian).

Если статья написана **не на латинице** (на кириллице, в том числе на русском), нужно привести официальный перевод или выполнить транслитерацию в романский алфавит. Для книг необходимо в этом случае привести транслитерацию на латиницу. В конце описания в скобках указать язык издания.

Ссылка на источник литературы в References может состоять одновременно и из транслитерированных элементов (например, ФИО авторов, названия журналов), и из переводных (название публикации).

Стандарт транслитерации. При транслитерации рекомендуется использовать стандарт BSI (British Standard Institute, UK). Для транслитерации текста в соответствии со стандартом BSI можно воспользоваться ссылкой <http://ru.translit.ru/?account=bsi>.

ФИО авторов, редакторов. Фамилии и инициалы всех авторов на латинице следует приводить в ссылке так, как они даны в оригинальной публикации. Если в оригинальной публикации уже были приведены на латинице ФИО авторов, в ссылке на статью следует указывать именно этот вариант (независимо от использованной системы транслитерации в первоисточнике). Если в официальных источниках (на сайте журнала, в базах данных, в том числе в eLIBRARY) ФИО авторов на латинице не приведены, следует транслитерировать их самостоятельно по стандарту BSI.

Название публикации. Если у цитируемой работы существует официальный перевод на английский язык или англоязычный вариант названия (его следует искать на сайте журнала, в базах данных, в том числе в eLIBRARY), следует указать именно его. Если в официальных источниках название публикации на латинице не приведено, следует выполнить транслитерацию в романский алфавит по стандарту BSI.

Название издания (журнала). Некоторые неанглоязычные научные издания (журналы) имеют кроме названия на родном языке официальное «параллельное» название на английском (например, у журнала «Сахарный диабет» есть официальное англоязычное название «Diabetes Mellitus»). Таким образом, для списка References в ссылке на статью из русскоязычного журнала следует указать либо транслитерированное название журнала, либо переводное. Переводное название

журнала можно взять либо с официального сайта журнала (или использовать данные о правильном написании англоязычного названия из цитируемой статьи), либо проверить его наличие в базе данных, например в CAS Source Index, библиотеке WorldCat или каталоге Web of Science (ISI), каталоге названий базы данных MedLine (NLM Catalog). В случае, когда у журнала нет официального названия на английском языке, в References нужно приводить транслитерацию по системе BSI. Не следует самостоятельно переводить названия журналов.

Место издания. Место издания в ссылках всегда следует указывать на английском языке и полностью — не в транслитерации и без сокращений. То есть Moscow, а не «Moskva» и не «М.», Saint Petersburg, а не «Sankt Peterburg» и не «SPb».

Название издательства/издателя. В отличие от места издания, название издательства для ссылок в References следует только транслитерировать (за исключением крайне редких случаев наличия у издателя параллельного официального англоязычного названия).

Примеры перевода русскоязычных источников литературы для англоязычного блока статьи.

Книга:

Yuriev V.K., Moiseeva K.E., Glushchenko V.A. Fundamentals of public health and healthcare. Textbook. Saint Petersburg: SpetsLit; 2019. (In Russian).

Nikiforov O.N., ed. Saint Petersburg in 2021. Saint Petersburg: Petrostat; 2022. (In Russian).

Глава из книги:

Tutelyan V.A., Nikityuk D.B., Sharafetdinov Kh.Kh. Healthy nutrition is the basis of a healthy lifestyle and the prevention of chronic non-communicable diseases. In: Youth health: new challenges and prospects. T. 3. Moscow; 2019: 203–227. (In Russian).

Статья из журнала:

Karsanov A.M., Polunina N.V., Gogichaev T.K. Patient safety in surgery. Part 2: Quality management program for surgical treatment. Medical technologies. Evaluation and selection. 2019;1(35):56–65. DOI: 10.31556/2219-0678.2019.35.1.056-065. (In Russian).

Тезисы докладов, материалы научных конференций:

Markovskaya I.N., Zavyalova A.N., Kuznetsova Yu.V. Microbial landscape of a patient in the first year of life with dysphagia who has

been in the ICU for a long time. XXX Congress of pediatric gastroenterologists of Russia and the CIS countries: abstract. report. Moscow; 2023: 29–31.

Salov I.A., Marinushkin D.N. Obstetric tactics in intrauterine fetal death. In: Materialy IV Rossiyskogo foruma “Mat’ i ditya”. Part 1: Moscow; 2000; 516–519. (In Russian).

Авторефераты:

Avilov A.Yu. Deviations of gender role identity of men with mental retardation in a psychoneurological boarding school. PhD thesis. Saint Petersburg; 2021. (In Russian).

Описание Интернет-ресурса:

Natural population movement. Moscow: Rosstat. Available at: <https://rosstat.gov.ru/folder/12781> (accessed: 10.23.2023). (In Russian).

