ISSN 2541-9420 (Print)
ISSN 2587-9596 (Online)
16+

# ACTA BIOMEDICA SCIENTIFICA

Vol. 6
№ 3
2021



ISSN 2541-9420 (Print)
ISSN 2587-9596 (Online)
16+

# ACTA BIOMEDICA SCIENTIFICA

Том 6
№ 3
2021

**Главный редактор**
Колесников С. И., академик РАН (РФ, Иркутск – Москва)

**Зам. главного редактора**
Рычкова Л. В., член-корр. РАН (РФ, Иркутск)
Сороковиков В. А., д.м.н., профессор (РФ, Иркутск)
Щуко А. Г., д.м.н., профессор (РФ, Иркутск)

**Ответственный секретарь**
Жовклая Н. А. (РФ, Иркутск)

**Редакционная коллегия**
Балахонов С. В., д.м.н., профессор (РФ, Иркутск)
Григорьев Е. Г., член-корр. РАН (РФ, Иркутск)
Колесникова Л. И., академик РАН (РФ, Иркутск)
Мадаева И. М., д.м.н. (РФ, Иркутск)
Малов И. В., д.м.н., профессор (РФ, Иркутск)
Муамар Аль-Джефут, доктор медицины, профессор (Иордания, Карак)
Никитенко Л. Л., д.б.н. (Великобритания, Оксфорд)
Нямдаваа П., академик Монгольской академии медицинских наук (Монголия, Улан-Батор)
Савилов Е. Д., д.м.н., профессор (РФ, Иркутск)
Такакура К, доктор наук, профессор (Япония, Токио)
Шпрах В. В., д.м.н., профессор (РФ, Иркутск)
Юрьева Т. Н., д.м.н., профессор (РФ, Иркутск)
Янагихара Р., доктор наук, профессор (США, Гавайи)

**Редакционный совет**

Агаджанян В. В., д.м.н., профессор (*РФ, Ленинск-Кузнецкий);* Айзман Р. И., д. б. н *(РФ, Новосибирск);* Атшабар Б. Б., д.м.н., профессор *(Казахстан, Алматы);* Белов А. М., д.м.н., профессор *(РФ, Москва);* Белокриницкая Т. Е., д.м.н., профессор *(РФ, Чита);* Бохан Н. А., академик РАН *(РФ, Томск);* Данчинова Г. А., д. б. н *(РФ, Иркутск);* Дзятковская Е. Н., д.б.н., профессор *(РФ, Москва);* Дубровина В. И., д.б.н. *(РФ, Иркутск);* Дыгай А. М., академик РАН *(РФ, Томск);* Колосов В. П., академик РАН *(РФ, Благовещенск);* Константинов Ю. М., д.б.н., профессор *(РФ, Иркутск);* Кожевников В. В., д.м.н., профессор *(РФ, Улан-Удэ);* Кривошапкин А. Л., член-корр. РАН *(РФ, Москва);* Мазуцава, доктор наук, профессор *(Япония, Чиба);* Макаров Л. М., д.м.н., профессор *(РФ, Москва);* Малышев В. В., д.м.н., профессор *(РФ, Иркутск);* Манчук В. Т., член-корр. РАН *(РФ, Красноярск);* Огарков О. Б., д.м.н. *(РФ, Иркутск);* Осипова Е. В., д.б.н., профессор *(РФ, Иркутск);* Петрова А. Г., д.м.н., профессор *(РФ, Иркутск);* Плеханов А. Н., д.м.н. *(РФ, Улан-Удэ);* Погодина А. В., д.м.н. *(РФ, Иркутск);* Протопопова Н. В., д.м.н., профессор *(РФ, Иркутск);* Прохоренко В. М., д.м.н., профессор *(РФ, Новосибирск);* Савченков М. Ф., академик РАН *(РФ, Иркутск);* Саляев Р. К., член корр. РАН *(РФ, Иркутск);* Сутурина Л. В., д.м.н., профессор *(РФ, Иркутск);* Сэргэлэн О., д.м.н. профессор *(Монголия, Улан-Батор);* Такакура К., доктор наук, профессор *(Япония, Токио);* Уварова Е. В., д.м.н., профессор *(РФ, Москва);* Хохлов А. Л., член-корр. РАН *(РФ, Ярославль);* Эпштейн О. И., член-корр. РАН *(РФ, Москва);* Янг Йонгхонг, иностранный член РАН *(Китай, Пекин).*

Авторы опубликованных материалов несут ответственность за подбор и точность приведённых фактов, цитат, статистических данных и прочих сведений, а также за то, что в материалах не содержится данных, не подлежащих открытой публикации.

Мнение автора может не совпадать с мнением редакции.

**Адрес издателя и редакции: 664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16. ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ.**
**Тел.: (3952) 20-90-48.**
**http://actabiomedica.ru E-mail: journalirk@gmail.com**

Журнал «Acta Biomedica Scientifica» зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (РОСКОМНАДЗОР). Свидетельство о регистрации СМИ – ПИ № ФС 77–69383 от 06 апреля 2017 г.

До апреля 2017 г. журнал имел название «Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской Академии медицинских наук» (Бюллетень ВСНЦ СО РАМН). Основан в 1993 году.

*Соучредители – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ) (664003, Иркутская обл., г. Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16), Федеральное государственное бюджетное учреждение «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (ИНЦХТ) (664003, Иркутская обл., г. Иркутск, ул. Борцов Революции, д. 1), Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С. Н. Фёдорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С. Н. Фёдорова» Минздрава России) (127486, г. Москва, Бескудниковский б-р, д. 59А).*

*Журнал включён в Реферативный журнал и базу данных ВИНИТИ. Сведения о журнале публикуются в международной справочной системе по периодическим и продолжающимся изданиям «Ulrich's Periodicals Directory». Журнал индексируется в таких базах данных, как РИНЦ, Scopus, DOAJ и др.*

*Журнал «Acta Biomedica Scientifica» входит в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание учёной степени кандидата и доктора наук».*

*Подписной индекс 243447. Свободная цена.*

*ISSN 2541–9420 (Print)*
*ISSN 2587–9596 (Online)*
*Ключевое название: Acta Biomedica Scientifica*

© ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», 2021 г.
© Оригинал-макет РИО ИНЦХТ, 2021 г.

ISSN 2541-9420 (Print)
ISSN 2587-9596 (Online)
16+

# ACTA BIOMEDICA SCIENTIFICA

Vol. 6
№ 3
2021

**Chief Editor**
Kolesnikov S.I., Academician of RAS (Russia, Irkutsk – Moscow)

**Deputy Chief Editor**
Rychkova L.V., Corresponding Member of RAS (Russia, Irkutsk)
Sorokovikov V.A., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk)
Shchuko A.G., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk)

**Executive secretary**
Zhovklaya N. (Russia, Irkutsk)

**Editorial board**
Balakhonov S.V., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk)
Grigoryev E.G., Corresponding Member of RAS (Russia, Irkutsk)
Kolesnikova L.I., Academician of RAS (Russia, Irkutsk)
Madaeva I.M., Dr. Sc. (Med.) (Russia, Irkutsk)
Malov I.V., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk)
Moamar Al-Jefout, MD, Professor (Jordan, Karak)
Nikitenko L.L., Dr. Sc. (Biol.) (UK, Oxford)
Nyamdavaa P., Academician of Mongolian Academy of Sciences (Mongolia, Ulaanbaatar)
Savilov E.D., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk)
Takakura K., MD, Professor (Japan, Tokyo)
Shprakh V.V., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk)
Iureva T.N., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk)
Yanagihara R., MD, Professor (USA, Hawaii)

