

Д.В. Дмитренко, С.Н. Зобова, Т.Г. Рукша, Т.И. Прусова,
А.А. Усолицева

КЛЕТОЧНЫЕ И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ НЕЙРОСТЕРОИДОВ В РАЗЛИЧНЫХ ОТДЕЛАХ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ КРЫС (ЧАСТЬ I)

DOI 10.25789/YMJ.2021.74.30

УДК [612.82:577.17:611.81]-092.9

Нейроактивные стероиды представляют собой класс эндогенных стероидов, синтезирующихся в нервной ткани и/или способных оказывать модулирующее влияние на её функциональную активность головного мозга. Первая часть обзора посвящена малоисследованным геномным и негеномным механизмам действия прегненолона, прегненолона сульфата, их синтетических аналогов, и выявлению особенностей секреции прегненолона и его метаболита в различных отделах центральной нервной системы крыс в онтогенетическом аспекте. Представлен ряд эффектов прегненолона и прегненолона сульфата, таких как модуляция NMDA, GABA_A, кинаиновых и AMPA рецепторов, потенциалзависимых Ca²⁺ каналов *in vitro* и *in vivo* и др., сделана попытка систематизации основных эффектов нейростероидов в зависимости от отдела ЦНС.

Ключевые слова: нейростероиды, нейротрансмиттеры, отделы центральной нервной системы, онтогенез, прегненолон, прегненолона сульфат, PREG, PREGS, KK-169, NMDA-рецептор, GABA_A-рецептор, AMPA-рецептор.

Neuroactive steroids are a class of endogenous steroids synthesized in the nervous tissue and / or capable of having a modulating effect on its functional activity in the brain. The first part of the review is devoted to the little-studied genomic and non-genomic mechanisms of action of pregnenolone, pregnenolone sulfate, and their synthetic analogs, and to the identification of peculiarities of the secretion of pregnenolone and its metabolite in various parts of the central nervous system of rats in the ontogenetic aspect. A number effects of pregnenolone and pregnenolone sulfate are presented, such as modulation of NMDA, GABA_A, kainate and AMPA receptors, voltage-dependent Ca²⁺ channels *in vitro* and *in vivo*, etc., an attempt was made to systematize the main effects of neurosteroids depending on the central nervous system.

Keywords: neurosteroids, neurotransmitters, regions of central nervous system, ontogenesis, pregnenolone, pregnenolone sulfate, PREG, PREGS, KK-169, NMDA-receptor, GABA_A-receptor, AMPA-receptor.

Принятые сокращения: AMPA – α-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовая кислота; GABA_A – рецептор γ-аминомасляной кислоты типа A; mEPSCs – miniature excitatory postsynaptic currents, минимальные возбуждающие постсинаптические токи; NMDA – N-метил-D-аспартат; OATP – organic anion transporting polypeptides, транспортёр органических ионов; TRP-channel - Transient receptor potential channels, кальций-проницаемый ионный канал с транзитным рецепторным потенциалом; CREB - cAMP response element-binding protein, транскрипционный фактор, связывающий цАМФ-ответные элементы генома.

1. Введение. В настоящее время основными нейростероидами являются прегнановые стероиды, к которым относятся дегидроэпиандростерон (DHEA) и дегидроэпиандростерона сульфат (DHEAS), прегненолон (PREG) и прегненолона сульфат (PREGS). Матричная РНК, белковые составляющие нейростероидов обнаруживаются внутриклеточно в нейронах коры, гиппокампа, таламуса, миндалевидного тела, гипоталамуса,

ядрах спинного мозга. Концентрация каждого из выделенных стероидов в головном мозге крыс значительно превышала таковую в кровеносном русле, что не изменялось и после адренал- и орхэктомии. Нейростероиды модулируют активность ряда нейротрансмиттеров и ядерных рецепторов стероидных гормонов, не являясь специфичными и облигатными лигандами, поэтому их регуляторная активность носит избыточный характер и может перекрываться другими эндогенными медиаторами, многие мишени для действия нейростероидов до сих пор не идентифицированы [1].