Kealy M.A., Small R.E., Liamputtong P. Recovery after caesarean birth: a qualitative study of women’s accounts in Victoria, Australia. BMC Pregnancy and Childbirth. 2010. Available at: <http://www.biomedcentral.com/1471-2393/10/47/> (accessed: 11.09.2013).

Пример списка литературы (References):

ЛИТЕРАТУРА

1. Криворученко В.К. Жестокое обращение с ребенком. Проявление и меры предотвращения. Информационный гуманитарный портал Знание. Понимание. Умение. 2012; 3. Доступен по: http://www.zpu-journal.ru/e-zpu/2012/3/Krivoruchenko_Child-Abuse (дата обращения: 27.12.2023).
2. Jacobi G., Dettmeyer R., Banaschak S., Brosig B., Herrmann B. Child abuse and neglect: diagnosis and management. Dtsch Arztebl Int. 2010;107(13):231–239. DOI: 10.3238/arztebl.2010.0231.

REFERENCES

1. Krivoruchenko V.K. Child abuse. Manifestation and prevention measures. Informationsnyy gumanitarnyy portal Znaniye. Ponimaniye. Umeniye. 2012; 3. Available at: http://www.zpu-journal.ru/e-zpu/2012/3/Krivoruchenko_Child-Abuse (accessed: 27.12.2023) (In Russian).
2. Jacobi G., Dettmeyer R., Banaschak S., Brosig B., Herrmann B. Child abuse and neglect: diagnosis and management. Dtsch Arztebl Int. 2010;107(13):231–239. DOI: 10.3238/arztebl.2010.0231.

ОТВЕТСТВЕННОСТЬ ЗА ПРАВИЛЬНОСТЬ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ДАННЫХ НЕСЕТ АВТОР.

Остальные материалы предоставляются либо на русском, либо на английском языке, либо на обоих языках по желанию.

Структура основного текста статьи

Введение, изложение основного материала, заключение, литература. Для оригинальных исследований — введение, методика, результаты исследования, обсуждение результатов, литература (IMRAD).

В разделе «методика» обязательно указываются сведения о статистической обработке экспериментального или клинического материала. Единицы измерения даются в соответствии с Международной системой единиц — СИ. Фамилии иностранных авторов, цитируемые в тексте рукописи, приводятся в оригинальной транскрипции.

В конце каждой статьи обязательно указываются вклад авторов в написание статьи, источники финансирования (если имеются), отсутствие конфликта интересов, наличие согласия на публикацию со стороны пациентов.

Объем рукописей

Объем рукописи обзора не должен превышать 25 стр. машинописного текста через два интервала, 12 кеглем (включая таблицы, список литературы, подписи к рисункам и резюме на английском языке), поля не менее 25 мм. Нумеруйте страницы последовательно, начиная с титульной. Объем рукописи статьи экспериментального характера не должен превышать 15 стр. машинописного текста; кратких сообщений (писем в редакцию) — 7 стр.; отчетов о конференциях — 3 стр.; рецензий на книги — 3 стр. Используйте колонтитул — сокращенный заголовок и нумерацию страниц, для помещения вверху или внизу всех страниц статьи.

Иллюстрации и таблицы. Число рисунков рекомендуется не более 5. В подписях под рисунками должны быть сделаны объяснения значений всех кривых, букв, цифр и прочих условных обозначений. Все графы в таблицах

должны иметь заголовки. Повторять одни и те же данные в тексте, на рисунках и в таблицах не следует. Рисунки, схемы, фотографии должны быть представлены в расчете на печать в черно-белом виде или уровнями серого в точечных форматах tif, bmp (300–600 dpi), или в векторных форматах pdf, ai, eps, cdr. При оформлении графических материалов учитывайте размеры печатного поля Журнала (ширина иллюстрации в одну колонку — 90 мм, в 2 — 180 мм). Масштаб 1:1.

РЕЦЕНЗИРОВАНИЕ

Статьи, поступившие в редакцию, обязательно рецензируются. Если у рецензента возникают вопросы, то статья с комментариями рецензента возвращается Автору. Датой поступления статьи считается дата получения Редакцией окончательного варианта статьи. Редакция оставляет за собой право внесения редакторских изменений в текст, не искажающих смысла статьи (литературная и технологическая правка).

АВТОРСКИЕ ЭКЗЕМПЛЯРЫ ЖУРНАЛА

Редакция обязуется выдать Автору 1 экземпляр Журнала на каждую опубликованную статью вне зависимости от числа авторов. Авторы, проживающие в Санкт-Петербурге, получают авторский экземпляр Журнала непосредственно в Редакции. Иногородним Авторам авторский экземпляр Журнала высылается на адрес Автора по запросу от Автора. Экземпляры спецвыпусков не отправляются авторам.

АДРЕС РЕДАКЦИИ

194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2
E-mail: l-artyukh@mail.ru.

Сайты журнала: <https://gpmu.org/science/pediatrics-magazine/Forcipe>
<https://ojs3.gpmu.org/index.php/forcipe>.