**Editorial Council**

Agadzhanyan V.V., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Leninsk-Kuznetskiy); Aizman R.I., Dr. Sc. (Biol.) (Russia, Novosibirsk); Atshabar B.B., Dr. Sc. (Med.), Professor (Kazakhstan, Almaty); Belov A.M., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Moscow); Belokrinitskaya T.E., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Chita); Bokhan N.A., Academician of RAS (Russia, Tomsk); Danchinova G.A., Dr. Sc. (Biol.) (Russia, Irkutsk); Dzyatkovsksaya E.N., Dr. Sc. (Biol.), Professor (Russia, Moscow); Dubrovina V.I., Dr. Sc. (Biol.) (Russia, Irkutsk); Dygai A.M., Academician of AS (Russia, Tomsk); Kolosov V.P., Academician of RAS (Russia, Blagoveshchensk); Konstantinov Yu.M., Dr. Sc. (Biol.), Professor (Russia, Irkutsk); Kozhevnikov V.V., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Ulan-Ude); Krivoshapkin A.L., Corresponding Member of RAS (Russia, Moscow) Mazutsava T., MD, Professor (Japan, Chiba); Makarov L.M., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Moscow); Malyshev V.V., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk); Manchouk V.T., Corresponding Member of RAS (Russia, Krasnoyarsk); Ogarkov O.B., Dr. Sc. (Med.) (Russia, Irkutsk); Osipova E.V., Dr. Sc. (Biol.), Professor (Russia, Irkutsk); Petrova A.G., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk); Plekhanov A.N., Dr. Sc. (Med.) (Russia, Ulan-Ude); Pogodina A.V., Dr. Sc. (Med.) (Russia, Irkutsk); Protopopova N.V., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk); Prokhorenko V.M., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Novosibirsk); Savchenkov M.F., Academician of RAS (Russia, Irkutsk); Salyajev R.K., Corresponding Member of RAS (Russia, Irkutsk); Suturina L.V., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk); Sergelen O., Dr. Sc. (Med.), Professor (Mongolia, Ulaanbaatar); Takakura K., MD, Professor (Japan, Tokyo); Uvarova E.V., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Moscow); Khokhlov A.L., Corresponding Member of RAS (Russia, Yaroslavl); Epshtein O.I., Corresponding Member of RAS (Russia, Moscow); Yang Yonghong, Foreign Member of the RAS, (China, Beijing).

The authors of the published articles account for choice and accuracy of the presented facts, quotations, historical data and other information; the authors are also responsible for not presenting data which are not meant for open publication.

Authors and the Editorial Board's opinions may not coincide.

**Address of publisher and editorial board: SC FHHRP. 16 Timiryazev str., Irkutsk, Russia, 664003**
**Tel. (3952) 20-90-48.**
**http://actabiomedica.ru E-mail: journalirk@gmail.com**

Acta Biomedica Scientifica is registered in Federal Service of Supervision in communication sphere, information technologies and mass media (ROSKOMNADZOR). Certificate of Mass Media Registration – PI No FS 77-69383 from 06 April 2017.

Previous title changed after April 2017 – "Bulletin of Eastern-Siberian Scientific Center of Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences".

*Acta Biomedica Scientifica has been founded in 1993.*
*Co-founders – Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (16 Timiryazev str., Irkutsk, Russia, 664003), Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology (1 Bortsov Revolyutsii str., Irkutsk, Russia, 664003), S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution (59A Beskudnikovskiy blvd, Moscow, 127486).*
*Acta Biomedica Scientifica is in Abstract Journal and Data base of All-Russian Institute of Scientific and Technical Information. Information about our journal is published in Ulrich's Periodicals Directory. The journal is indexed in Russian Science Citation Index (Russian platform), Scopus, DOAJ, etc.*
*Acta Biomedica Scientifica is included in «List of Russian reviewed scientific periodicals where main scientific results of dissertations for a degree of Candidate and Doctor of Science should be published».*

*Subscription index is 24347 in Russia. Open price.*

*ISSN (Print) 2541-9420*
*ISSN (Online) 2587-9596*
*Key title: Acta Biomedica Scientifica*

© Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, 2021
© Compart perfomed by Publishing Department of ISCST, 2021

# ЗАМЕТКИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА
# COMMENTS OF CHIEF EDITOR

Уважаемые коллеги!

Вашему вниманию представляется очередной номер журнала в обновленном формате.

Прежде всего мне хотелось бы отметить, что в этом выпуске, как никогда, широка география авторов: от Северо-Западного до Дальневосточного федеральных округов, а также ФРГ, что свидетельствует о растущем авторитете нашего журнала.

Моя задача как главного редактора обратить Ваше внимание на наиболее интересные, с моей субъективной точки зрения, работы. Статьи, которые потенциально могут вызвать повышенное внимание как специалистов, так и общественности. Ведь именно это должно отличать журнал, с этого года входящий в ведущие международные базы данных Scopus и RSCI (Российскую платформу Web of Science).

Разумеется, журнал приветствует статьи, посвященные злободневным темам, тревожащим специалистов и население.

Одна из них – это инфекции, особенно, новый коронавирус и вызываемая им болезнь Covid-19. Две статьи номера посвящены именно Covid-19: руководителя Роспотребнадзора профессора А.Ю. Поповой с соавторами, исследовавших структуру популяционного гуморального иммунитета к SARS-CoV-2 населения Красноярского края и показавших, что повышение сероповалентности до 41,7 % сопровождалось снижением заболеваемости. Также обзор М.В. Гомелля с соавторами «Особенности нарушений системы гемостаза при COVID-19 у детей». Таких знаний не хватает сегодня, когда идет новая волна коронавирусной инфекции.

В этой связи интересна и статья иркутян: О.В. Юрьевой и других о перспективах использования синтетических селенорганических соединений для коррекции метаболического и иммунного статуса при вакцинальных процессах.

Мы не должны забывать и о высоком риске тяжелого течения гриппа A/H1N1, с которым столкнулось Забайкалье. Острые почечные повреждения и молекулярные механизмы течения тяжелых пневмоний и роль белков MRP8 (S100A8) И MRP14 (S100A9) при этой патологии рассматриваются в работах А.В. Малярчикова с соавторами, г. Чита.

Примыкают к этому разделу статьи авторов из Благовещенска: Н.А. Ишутиной и других по роли цитомегаловирусной инфекции в репродуктивных потерях и статья из Иркутска Н.М. Воропаевой с соавторами по роли микроорганизмов, ассоциированных с бактериальным вагинозом и роли биопленок в формировании лекарственной устойчивости.

В выпуске представлены интересные работы авторитетных в мире ученых и практиков ведущих российских и научных медицинских центров и клиник Москвы, Санкт-Петербурга, Новосибирска, Иркутска, Улан-Удэ, Ангарска по диагностике и лечению заболеваний позвоночника, таза, по предотвращению развития послеоперационного эпидурального фиброза пространственно-сшитым полимером (в эксперименте), а также силикоартриту как профессиональной патологии.

Надеюсь, что привлечет внимание и серия статей авторов из Санкт-Петербурга, Новосибирска и Читы по опухолевым процессам и их влиянию на различные стороны жизнедеятельности, в том числе репродуктивное здоровье.

Не обошли вниманием авторы и тревожащие наших пациентов, а значит и нас, ученых, разнообразные и широко распространенные метаболические нарушения. Так, в работе И.А. Черевиковой с соавторами (г. Иркутск) описано сопровождение когнитивными нарушениями избыточной массы тела и ожирения. В статье Ю.А. Дударевой и Д.Н. Сероштановой из Барнаула доказана роль эндотелиальной дисфункции и воспаления в развитии акушерских и перинатальных осложнений при сахарном диабете, а в работе Р.И. Дамдинова и друхих из Читы показано, что увеличение уровня белка GDF-15/MIC-1 и метаболитов оксида азота у больных с сахарным диабетом II типа можно считать предикторами синдрома диабетической стопы.