2. Прегненолон и прегненолона сульфат. Синтез прегненолона из холестерина происходит в митохондриях с помощью фермента цитохрома P450_{sc} (cholesterol side-chain cleavage enzyme). В дальнейшем PREG преобразуется в различные нейроактивные метаболиты [5]. Примечательно, что лимитирующим событием стероидогенеза является не активность цитохрома P450_{sc}, а транспорт холе-

стерина через наружную митохондриальную мембрану. Механизмы этого процесса до сих пор являются полностью неизученными, однако известно, что, по крайней мере, два белка - StAR и TsPO принимают непосредственное участие в данном процессе [8]. Сульфотрансфераза превращает PREG в PREGS – один из наиболее важных нейростероидов, синтезирующихся в ЦНС. Наличие PREGS в головном мозге грызунов (самцов мышей и крыс в возрасте 2 мес.) было подтверждено с помощью использования жидкостной хроматографии в тандеме с масс-спектрометрией (LC-MS/MS), концентрации в СМЖ, плазме крови, гиппокампе, коре составили 3, 1, 20 и 17 нг/г соответственно [1]. Доказано также присутствие PREGS в образцах головного мозга человека [4].

Следует отметить, что PREGS, воздействующий на нейроны в центральной нервной системе, не всегда имеет нейрональное происхождение. Часть PREGS попадает в ЦНС через ГЭБ с помощью транспортера органических

ИПО ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ: ДМИТРЕНКО Диана Викторовна - д.м.н., зав. кафедрой, mart2802@yandex.ru, ORCID:0000-0003-4639-6365, ЗОБОВА Светлана Николаевна - к.м.н., н.с.; н.с. НИИ медицинских проблем Севера ФИЦ КНЦ СО РАН, ORCID: 0000-0003-2748-3164, РУКША Татьяна Геннадьевна - д.м.н., проф., зав. кафедрой, ORCID: 0000-0001-8142-4283, ПРУСОВА Татьяна Игоревна - студентка, лаборант, ORCID: 0000-0001-8844-0622, УСОЛИЦЕВА Анна Александровна – клинич. ординатор, лаборант, ORCID:0000-0002-9678-6719.

анионов (OATP), экспрессируемого в клетках сосудистого сплетения. Другие представители этого же семейства транспортеров, OST α -OST β , обладая более высокой специфичностью к PREGS, у лабораторных мышей выполняют обратную функцию - способствуют удалению PREGS из нейронов [7].

2.1. Основные молекулярные мишени. Несмотря на наличие огромного количества информации о молекулярных механизмах действия различных метаболитов PREG, данные об эффектах самого PREG немногочисленны. Установлено, что в стриаталлидарной системе (табл. 1) PREG угнетает стимулированное NMDA высвобождение допамина через взаимодействие с sigma-1 и sigma-2 рецепторами, т. к. применение антагонистов (DuP734 и Lu28179 соответственно) приводит к полной отмене данного эффекта. Внутриклеточный каскад, обеспечивающий трансдукцию сигнала с sigma-рецепторов, включает протеинкиназу C β , поскольку ингибитор фермента LY379196 также устраняет влияние PREG на высвобождение допамина [3].

PREGS взаимодействует с множеством различных рецепторов лиганд-активируемых ионных каналов как пресинаптически, так и постсинаптически [26]. Будучи возбуждающим нейростероидом, PREGS является негативным модулятором для GABA $_A$, каинатных и AMPA рецепторов и оказывает позитивный модулирующий эффект в отношении NMDA рецепторов, опосредованный через сайт, отличный от сайта связывания глицина [4]; является агонистом кальций-проницаемых ионных каналов с транзиторным рецепторным потенциалом (TRP-channel) [3], а в наномолярных и пикомолярных концентрациях PREGS оказывает положительное влияние на выделение дофамина в черной субстанции крыс как *in-vivo*, так и *ex-vivo* [9].

Проникновение в клетку Ca $^{2+}$, опосредованное NMDA-рецепторами, наращивает активацию нейрона и «синаптическую силу» – процесс, получивший название долговременной потенциации и лежащий в основе «обучения» нейронов – формирования кратковременной памяти и пространственной памяти [8]. Также при воздействии на NMDA-рецепторы повышается количество внутриклеточного цАМФ, что приводит к увеличению концентрации и активности транскрипционного фактора, связывающего CRE фрагменты генома (CREB) и регулиру-

ющего транскрипцию многих нейропептидов, а значит вторично влияющего на синаптическую пластичность. Это является примером геномного действия PREGS [6]. Изучение эффектов прегненолона сульфата и его синтетических аналогов (KK-169, KK-181) на NMDA-рецепторы имеет важное клиническое значение, поскольку процессы, лежащие в основе «обучения» нейронов в норме, могут нарушаться и приводить к развитию симптомов шизофрении и аутизма. В связи с этим PREGS и его синтетические аналоги рассматриваются в качестве возможных средств терапии при данных состояниях. Для того, чтобы использовать вещества с этой целью, нужно точно установить точки приложения PREGS в нейроне, молекулярные механизмы его взаимодействия с NMDA рецепторами. Общеизвестно, что сульфатированные молекулы обладают сравнительно большей гидрофильностью по сравнению с несольфатированными предшественниками, поэтому логично, что PREGS и другие сульфатированные нейростероиды будут в большей степени действовать на рецепторы-мишени на внешней мембране клеток. Однако доказано, что близкий синтетический аналог PREGS, KK-169, обладающий практически идентичными с PREGS эффектами на NMDA, AMPA рецепторы и синаптическую передачу, способен накапливаться в клетке, несмотря на повышение гидрофильных свойств. Наличие внутриклеточных мишеней для PREGS и/или KK-169, влияние их накопления на функции и структуру нейрона, возможность использования данных веществ в терапии продолжают изучаться. В настоящее время основным ограничением для терапевтического использования этих веществ является их побочное ингибирующее воздействие на GABA $_A$ рецепторы. Также были изучены свойства KK-169, которые в дальнейшем могут быть применены при описании механизмов влияния PREGS

на NMDA-рецепторы. Так, KK-169 изменяет реакцию взаимодействия глутамата с NMDA рецептором таким образом, чтобы реакция на глутамат была максимально возможной и вызывала более продолжительную и эффективную деполяризацию мембраны нейрона при минимальном количестве глутамата в синаптической щели, что предотвращает раннюю десенситизацию рецепторов. Десенситизация наступает только при одновременно нефизиологически высокой концентрации как KK-169, так и самого глутамата. Десенситизация не наступает при высокой концентрации глутамата в отсутствие KK-169 в синаптической щели, что ещё раз подчеркивает регуляторную функцию нейростероидов в функционировании синапса. Таким образом, чем больше агониста NMDA-рецептора находится в синаптической щели, тем меньше будет эффект PREGS, поскольку в физиологических условиях он повышает эффективность действия агониста [3]. Интересен также эффект значительного повышения как амплитуды потенциала действия, так и скорости его затухания при воздействии KK-169 на autapse-синапс (синапс нейрона, при котором его дендрит образует синапс с собственным телом). KK-169 уменьшает время взаимодействия между NMDA рецептором и его антагонистом, мемантином, в присутствии N-метил-D-аспартата. Однако этот эффект может иметь двойственную природу и объясняться как повышением возможности к открытию ионных каналов, опосредованной через взаимодействие NMDA с его агонистами в присутствии KK-169, так и повышением исключительно количества NMDA-рецепторов в присутствии KK-169 [2].

Показано, что PREGS способен изменять функциональную активность рекомбинантного NMDA рецептора гетерологичных клеток, сформированного путём сочетания NR1 субъединицы с одной из субъединиц NR2

Таблица 1

Спектр основных эффектов прегненолона (PREG) в различных отделах ЦНС без учета онтогенетических особенностей

Отдел ЦНС	Основной эффект	Условие наблюдения эффекта	Рецепторный аппарат, опосредующий эффект	Значение
Стриатум	NMDA-стимулированное высвобождение допамина (-)	-	Sigma-1 (+) Sigma-2 (+)	Влияние на процессы нейрональной и поведенческой пластичности

(NR2A, NR2B, NR2C или NR2D). Так, прегненолона сульфат потенцирует ионные токи, индуцированные NMDA, глутаматом и глицином через NR1/NR2A и NR1/NR2B рецепторы, ингибируя активность соответствующих рецепторов подклассов NR1/NR2C и NR1/NR2D [2]. Поскольку экспрессия субъединицы NR2 имеет топологические особенности и изменяется в процессе онтогенеза, эффекты прегненолона сульфата могут быть различны в зависимости от отдела центральной нервной системы и стадии индивидуального развития. Другие прегн-5-ен стероиды также потенцируют активность NMDA рецептора.