Я бы посоветовал также обратить внимание на две работы, которые посвящены, по сути, проблемам старения: Н.С. Ходжаева с соавторами из Оренбурга по роли мелатонина при возрастной макулярной дегенерации и по редко освещаемой проблеме диагностики и лечения мышечных болей авторов из Москвы и Ганновера (ФРГ) М.В. Тардова и других.

Думаю, что определенную дискуссию может вызвать и статья В.И. Перхова с соавторами из Москвы и Иркутска по проблемам формирования в России общественно-частной модели организации здравоохранения.

*Главный редактор академик РАН*

*С.И. Колесников*

# СОДЕРЖАНИЕ


**ЗАМЕТКИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА**

*Колесников С.И.* 5

**АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ**

Роль эндотелиальной дисфункции и субклинического воспаления в развитии акушерских и перинатальных осложнений у пациенток с сахарным диабетом. *Дударева Ю.А., Сероштанова Д.Н.* 9

Микроорганизмы, ассоциированные с бактериальным вагинозом: разнообразие и клинико-диагностическое значение. *Воропаева Н.М., Белькова Н.Л., Немченко У.М., Григорова Е.В., Данусевич И.Н.* 17

Влияние узловой и тяжелой форм диффузного аденомиоза на репродуктивную функцию: обзор репродуктивных исходов оперативных вмешательств и ЭКО. *Крылов К.Ю., Рухляда Н.Н., Бирюкова Е.И., Цечоева Л.Ш., Винникова С.В.* 31

Новый подход к оценке репродуктивных потерь первого триместра беременности. *Ишутина Н.А., Андриевская И.А., Приходько Н.Г.* 43

**ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ**

Острое почечное повреждение у больных пневмониями на фоне гриппа A/H1N1. *Малярчиков А.В., Шаповалов К.Г., Лукьянов С.А., Терешков П.П., Казанцева Л.С.* 53

**ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ**

Перспективы использования синтетических селенорганических соединений для коррекции метаболического и иммунного статуса при вакцинальных процессах, вызванных живыми аттенуированными вакцинами против особо опасных инфекций. *Юрьева О.В., Дубровина В.И., Пятидесятникова А.Б.* 60

Роль белков MRP8 (S100A8) и MRP14 (S100A9) в развитии критического состояния у больных пневмонией на фоне гриппа A/H1N1. *Малярчиков А.В., Шаповалов К.Г., Лукьянов С.А., Казанцева Л.С.* 70


# CONTENTS


**COMMENTS OF CHIEF EDITOR**

*Kolesnikov S.I.* 5

**OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY**

The role of endothelial dysfunction and subclinical inflammation in the development of obstetric and perinatal complications in diabetes mellitus patients. *Dudareva Yu.A., Seroshtanova D.N.* 9

Microorganisms associated with bacterial vaginosis: diversity and clinical and diagnostic significance. *Voropaeva N.M., Belkova N.L., Nemchenko U.M., Grigorova E.V., Danusevich I.N.* 17

Influence of nodular and severe forms of diffuse adenomyosis on reproductive function: a review of reproductive outcomes of surgical interventions and IVF. *Krylov K.Y., Rukhliada N.N., Biryukova E.I., Tsechoeva L.S., Vinnikova S.V.* 31

A new approach to assessment of reproductive losses of the first trimester of pregnancy. *Ishutina N.A., Andrievskaya I.A., Prikhodko N.G.* 43

**INTERNAL DISEASES**

Acute kidney injury in patients with pneumonia with A/H1N1 influenza. *Malyarchikov A.V., Shapovalov K.G., Lukyanov S.A., Tereshkov P.P., Kazantseva L.S.* 53

**INFECTIOUS DISEASES**

Prospects for the use of synthetic organoselenium compounds for the correction of metabolic and immune status during vaccination with live attenuated vaccines against especially dangerous infections. *Yurieva O.V., Dubrovina V.I., Pyatidesyatnikova A.B.* 60

Role of proteins MRP8 (S100A8) and MRP14 (S100A9) in the development of critical condition in patients with pneumonia with A/H1N1 influenza. *Malyarchikov A.V., Shapovalov K.G., Lukyanov S.A., Kazantseva L.S.* 70

**МОРФОЛОГИЯ, ФИЗИОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ**

Роль «белков старости» и маркеров дисфункции эндотелия в развитии синдрома диабетической стопы. *Дамдинов Р.И., Шаповалов К.Г., Троицкая Н.И.* **77**

**МИКРОБИОЛОГИЯ И ВИРУСОЛОГИЯ**

Получение гипериммунных псевдотуберкулезных сывороток. *Загоскина Т.Ю., Марков Е.Ю., Андреевская Н.М., Климов В.Т., Николаев В.Б., Крюкова А.В., Игумнова С.В., Долгова Т.М., Гаврилова О.В., Колесникова В.Ю., Чеснокова М.В., Попова Ю.О., Балахонов С.В.* **86**

**НЕВРОЛОГИЯ И НЕЙРОХИРУРГИЯ**

Хирургическое лечение фасет-синдрома при сегментарной нестабильности поясничного отдела позвоночника. *Животенко А.П., Кошкарева З.В., Горбунов А.В., Сороковиков В.А.* **95**

Диагностика и лечение мышечных болей (Метод Типальдоса) (обзор литературы). *Тардов М.В., Болдин А.В., Соколин С.Б., Хаимов Е.И.* **103**

**ОНКОЛОГИЯ**

Современные возможности и перспективы ранней диагностики рака желудка. *Архипова А.А., Анищенко В.В.* **113**

Диагностическое и прогностическое значение некоторых воспалительных белков сыворотки крови у больных с предопухолевыми заболеваниями и раком шейки матки. *Каюкова Е.В., Мудров В.А., Шолохов Л.Ф.* **126**

**ОФТАЛЬМОЛОГИЯ**

Уровень мелатонина как фактор риска развития возрастной макулярной дегенерации. *Ходжаев Н.С., Чупров А.Д., Ким С.М., Маршинская О.В., Казакова Т.В.* **133**

**ПЕДИАТРИЯ**

Особенности нарушений системы гемостаза при COVID-19 у детей (обзор литературы). *Гомелля М.В., Татаринова А.В., Крупская Т.С., Рычкова Л.В.* **142**

**MORPHOLOGY, PHYSIOLOGY AND PATHOPHYSIOLOGY**

The role of «old age proteins» and endotelial dysfunction markers in diabetic foot syndrome development. *Damdinov R.I., Shapovalov K.G., Troitskaya N. I.* **77**

**MICROBIOLOGY AND VIROLOGY**

The production of hyperimmune pseudotuberculosis sera. *Zagoskina T. Yu., Markov E. Yu., Andreevskaya N. M., Klimov V. T., Nikolaev V. B., Kryukova A. V., Igumnova S. V., Dolgova T. M., Gavrilova O. V., Kolesnikova V. Yu., Chesnokova M. V., Popova Yu. O., Balakhonov S. V.* **86**

**NEUROLOGY AND NEUROSURGERY**

Surgical treatment of facet syndrome in segmental instability of the lumbar spine. *Zhivotenko A.P., Koshkareva Z.V. , Gorbunov A.V. , Sorokovikov V.A.* **95**