PREGS может опосредовать своё влияние на NMDA рецептор, препятствуя отщеплению агониста или воздействуя на кинетику деактивации и макроскопическую десенситизацию NMDA рецептора (табл. 2), что было продемонстрировано на культуре трансфецированных клеток HEK-293 в отношении подклассов NR1a/NR2A и NR1b/NR2B [3, 8]. Известно, что активность NMDA рецептора модулируется рядом эндогенных молекул, в числе которых цинк, полиамины и протоны. В то время как цинк и полиамины оказывают модулирующий эффект через увеличение или ослабление тонического протонного ингибирования, влияние PREGS не зависит от протонного сенсора. Участок рецепторной субъединицы NR2B, названный стероидным модуляторным доменом SMD1 и представленный J/K петлями в зоне S2 сайта распознавания глутамата и четвёртым трансмембранным регионом, может опосредовать как стероидные, так и протонные регуляторные механизмы, способствуя формированию гидрофобного кармана для взаимодействия с PREGS [9].

Как видно из описанных выше данных, более изученным является возбуждающий эффект, оказываемый PREGS на NMDA-рецепторы, однако существуют данные, указывающие на его двунаправленное действие при высоких внеклеточных концентрациях ионов Ca (при концентрации более 0,5 ммоль/л). В perforated whole-cell модификации метода локальной фиксации разности потенциалов PREGS в отсутствие Ca²⁺ усиливал все NMDA-рецептор-зависимые пиковые и постоянные ионные токи, в то время как при внеклеточной концентрации Ca²⁺ 0,5 ммоль/л и выше PREGS оказывал ингибирующее влияние на ток ионов. В рамках этого же исследования [10], при использовании cell-attached моди-

фикации метода локальной фиксации разности потенциалов, когда возможен анализ ионного тока через отдельный NMDA-рецептор-зависимый ионный канал, было обнаружено, что бинаправленные эффекты PREGS на данные ионные каналы обусловлены влиянием преимущественно на среднее время открытия ионного канала, величину, которая является постоянной для определенного типа рецептора. Влияние Ca²⁺ на эффект PREGS может варьировать в зависимости от структуры самого NMDA рецептора. При наличии DRPEER и exon-5 мотивов в GluN1 субъединице рецептора, происходит соответственно либо связывание Ca²⁺ (DRPEER является кальций-связывающим мотивом), либо такое изменение конформации рецептора, которое ингибирует влияние ионов (протонов H⁺, Zn²⁺, Ca²⁺) на рецептор. То есть наличие любого из этих мотивов приводит к тому, что даже в присутствии Ca²⁺ при действии PREGS на NMDA-рецептор возникал эффект потенцирования. Данные результаты были получены при эксперименте с GluN1-GluN2A модификацией NMDA-рецептора [6, 10].

Показано, что PREGS вызывает долговременную постсинаптическую потенциацию, опосредованную AMPA рецепторами [2]. С помощью техники "patch clamp" (*patch* – заплатка, *clamp* здесь – захват, фиксация – метод локальной фиксации потенциала) CA1 пирамидных нейронов установлено, что короткая пятиминутная экспозиция PREGS индуцирует долговременную потенциацию в культуре гиппокампальных нейронов, выделенных от новорождённых крысят на 3-5-й, но не на 6-й день постнатального развития. Имеются данные о транзиторном увеличении высвобождения глутамата из пресинаптических окончаний под действием PREGS, что, вероятно, служит триггерным механизмом для долговременной потенциации функции постсинаптических AMPA рецепторов. Эти постсинаптические эффекты опосредованы NMDA рецепторами, имеющими в своём составе субъединицы NR2B. Механизм пресинаптического действия PREGS включает увеличение внутриклеточного кальция через NMDA рецепторы с субъединицей NR2D, регуляция экспрессии которой также может осуществляться постнатально. Аналогичные эффекты могут быть опосредованы PREG и PREGS, образующимися эндогенно в гиппокампальных нейронах. Деполяризация гиппокампальных срезов приводит к

продолжительному возрастанию частот малых возбуждающих постсинаптических ионных токов, при этом данный эффект наблюдается только в нейронах, выделенных от 3-4-дневных крысят [1], и отсутствует в гиппокампах 6-10-дневных животных. Более того, преинкубирование культивируемых срезов с антителами против PREGS приводит к отмене эффекта долговременной потенциации, что позволяет сделать предположение о влиянии локальной продукции прегненолона сульфата, высвобождающегося после деполяризации, на процессы синаптогенеза [2].

P450scс – фермент, конвертирующий холестерин в прегненолон, – обнаруживается в головном мозге грызунов на ранних стадиях онтогенеза, максимум экспрессии NMDA-рецептора выявляется значительно позднее, следовательно, эндогенный синтез PREG и PREGS может оказывать влияние на функциональную активность NMDA, AMPA, каинатных и GABA_A рецепторов на поздних стадиях внутриутробного развития.

Помимо регуляции глутаматергической трансмиссии, в гиппокампе отмечено ингибирующее влияние PREGS как на спонтанное, так и на потенциалзависимое высвобождение γ-аминомасляной кислоты (GABA) (табл. 2), важнейшего тормозного медиатора в ЦНС, о чём свидетельствует уменьшение частоты спонтанных ингибирующих постсинаптических ионных токов при действии PREGS [10].

2.2 Функции прегненолона и прегненолона сульфата in vivo. Установлено, что PREGS повышает конвульсантную потенциальность NMDA, усиливает долговременную память у мышей, воспроизводящая память у крыс при введении непосредственно в область гигантоклеточного ядра. PREGS предупреждает индуцированную антагонистами недостаточность эффектов NMDA (табл. 2) в тесте пассивного избегания и антагонистическую дизоципин-индуцированную амнезию у крыс. Необходимость сульфатирования подтверждена тестами химического ингибирования этого процесса. Показано, что хроническое ингибирование эстрон сульфатом сульфатазной активности в отношении стероидов улучшает память в тесте пассивного избегания. Эксперименты с введением PREGS и ингибированием сульфатазной активности позволяют предположить, что поведение животных коррелирует с позитивной модуляцией NMDA рецепторов.

Таблица 2

**Спектр основных эффектов прегненолона сульфата (PREGS) в различных отделах ЦНС
без учета онтогенетических особенностей**

Отдел ЦНС	Основной эффект	Особое условие для наблюдения эффекта	Рецепторный аппарат, опосредующий эффект	Значение
Гиппокамп	Спонтанное высвобождение глутамата (δ^+)	Культура гиппокампальн. нейронов новорождённых крысят. Срезы гиппокампа 3-4-дневных крысят	Sigma-1 (+)	Регуляция синаптогенеза, формирование синаптической нейрональной сети
	Стимулированное высвобождение глутамата (+)	Зрелые гиппокампальн. нейроны	Sigma-1 (+)	Улучшение процессов обучения и запоминания вследствие парного облегчения (PPF) в зрелых гиппокампальн. нейронах
	Спонтанное высвобождение γ -аминомасляной кислоты (-)	Зрелые гиппокампальн. нейроны	Sigma-1 (+)	Модуляция базального уровня возбудимости, усиление продолжительной потенциации, улучшение памяти и обучения
	Высвобождение ацетилхолина (+)	Внутрижелудоч. инъекция, инфузия в medial septum nucleus, тела ацетилхолинэргич. нейронов		Облегчение процессов запоминания
	Спонтанное высвобождение норэпинефрина (o) NMDA-стимулированное высвобождение норэпинефрина (-)	Гиппокампальн. срезы, синапсомы	Sigma-1 (+)	Влияние на процессы запоминания и обучения, участие в патогенезе эпилепсии
Префронтальная кора	Спонтанное высвобождение глутамата (+)	В концентрации ~20 μ M	Sigma-1(+), α 1-адренорецептор (+), σ 1-рецептор (+)	Улучшение синаптической передачи, когнитивных функций
	Допамин-стимулированное высвобождение глутамата (-) 5-НТ-стимулированное высвобождение глутамата (-) Спонтанное высвобождение глутамата (o)	В концентрации ~1 μ M	Активация G_i -опосредованного сигнального каскада	Угнетение стимулированного высвобождения глутамата может играть важную роль в патогенезе нейропсихиатрических заболеваний
	Высвобождение ацетилхолина (+)	-	-	Улучшение когнитивных процессов
Стриатум	Спонтанное высвобождение глутамата (o)	-	-	-
Гипоталамус	Высвобождение допамина (o)	-	-	-
Nucleus accumbans	Высвобождение допамина (+)	Интрацеребровентрикулярн. инъекция	-	Медиация поведенческих реакций (мотивация, поощрение)

Примечание. (+) стимулирующее влияние; (-) ингибирующее влияние; (o) отсутствие эффекта.