Diagnosis and treatment of muscle pain according to Tipaldos (literature review). *Tardov M. V., Boldin A. V., Sokolin S. B., Haimov E. I.* **103**

**ONCOLOGY**

Modern possibilities and prospects of early diagnosis of stomach cancer. *Arkhipova A.A., Anischenko V.V.* **113**

Diagnostic and prognostic significance of some inflammatory serum proteins in patients with precancerous diseases and cervical cancer. *Kayukova E.V., Mudrov V.A., Sholokhov L.F.* **126**

**OPHTHALMOLOGY**

Melatonin level as a risk factor for age-related macular degeneration. *Khodzhaev N.S., Chuprov A.D., Kim S.M., Marshinskaya O.V., Kazakova T.V.* **133**

**PEDIATRICS**

COVID-19-associated coagulopathy in children and adolescents. *Gomellya M.V., Tatarinova A.V., Krupskaya T.S., Rychkova L.V.* **142**

**ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ**

Силикоартрит: вопросы ранней диагностики, профилактики. *Кукс А.Н., Катаманова Е.В., Тихонова И.В., Павленко Н.А., Панчукова К.В.* **154**

**ПСИХОЛОГИЯ И ПСИХИАТРИЯ**

Когнитивные нарушения у лиц с избыточной массой тела и ожирением. *Черевикова И.А., Мясищев Н.А., Поляков В.М., Рычкова Л.В.* **163**

**ТРАВМАТОЛОГИЯ**

Эффективность использования пространственно-сшитого полимера в профилактике развития послеоперационного эпидурального фиброза: экспериментальное исследование. *Эрдынеев К.Ц., Сороковиков В.А., Самбуев Д.Н., Саганов В.П., Дамбаев Б.Б., Ларионов С.Н., Гольдберг О.А., Лепехова С.А., Степанов И.А.* **174**

Экспериментальное исследование прочностных характеристик фиксации лонного симфиза оригинальной пластиной для реконструкции переднего полукольца таза. *Лазарев А.Ф., Солод Э.И., Гудушаури Я.Г., Калинин Е.И., Коновалов В.В.* **185**

Идиопатический сколиоз: общая характеристика и анализ этиологических теорий (обзор литературы). *Строкова Е.Л., Пахомова Н.Ю., Гусев А.Ф., Зайдман А.М.* **193**

**ХИРУРГИЯ**

Случай успешного лечения пилефлебита аппендикулярного генеза. *Отдельнов Л.А., Парунов С.Д., Миллер М.М.* **209**

**ЭКОНОМИКА И МЕНЕДЖМЕНТ В ЗДРАВООХРАНЕНИИ**

О формировании общественно-частной модели организации медицинской помощи в России. *Перхов В.И., Колесников С.И. , Песенникова Е.В.* **216**

**ЭПИДЕМИОЛОГИЯ**

Структура популяционного иммунитета к SARS-COV-2 населения Красноярского края в эпидемию COVID-19. *Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Мельникова А.А., Смирнов В.С., Лялина Л.В., Горяев Д.В., Ходов Д.А., ЧепижкоТ.Г., Русин М.В., Кузнецова Н.Н., Безручко Е.Ю., Кочергина А.С., Каримов В.Р., Шарова А.А., Ветров В.В., Тотолян А.А.* **227**

**OCCUPATIONAL DISEASES**

Silicoarthritis: issues of early diagnosis, prevention. *Kuks A.N., Katamanova E.V., Tikhonova I.V., Pavlenko N.A., Panchukova K.V.* **154**

**PSYCHOLOGY AND PSYCHIATRY**

Cognitive impairments in patients with overweight and obesity. *Cherevikova I.A., Myasishchev N.A., Polyakov V.M., Rychkova L.V.* **163**

**TRAUMATOLOGY**

The effectiveness of spatially cross-linked polymer in the postoperative epidural fibrosis prevention: an experimental study. *Erdyneev K.Ts., Sorokovikov V.A., Sambuev D.N., Saganov V.P., Dambaev B.B., Larionov S.N., Gol'dberg O.A., Lepekhova S.A., Stepanov I.A.* **174**

Experimental study of the strength characteristics of fixation of the symphysis pubis with an original plate for the reconstruction of the anterior pelvic semi-ring. *Lazarev A.F., Solod E.I., Gudushauri Y.G., Kalinin E.I., Konovalov V.V.* **185**

Idiopathic scoliosis: general characteristics and analysis of etiological theories (literature review). *Strokova E.L., Pahomova N.Y., Gusev A.F., Zaydman A.M.* **193**

**SURGERY**

A case of successful treatment of pylephlebitis in a patient with acute appendicitis. *Otdelnov L.A., Parunov S.D., Miller M.M.* **209**

**ECONOMICS AND MANAGEMENT IN HEALTHCARE**

Formation of public-private model in Russia health care organization. *Perkhov V.I., Kolesnikov S.I., Pesennikovad E.V.* **216**

**EPIDEMIOLOGY**

Structure of herd immunity to SARS-COV-2 in the Krasnoyarsk region population in the COVID-19 epidemic. *Popova A.Yu., Ezhlova E.B., Melnikova A.A., Smirnov V.S., Lyalina L.V., Goryaev D.V., Khodov D.A., Chepizhko T.G., Rusin M.V., Kuznetsova N.N., Bezruchko E.Yu., Kochergina A.S., Karimov V.R., Sharova A.A., Vetrov V.V., Totolian A.A.* **227**

# АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ
# OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY

## РОЛЬ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ И СУБКЛИНИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ В РАЗВИТИИ АКУШЕРСКИХ И ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОК С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

**Дударева Ю.А.**[1], **Сероштанова Д.Н.**[2]

[1] ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России (656038, Алтайский край, г. Барнаул, проспект Ленина, 40, Россия)
[2] КГБУЗ «Алтайский краевой клинический перинатальный центр», (656038, Алтайский край, г. Барнаул, ул. Фомина, 154, Россия)

Автор, ответственный за переписку: **Дударева Юлия Алексеевна**, e-mail: iuliadudareva@yandex.ru

### РЕЗЮМЕ

*Сахарный диабет у беременных – одна из актуальных проблем современной медицины. В последнее время наблюдается рост случаев сахарного диабета 2 типа, особенно отмечено увеличение частоты раннего начала у детей и подростков. Соответственно в фертильный возраст, через несколько лет, они вступят с грузом патологии. Особую проблему и значимость это приобретает во время беременности, так как сахарный диабет 1 и 2 типов сопровождается высоким риском неблагоприятных акушерских и перинатальных осложнений, которые выявляются у большей части женщин с сахарным диабетом 1 и 2 типов. Целью настоящего обзора явилась оценка роли сосудистой эндотелиальной дисфункции и субклинического воспаления в генезе плацентарной недостаточности, обуславливающей развитие ряда осложнений беременности при сахарном диабете, поиске биологических маркеров этих процессов, что, возможно, позволит выявить некоторые патогенетические механизмы формирования и диагностики данных нарушений.*

*В обзоре показаны изменения содержания ряда биологических маркеров, прежде всего, таких как провоспалительные цитокины (IL-1, TNFa, IL-6); СРБ, при тех или иных осложнениях беременности у женщин с сахарным диабетом. Именно дисбаланс цитокинов очень часто определяет развитие гестационных осложнений и нарушает иммунологическую толерантность в системе мать – плацента – плод.*

*Степень выраженности процессов ангиогенеза зависит от уровня гипергликемии, проявлений субклинического воспаления и отражается в повышении уровня экспрессии VEGF и его рецепторов в терминальных и стволовых ворсинах плаценты.*