PREG может обладать функциями, не связанными с активностью в отношении GABA, NMDA или других рецепторов нейротрансмиттеров. В головном мозге грызунов (как плодов, так и взрослых особей) описан прегненолонсвязывающий белок с высокой аффинностью и низкой ёмкостью [5], идентифицированный как MAP2. Взаимодействие прегненолона с MAP2 отличается насыщенностью и усиливается при ассоциации с тубулином.

PREGS, напротив, не способен взаимодействовать с микротрубочками, а прогестерон связывается с MAP2 с такой же аффинностью, как и прегненолон, но вне зависимости от ассоциации с тубулином.

Выводы. Прегненолон и прегненолона сульфат – важные компоненты нормального нейростероидного профиля крыс, в настоящее время наиболее изучены вопросы их воздействия на NMDA-рецепторы, причем, как воз-

буждающего, так и двунаправленного, релизинг основных нейротрансмиттеров (глутамат, гамма-аминомасляная кислота), процесс онтогенеза нервной системы. Полученные данные о нейростероидах могут быть с успехом применены и при исследовании физиологического и патофизиологического нейростероидного профиля человека, так как существуют данные, указывающие на его схожесть с нейростероидным профилем крыс. Однако многие

молекулярные механизмы действия PREG и PREGS, как и их возможные побочные эффекты, остаются не до конца раскрытыми, поэтому применение двух этих нейростероидов в клинической практике остается противоречивым и во многом невозможным.

Литература

1. Рыжавский Б.Я. Сравнительная оценка стероидогенной активности клеток мозга, продуцирующих стероиды, и клеток эндокринных желез / Рыжавский Б.Я., Демидова О.В., Литвинцева Е.М., Ткач О.В. // Дальневосточ. медицинский журнал. 2015; 4: 72-75.

Ryzhavskiy B.Ya., Demidova O.V., Litvintseva E.M., Tkach O.V. Comparative assessment of steroidogenic activity of the brain cells, producing steroids, and the cells of endocrine glands // Far-Eastern medical journal. 2015; 4: 72-75

2. Chisari M, Wilding TJ, Brunwasser S, Krish-

nan K, Qian M, et al. Visualizing pregnenolone sulfate-like modulators of NMDA receptor function reveals intracellular and plasma-membrane localization. *Neuropharmacology*. 2019 (January); 144: 91–103.

3. Divyan A, Chopra, Daniel T. Monaghan and Shashank M. Bidirectional effect of Pregnenolone sulfate on GluN1/GluN2A N-Methyl-D-Aspartate receptor gating depending on extracellular calcium and intracellular milieu. *Molecular Pharmacology*, 2015 (October); 88: 650-659.

4. Gunn BG, Cunningham L, Mitchell SG, Swinny JD, Lambert JJ, Belelli D (January 2015). "GABAA receptor-acting neurosteroids: a role in the development and regulation of the stress response". *Frontiers in Neuroendocrinology*. 2015 (January) 36: 28–48. doi:10.1016/j.yfrne.2014.06.001. PMC 4349499. PMID 24929099.

5. Kazuyoshi Tsutsui. Discovery of cerebellar and pineal neurosteroids and their biological actions on the growth and survival of Purkinje cells during development. *Gen Comp Endocrinol*. 2019 (December). 1;284:113051. doi: 10.1016/j.ygcen.2018.10.014.

6. Meletti S, Lucchi C, Monti G, Giovannini G, Bedin R, Trenti T, Rustichelli C, Biagini G. Decreased allopregnanolone levels in cerebrospinal fluid obtained during status epilepticus. *Epilepsia*. 2017; 58: 16–20. [PubMed: 27888513]

7. Pennell KD, Woodin MA, Pennell PB. Quantification of neurosteroids during pregnancy using selective ion monitoring mass spectrometry. *Steroids*. 2015; 95:24–31. [PubMed: 25541057]

8. Rahmani B, Ghasemi R, Dargahi L, Ahmadiani A, Haeri A. Neurosteroids; potential underpinning roles in maintaining homeostasis. *Gen Comp Endocrinol*. 2016 (January) 1;225:242-250. doi: 10.1016/j.ygcen.2015.09.030.