*Таким образом, в обзоре показана роль эндотелиальной дисфункции и субклинического воспаления в развитии акушерских и перинатальных осложнений у пациенток с сахарным диабетом, о чем свидетельствуют изменения целого ряда провоспалительных цитокинов и других биологически активных маркеров.*

***Ключевые слова:*** *сахарный диабет, плацентарная недостаточность, субклиническое воспаление, цитокины.*

**Для цитирования:** Дударева Ю.А., Сероштанова Д.Н. Роль эндотелиальной дисфункции и субклинического воспаления в развитии акушерских и перинатальных осложнений у пациенток с сахарным диабетом. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(3): 9-16. doi: 10.29413/ABS.2021-6.3.1

Статья поступила: 23.09.2020
Статья принята: 21.05.2021
Статья опубликована: 13.08.2021

# THE ROLE OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND SUBCLINICAL INFLAMMATION IN THE DEVELOPMENT OF OBSTETRIC AND PERINATAL COMPLICATIONS IN DIABETES MELLITUS PATIENTS

**Dudareva Yu.A.** [1], **Seroshtanova D.N.** [2]

[1] «Altai State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Lenin Avenue, 40, 656038, Barnaul, Altai Territory, Russian Federation)
[2] «Altai Regional Clinical Perinatal Center» (Fomina, str., 154, 656038, Barnaul, Altai territory, Russian Federation)

Corresponding author:
**Dudareva Yulia Alekseevna**,
e-mail: iuliadudareva@yandex.ru

## ABSTRACT

*Diabetes mellitus in pregnant women is one of the topical problems of modern medicine. Recently, there has been an increase in cases of type 2 diabetes, especially an increase in the frequency of early onset in children and adolescents, respectively, in the fertile age, in a few years; they will enter with the burden of pathology. This is particularly problematic and important during pregnancy, since type 1 and type 2 diabetes are accompanied by a high risk of adverse obstetric and perinatal complications, which are detected in most women with type 1 and type 2 diabetes. The purpose of this review was to assess the role of vascular endothelial dysfunction and subclinical inflammation in the genesis of placental insufficiency causing the development of a number of pregnancy complications in diabetes mellitus, to search for biological markers of these processes, which may reveal some pathogenetic mechanisms for the formation and diagnosis of these disorders.*

*The review shows changes in the content of a number of biological markers, primarily such as pro-inflammatory cytokines (IL-1, TNFα, IL-6); CRP, for certain pregnancy complications in diabetes mellitus women. It is the imbalance of cytokines that very often determines the development of gestational complications and disrupts immunological tolerance in the mother-placenta-fetus system.*

*The degree of severity of angiogenesis processes depends on the level of hyperglycemia, manifestations of subclinical inflammation and is reflected in the increase in the VEGF expression level and its receptors in terminal and stem villi of the placenta.*

*Thus, the review shows the role of endothelial dysfunction and subclinical inflammation in the development of obstetric and perinatal complications in diabetes mellitus patients, which is indicated by the changes in a range of pro-inflammatory cytokines and other biologically active markers.*

***Key words:*** *diabetes mellitus, placental insufficiency, subclinical inflammation, cytokines.*

**For citation:** Dudareva Yu.A., Seroshtanova D.N. The role of endothelial dysfunction and subclinical inflammation in the development of obstetric and perinatal complications in diabetes mellitus patients. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(3): 9-16. doi: 10.29413/ABS.2021-6.3.1

Received: 23.09.2020
Accepted: 21.05.2021
Published: 13.08.2021

Сахарный диабет (СД) – одна из основных проблем современной медицины, при этом распространенность сахарного диабета среди взрослых в мире только увеличивается [1, 2]. В Российской Федерации, согласно данным федерального регистра, в конце 2018 г. – начале 2019 г., зарегистрирован сахарный диабет у 4 584 575 человек, что составляет примерно 3,1% населения, однако, реальная численность больных значительно выше – не менее 9 млн человек (около 6% населения), на начало 2020 года было зарегистрировано 5,1 млн человек [2].

В последнее время наблюдается рост случаев сахарного диабета 2 типа (СД2), особенно отмечено увеличение частоты раннего начала у детей и подростков [3], соответственно в фертильный возраст, через несколько лет, они вступят с грузом патологии. Особую проблему и значимость это приобретает во время беременности, так как сахарный диабет 1 и 2 типов сопровождается высоким риском неблагоприятных акушерских и перинатальных осложнений [4]. Гестационные осложнения отмечаются у 93% женщин с сахарным диабетом 1 и 2 типов [5]. Даже при достаточной компенсации, вероятно развитие диабетической фетопатии [5].

Причиной осложненного гестационного процесса и неблагоприятных исходов для плода у женщин с сахарным диабетом является плацентарная недостаточность (ПН), одним из патогенетических механизмов развития которой является сосудистая эндотелиальная дисфункция, при этом основная роль в этом процессе отводится субклиническому воспалению [6–8].

Целью настоящего обзора явилась оценка роли сосудистой эндотелиальной дисфункции и субклинического воспаления в генезе плацентарной недостаточности, обуславливающей развитие ряда осложнений беременности при сахарном диабете, поиск биологических маркеров этих процессов, что, возможно, позволит выявить некоторые патогенетические механизмы формирования и диагностики данных нарушений.

Для написания обзора использована следующая методология: на первом этапе – проводился отбор литературных источников, на втором этапе анализ полученной информации, на третьем – систематизация материалов и представление выводов.

## РОЛЬ ЭНДОТЕЛИЯ МАТОЧНО-ПЛАЦЕНТАРНЫХ СОСУДОВ В ПЛАЦЕНТАРНОМ КРОВОТОКЕ У ЖЕНЩИН С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Одним из органов, регулирующим перфузию крови в плаценте и адекватную гемодинамику, является эндотелий маточно-плацентарных сосудов [7, 8]. Механизм регуляции заключается в изменении сосудистого тонуса, влиянии на реологию крови, изменение числа сосудистых клеток [7, 8]. Данная регуляция возможна в связи с тем, что эндотелий сосудов синтезирует определенные вещества: вазоактивные (оксид азота, эндотелин-1, простациклин), гемостатические и антитромботические факторы (тромбомодулин, фактор Виллебранда и др.), цитокины – интерлейкин-1 (IL 1), интерлейкин-6 (IL 6), и др. [8].

Установлено, что дисфункция эндотелия способствует развитию осложнений гестации [9–13] за счет изменения механизма регуляции проницаемости сосудов и их тонуса [11, 12]. Начальные процессы, развитие, завершение процессов ангиогенеза в плацентарной ткани зависят от баланса цитокинов, ростовых факторов, а также взаимодействий в микроокружении эндотелиальных клеток [14]. Эндоваскулярный трофобласт участвует в ремоделировании спиральных артерий матки, замещая собой эндотелиальную выстилку сосудов, синтезируя фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) [15]. Основной функцией эндотелиальных клеток является регуляция тонуса сосудов, прежде всего, за счет выделения таких веществ, как оксид азота (NO). При сахарном диабете снижена биодоступность сосудистого оксида азота в плаценте вследствие изменений транспорта L-аргинина и снижения активности eNOS в эндотелиальных клетках. Все вышеуказанное приводит к повышению сосудистой реактивности, спазму сосудов и, как следствие, «ишемии» плаценты [16–18].

Установлено, что при сахарном диабете имеется «пре- и постплацентарная гипоксия» [19], обусловленная утолщением базальных мембран, что влечет нарушение диффузии кислорода в плаценте вследствие увеличения синтеза коллагена IV типа [20].

У беременных с сахарным диабетом 1 типа выявлены нарушения строения ворсинчатого дерева, в виде отека стромы ворсин, преобладание процессов разветвленного ангиогенеза и, соответственно, повышение уровня экспрессии VEGF и его рецепторов в терминальных и стволовых ворсинах плаценты. При этом степень выраженности процессов ангиогенеза зависит от уровня гипергликемии [20–21].

Одним из патогенетических звеньев развития дисфункции эндотелия плацентарных сосудов является активация факторов воспаления, прежде всего провоспалительных цитокинов [9–13].

## РОЛЬ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В ГЕНЕЗЕ ПЛАЦЕНТАРНЫХ НАРУШЕНИЙ У ЖЕНЩИН С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

У беременных с прегестационным сахарным диабетом, повреждающим фактором эмбриоплацентарного комплекса является гипергликемия, которая изменяет функцию иммунокомпетентных клеток, прежде всего через действия провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, негативное влияние которых достаточно изучено [9–11].

Особенно важную роль в процессе гестации имеют такие процессы, как имплантация и плацентация, в большей степени зависимые от цитокинового баланса [12, 13]. Различные популяции клеток трофобласта производят целый ряд цитокинов, таких как интерлейкины (IL 1), TNF-α (tumor necrosis factor, фактор некроза опухоли) [12, 13]. Известно, что TNF-α, с одной стороны, снижает активность инсулиновых рецепторов [21], с другой – способен нарушать рост

и развитие трофобласта, инвазию цитотрофобласта в стенку спиральных артериол и препятствовать ремоделированию маточных сосудов [22], что влияет на формирование плацентарных нарушений у женщин с сахарным диабетом.

Установлено, что IL-6, TNF-α значительно повышены у людей с сахарным диабетом 1 и 2 типов и положительно коррелировали с глюкозой венозной плазмы натощак, инсулином [11]. Именно поэтому интересно проследить влияние провоспалительных цитокинов на развитие плацентарной недостаточности и, как следствие, ее клинических проявлений у женщин с сахарным диабетом, которые, с одной стороны, изначально повышены у лиц с сахарным диабетом [10], с другой – доказана их роль в нарушении процессов гестации [9–11].

При плацентарной недостаточности установлены более высокие показатели провоспалительных цитокинов и сосудисто-эндотелиальных факторов [7, 8]. Установлено, что развитие хронической плацентарной недостаточности ассоциируется с более высоким уровнем IL-1β и IL-1ra, усилением митогениндуцированного синтеза клетками крови IFNγ в ранние сроки гестации [11]. В настоящее время показано, что регулирующими цитокинами для С-реактивного белка (СРБ) являются TNF-α и IL 6, которые повышены у женщин с сахарным диабетом и являются характерными биологическими маркерами воспаления [13].

Интересным является исследование, в котором авторы изучили продукцию цитокинов плацентой при беременности у женщин с сахарным диабетом 1 типа [19]. Показано, что изменения плацентарных цитокинов касаются IL-1β, который был увеличен на 78,0%, при этом концентрация в крови TNF-α и ТФР-β в 3,0 и 2,5 раза превышали нормативные значения [23]. Высокий уровень вышеуказанных цитокинов, по сравнению с физиологической беременностью, способствуют формированию эндотелиальной дисфункции плацентарных сосудов за счет формирования субклинического воспаления, и приводит к нарушению процессов васкулогенеза и ангиогенеза [11–13, 23]. Все вышеуказанные факторы запускают механизм формирования плацентарной недостаточности, как следствие – осложнений беременности, перинатальной заболеваемости и смертности.

## ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ОСЛОЖНЕННОГО ТЕЧЕНИЯ ГЕСТАЦИОННОГО ПРОЦЕССА У ЖЕНЩИН С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Дезадаптационные гестационные перестройки, в основе которых лежат сосудистые изменения в плаценте, у женщин с сахарным диабетом являются следствием высокого уровня глюкозы и гиперинсулинемии в крови [8], приводя к осложненному течению беременности и неблагоприятным перинатальным исходам.

Диабетическая фетопатия является одним из проявлений плацентарной недостаточности и может диагностироваться в виде двух различных комплексов анатомо-функциональных нарушений плода и новорожденного. Один симптомокомплекс представлен ассиметричной макросомией плода, гепато- и спленомегалией, кардиомегалией, отеком, нарастающим или впервые выявленным многоводием, другой – задержкой роста плода, уменьшением толщины плаценты, маловодием [5, 24]. Установленным эффектом провоспалительных цитокинов, в частности IL- 1, TNF-α, IL 6, является ингибирование плацентарной 11β-гидроксистероиддегидрогеназы 2-го типа, способной осуществлять конверсию активного кортизола в кортизон. В экспериментальной работе показано, что в результате снижения активности фермента, повышается транспорт кортизола к плоду, и как следствие, задержка роста плода, его отдельных органов [25].

Проведенное исследование показало, что при сахарном диабете 1 типа выявлена взаимосвязь между «тяжелыми изменениями кардиотокографии» и повышенным содержанием фактора некроза опухоли [26]. У женщин с сахарным диабетом показатель перинатальной смертности очень высокий. Так при диабете 1 типа составляет 202%, 2 типа – 47%, ранняя неонатальная смертность в 3–4 раза выше, чем в популяции [4].

Именно дисбаланс цитокинов, ряда биологически активных веществ, определяет развитие гестационных осложнений и нарушает иммунологическую толерантность в системе мать – плацента – плод [12].

Одним из ранних осложнений беременности у женщин с сахарным диабетом является высокая частота самопроизвольного прерывания беременности в первом триместре [27, 28]. Основным механизмом самопроизвольного прерывания беременности у женщин с прегестационным сахарным диабетом является нарушение васкуляризации плодного яйца, недостаточное внедрение трофобласта в материнские сосуды, прежде всего, за счет повышенного уровня провоспалительных цитокинов, таких как IL-1, TNFα, IL-6 на раннем этапе беременности, высокий уровень которых связан с избыточным уровнем гипергликемии в начале беременности. [29–32]. Избыточная продукция TNFα и ТФР-β, способствует активации некоторых каспаз, системы проапоптотических белков, способствуя потери беременности [33]. Другим взаимосвязанным механизмом ранних репродуктивных потерь у женщин с сахарным диабетом является снижение эндогенного прогестерона [31].

Одним из наиболее частых осложнений беременности у женщин с сахарным диабетом являются преждевременные роды, частота которых составляет 30–40% [34]. Повышенная продукция фактора некроза опухоли может способствовать преждевременному разрыву плодных оболочек, включая механизмы апоптоза, повышая секрецию простагландина Е2, способствуя избыточному переходу оксида азота в ткань миометрия, тем самым инициируя начало преждевременных родов [35]. Установлено, что IL-1β и IL-6 способ-

ствует увеличению в миометрии рецепторов окситоцина [36].

Частота преэклампсии у женщин с сахарным диабетом 1 типа составляет 18–24%, при СД 2 типа 16,9–34% [37]. Исходно, существующая васкулопатия, характерная для сахарного диабета, особенно длительно текущего, является фактором риска развития преэклампсии у данной категории женщин [38, 39]. Проведенное проспективное исследование показало высокую концентрацию маркеров «воспаления», таких как С-реактивный белок и цитокинов (IL 1, IL 10) у женщин с сахарным диабетом 1 типа, у которых впоследствии выявлена преэклампсия [39, 40].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У женщин с прегестационным сахарным диабетом, изначально, формирование плаценты происходит в условиях выраженной гипергликемии на фоне исходно существующего поражения сосудов, в том числе и матки. Гипергликемия при данной патологии закономерно ведет к повышенной продукции провоспалительных цитокинов, факторов роста, нарушая формирование системы «мать – плацента – плод». Наличие субклинического воспаления, дисбаланс цитокинов и сосудистых факторов роста в микроокружении клеток эндотелия с ранних сроков гестации [40] приводит к формированию плацентарных нарушений у женщин с сахарным диабетом, реализация которых в виде акушерских и перинатальных осложнений очевидна.