9. Reddy DS. Neurosteroids for the potential protection of humans against organophosphate toxicity. *Ann N Y Acad Sci*. 2016 Aug;1378(1):25-32. doi: 10.1111/nyas.13160.

10. Sachidanandan D, Bera AK. Inhibition of the GABAA Receptor by Sulfated Neurosteroids: A Mechanistic Comparison Study between Pregnenolone Sulfate and Dehydroepiandrosterone Sulfate. *Journal of Molecular Neuroscience*. 2015 (August); 56(4):868-877.

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

Ю.Р. Ахвердян, Б.В. Заводовский, Ю.В. Полякова, Л.Е. Сивордова, Е.В. Папичев

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ МАРКЕРАМИ КОСТНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ И РИСКОМ ПЕРЕЛОМА КОСТЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

DOI 10.25789/YMJ.2021.74.31

УДК 616.72

Цель исследования состоит в изучении возможности прогнозирования переломов костей путем определения концентрации маркеров костного ремоделирования у пациентов с ревматоидным артритом (РА). Изучена диагностическая ценность лабораторного определения маркеров костного ремоделирования (CrossLaps, P1NP и 25-ОН витамина D в сыворотке крови) с использованием характеристической кривой (ROC кривая). Установлено, что лабораторное определение C-телопептида коллагена I типа, P1NP, 25-ОН витамина D для прогнозирования риска переломов при РА обладает хорошим качеством.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, остеопороз, маркеры костного ремоделирования.

The aim of the study is to study the possibility of predicting bone fractures by determining the concentration of markers of bone remodeling in patients with rheumatoid arthritis (RA). The diagnostic value of laboratory determination of bone remodeling markers (CrossLaps, P1NP and 25-OH vitamin D in serum) was studied using a characteristic curve (ROC curve). It was found that laboratory determination of type I collagen C-telopeptide for predicting the risk of fractures in RA is of good quality.

Keywords: rheumatoid arthritis, osteoporosis, markers of bone remodeling.

Введение. Согласно данным ВОЗ, ревматоидный артрит (РА) занимает второе место среди ревматических заболеваний. В мире РА страдают около 58 млн. чел. [1, 2]. Хотя этиология заболевания до конца не выяснена, па-

тогенез РА характеризуется активизацией клеток иммунной системы [3].

По имеющимся на сегодняшний день данным, до половины случаев РА (до 48,6%) осложняется развитием остеопении и остеопороза (ОП), что приводит к появлению болей в костях, возникновению переломов при незначительной травме, изменению осанки, ранней инвалидизации больных трудоспособного возраста [6, 8]. Патогенетическими причинами развития вторичного ОП при РА являются прием глюкокортикостероидов (ГКС), наличие хронического иммуновоспалительного процесса и низкая физическая активность. В связи с не-

достаточной изученностью этиологии, патогенеза, отсутствием специфических клинических и лабораторных признаков заболевания (особенно на ранних этапах) практический врач часто сталкивается с затруднениями как на этапе диагностики ОП у больных РА, так и при выборе оптимальной тактики лечения [3].

На современном этапе для диагностики ОП, выявления нарушений метаболизма костной ткани и прогнозирования развития низкоэнергетических переломов костей применяются лабораторные, гистологические и лучевые методы исследования. В клинической практике для исследования состояния

ФГБНУ «НИИ КиЭР им. А.Б. Зборовского», г. Волгоград: **АХВЕРДЯН Юрий Рубенович** – к.м.н., с.н.с., doctor_2001@mail.ru, **ЗАВODOVСКИЙ Борис Валерьевич** – д.м.н., зам. директора по научной работе, rebma@rebma.ru, **ПОЛЯКОВА Юлия Васильевна** – к.м.н., н.с., **СИВОРДОВА Лариса Евгеньевна** – к.м.н., в.н.с., **ПАПИЧЕВ Евгений Васильевич** – м.н.с. ФГБНУ «НИИ КиЭР им. А.Б. Зборовского».