В случае развития самопроизвольного прерывания беременности, тяжелой плацентарной недостаточности, преэклампсии, единственной тактикой, в виду отсутствия эффективных методов коррекции данных акушерских осложнений, является прерывание беременности или досрочное родоразрешение в интересах матери или плода. Именно поэтому, у данной категории женщин с клинически значимой экстрагенитальной патологией во время беременности, важно своевременно проводить профилактические мероприятия, прежде всего, начиная с раннего выявления возможных осложнений гестации.

Одним из возможных путей является изучение содержания ряда биологических маркеров, прежде всего, таких как провоспалительные цитокины (IL-1, TNFα, IL-6); СРБ, при тех или иных осложнениях беременности у женщин с сахарным диабетом.

**Конфликт интересов.** Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Khawandanah J. Double or hybrid diabetes: a systematic review on disease prevalence, characteristics and risk factors. *Nutr Diabetes*. 2019; 9 (1): 33-35. doi: 10.1038/s41387-019-0101-1

2. Дедова И.И., Шестакова М.В., Майорова А.Ю. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. *Эндокринологический научный центр.* 2019; 22 (9). doi: 10.14341/DM221S1

3. Franks PW, Hanson RL, Knowler WC, Moffett C, Enos G, Infante AM. Childhood predictors of young-onset type 2 diabetes. *Diabetes.* 2007; 56 (12): 2964-2972. doi: 10.2337/db06-1639

4. Харитонова Л.А., Папышева О.В., Катайш Г.А., Юдина Т.М., Богомаз Д.С. Состояние здоровья детей, рожденных от матерей с сахарным диабетом. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2018; 63 (3): 26–31. doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-3-26-31

5. Рожкова О.В., Брусенцов И.Г. Возможности ультразвуковой диагностики диабетической фетопатии при гестационном сахарном диабете. *Мать и Дитя в Кузбасе.* 2020; 1 (80): 32-37. doi: 10.24411/2686-7338-2020-10006

6. Leiva A, Pardo F, Ramírez MA, Farías M, Casanello P, Sobrevia L. Fetoplacental Vascular Endothelial Dysfunction as an Early Phenomenon in the Programming of Human Adult Diseases in Subjects Born from gestational diabetes mellitus or obesity in pregnancy. *Gestational Diabetes Mellitus or Obesity in Pregnancy.* 2011; 2011: 349286. doi: 10.1155/2011/349286

7. Комилова М.С., Пахомова Ж.Е. Значение эндотелия в развитии осложнений гестационного периода. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2015; 15 (1): 18–23. doi: 10.17116/rosakush201515118–23

8. Радзинский В.Е., Палиева Н.В., Боташева Т.Л., Железнякова Е.В. Влияние эндотелий-опосредованных факторов на формирование акушерской патологии при метаболических нарушениях. *Современные проблемы науки и образования.* 2016; 5: 30-32.

9. Стрижаков А.Н., Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Агаркова И.А., Шарыпова М.А. Патогенетическое обоснование диагностики и догестационной профилактики эмбриоплацентарной дисфункции. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2012; 11 (1): 5-10

10. Сухих Г.Т., Ванько Л.В. Иммунные факторы в этиологии и патогенезе осложнений беременности. *Акушерство и гинекология.* 2012; 1: 128-136

11. Газиева И.А., Чистякова Г.Н., Ремизова И.И. Роль нарушений продукции цитокинов в генезе плацентарной недостаточности и ранних репродуктивных потерь. *Медицинская иммунология.* 2014; 16 (6): 539–550. doi: 10.15789/1563-0625-2014-6-539-550

12. Айламазян Э.К., Степанова О.И., Сельков С.А., Соколов Д.И.. Клетки иммунной системы матери и клетки трофобласта: «конструктивное сотрудничество» ради достижения совместной цели. *Вестник РАМН.* 2013; 68 (11): 12–21. doi.org/10.15690/vramn.v68i11.837

13. Боташева Т.Л., Радзинский В.Е., Хлопонина А.В., Васильева В.В., Заводнов О.П., Железнякова Е.В., и др. Пол плода в экспрессии ангиогенных факторов и поддержании цитокинового баланса в материнском организме при физиологической беременности и плацентарной недостаточности. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2019; 14 (2): 325-329. doi.org/10.14300/mnnc. 2019.14079

14. Соколов Д.И. Васкулогенез и ангиогенез в развитии плаценты. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2007; LVI (3): 129-133

15. Kaufmann P, Black S, Huppertz B. Endovascular trophoblast invasion: implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia. *Biol Reprod.* 2003; 69 (1): 1–7. doi: 10.1095/biolreprod. 102.014977

16. Poulaki V, Qin WY, Joussen AM, Hurlbut P, Wiegand SJ, Rudge Jet al. Acute intensive insulin therapy exacerbates diabetic blood-retinal barrier breakdown via hypoxia-inducible factor-l alpha and VEGF. J. *Clin. Invest.* 2002; 109 (6): 805–815. doi: 10.1172/JCI13776

17. Беловоденко М. А., Зенкова Е. В. Влияние гипергликемии на плод при гестационном и манифестном сахарном диабете типа 2. *Journal of Siberian Medical Sciences.* 2018; 2: 34–42

18. Gozhenko AI, Kuznetsova HS, Kuznetsova KS, Kuznetsova OM, Byts TM, Zuk W. Morpho-functional basis of endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *Journal of Education*, Health and Sport. 2017; 7 (6): 516–524

19. Щеголев А. И., Дубова Е. А., Павлов К. А., Есаян Р. М., Шестакова М. В., Сухих Г. Т. Сравнительная иммуногистохимическая оценка фактора роста эндотелия сосудов и его рецепторов в ворсинах плаценты при гестационном и сахарном диабете 1-го типа. *Архив патологии*. 2013;75 (5):13–18

20. Аржанова О. Н., Капустин Р. В., Полякова В. О. Экспрессия сосудистотропных сигнальных молекул в ткани плацент при гестационпом сахарном диабете. *Молекулярная медицина.* 2012; 5: 45–49

21. Vargas R, Repke JT, Ural SH. Type 1 Diabetes Mellitus and Pregnancy. *Reviews in obstetrics and gynecology.* 2010; 3 (3): 92–100

22. Haider S, Knöfler M. Human tumour necrosis factor: physiological and pathological roles in placenta and endometrium. *Placenta.* 2009; 30 (2): 111–123. doi: 10.1016/ j. placenta. 2008.10.012

23. Крукиер И. И., Авруцкая В. В., Смолянинов Г. В., Григорянц А. А., Ерджанян Л. Л., Дегтярева А. С., и др. Динамика цитокинов в сыворотке крови и плаценте у беременных с сахарным диабетом. *Таврический медико-биологический вестник.* 2017; 20 (2–2): 63–67

24. Лысенко С. Н., Чечнева М. А., Петрухин В. А., Бурумкулова Ф. Ф., Ермакова Л. Б. Ультразвуковая диагностика диабетической фетопатии. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2016;15 (3):23–30. doi: 10.17116/rosakush201616323–30

25. Rehfeldt C, Lang IS, Gors S. Limited and excess dietary protein during gestation affects growth and composition-al traits in gilts and mpairs offspring fetal growth. *J Animal Sci*, 2011, 89 (2): 329–341. doi: 10.2527/jas. 2010–2970

26. Крукиер И. И., Григорьянц А. А., Авруцкая В. В., Олина А. А., Левкович М. А., Рожков А. В., и др. Прогностическая роль цитокинов и окситоцина в выборе тактики родоразрешения у женщин с сахарным диабетом. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2019; 19 (5): 7–12. doi.org/10.17116/rosakush2019190517

27. Гурьева В. М., Бурумкулова Ф. Ф., Будыкина Т. С., Морохотова Л. С., Буйвало Т. А. Осложнения беременности у женщин с сахарным диабетом и возможности их коррекции. *Альманах клинической медицины*. 2015; (37):24–31. doi.org/10.18786/2072-0505-2015-37-24-31

28. Whitworth KW, Baird DD, Stene LC, Skjaerven R, Longnecker MP. Fecundability among women with type 1 and type 2 diabetes in the USA. *Diabetologia.* 2011; 54 (3): 516–522. doi: 10.1007/s00125-010-2003-6

29. Ширшев С. В. Молекулярные механизмы гормонального и гормонально-цитокинового контроля иммунной толерантности при беременности. *Биологические мембраны.* 2014; 31 (5):303–322. doi: 10.7868/S0233475514050089

30. International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition 2019. Доступно на: *https://*www.diabetesatlas.org*/en/*. [Дата доступа: 01.09.2020]

31. Wahabi HA, Alzeidan RA, Esmaeil SA. Pre-pregnancy care for women with pre-gestational diabetes mellitus: a ystematic review and meta-analysis. *BMC Public Health.* 2012;12:792. doi: 10.1186/1471-2458-12-792

32. Гордеева Л. А., Оскорбина О. С., Воронина Е. Н., Соколова Е. А., Шаталина И. В., Оленникова Р. В., и др. Ассоциации полиморфизма генов цитокинов с невынашиванием беременности. *Медицинская иммунология.* 2017;19 (5):585–596. doi.org/10.15789/1563-0625-2017-5 – 585–596

33. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, et al Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: recommendations from the international consensus on time in range. *Diabetes Care.* 2019; 42 (8): 1593–1603. doi.org/10.2337/dci19–0028

34. Капустин Р. В., Алексеенкова Е. Н., Аржанова О. Н., и др. Преждевременные роды у женщин с сахарным диабетом. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2020; 69 (1): 17–26. doi.org/10.17816/JOWD69117–26

35. Modzelewska B, Kleszczewski T, Kostrzewska A. The effect of the release of exogenous nitric oxide on the responses of the pregnant human myometrium to oxytocin. *Dev Period Med.* 2018; 22 (4): 301–307

36. Saito S. Th1/Th$^2$/Th17 and regulatory T-cell paradigm in pregnancy. *M J. Reprod. Immunol*. 2000; 47: 87–103. doi: 10.1111/j. 1600–0897.2010.00852. x.

37. Морохотова Л. С, Сидорова АА, Гурьева ВМ, Бурумк улова Ф. Ф. Гипертензивные осложнения у беременных с сахарным диабетом. *Сборник тезисов. VI Всероссийский конгресс эндокринологов*. 2012; 156. Доступно на сайте: *https://* www.endocrincentr.ru*/sites/default/files/all/PDF%20%28news% 29/tezis%282%29. pdf.* [Дата доступа: 01.09.2020]

38. Gutaj P, Zawiejska A, Mantaj U, Wender-Ożegowska E. Determinants of preeclampsia in women with type 1 diabetes. *Acta Diabetol.* 2017; 54 (12):1115–1121. doi: 10.1007/s00592-017-1053-3

39. Odegaard JI1, Chawla A. Connecting type 1 and type 2 diabetes through innate immunity. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012; 2 (3):77–79

40. Marques-Vidal P, Bastardot F, von Känel R, Paccaud F, Preisig M, Waeber G, Vollenweider. Association between circulating cytokine levels, diabetes and insulin resistance in a population-based sample (CoLaus study). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013; 78 (2):232–41. doi: 10.1111/j.1365–2265.2012. 04384.x

## REFERENCES

1. Khawandanah J. Khawandanah J Double or Hybrid Diabetes: A Systematic Review on Disease Prevalence, Characteristics and Risk Factors. *Nutr Diabetes*. 2019; 9 (1): 33–35. doi:10.1038/s41387-019-0101-1

2. Dedova II, Shestakova MV, Mayorov AYu. Algorithms for specialized medical care for patients with diabetes mellitus. 2019; 9. doi: 10.14341/DM221S1. (In Russ.)

3. Franks PW, Hanson RL, Knowler WC, Moffett C, Enos G, Infante AM. Childhood predictors of young-onset type 2 diabetes. *Diabetes.* 2007; 56 (12): 2964–2972. doi: 10.2337/db06–1639

4. Haritonova LA, Papysheva OV, Katajsh GA, Judina TM, Bogomaz DS. The health status of children born to mothers with diabetes. *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii.* 2018; 63 (3): 26–31. (In Russ.). doi.org/10.21508/1027–4065 – 2018-63-3-26-31

5. Rozhkova OV, Brusentsov IG. Vozmozhnosti ultrazvukovoy diagnostiki diabeticheskoy fetopatii pri gestatsionnom saharnom diabete. *Mother and Baby in Kuzbass.* 2020; 1 (80):32–37. doi: 10.24411/2686-7338-2020-10006. (In Russ.)

6. Leiva A, Pardo F, Ramírez MA, Farías M, Casanello P, Sobrevia L. Fetoplacental Vascular Endothelial Dysfunction as an Early Phenomenon in the Programming of Human Adult Diseases in Subjects Born from gestational diabetes mellitus or obesity in pregnancy. *Gestational Diabetes Mellitus or Obesity in Pregnancy*. 2011; 2011: 349286. doi: 10.1155/2011/349286

7. Komilova MS, Pahomova ZhE. Significance of the endothelium in the development of gestational complications Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa.* 2015;15 (1): 18–23. doi:10.17116/rosakush 201515118–23. (In Russ.)

8. Radzinsky VE, Palieva NV, Botasheva TL, Zheleznyakova EV. Effect of endothelium-mediated factors on the formation of obstetric pathology in case ofmetabolic disorders. *Sovremennye problemy nauki i obrazovanija. – Modern problems of science and education*. 2016; 5: 30–32. (In Russ.)

9. Strizhakov AN, Tezikov YuV, Lipatov IS, Agarkova IA, Sharypova MA. Pathogenetic rationale for diagnosing and pregestational prevention of embryoplacental dysfunction. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2012; 11 (1): 5–10. (In Russ.)

10. Sukhikh GT, Van»ko LV. Immune factors in the etiology and pathogenesis of complications of pregnancy. *Akusherstvo i ginekologiya. Obstetrics and Gynecology*. 2012; 1: 128–136. (In Russ.)

11. Gazieva IA, Chistyakova GN, Remizova II. Role of cytokine production disorders in genesis of placental insufficiency and early reproductive losses. *Medical Immunology.* 2014; 16 (6): 539–550. doi: 10.15789/1563-0625-2014-6-539-550 (In Russ.)

12. Ailamazyan EK, Stepanova OI, Selkov SA, Sokolov DI. Cells of the mother»s immune system A Trophoblast cells: constructive cooperation for the sake of achieving the result of co-administration. *Vestnik Rossiĭskoĭ akademii meditsinskikh nauk*. 2013; 68 (11):12–21. doi.org/10.15690/vramn. v68i11.837. (In Russ.)

13. Botasheva TL, Radzinsky VE, Khloponina AV, Vasil'eva VV, Zavodnov OP, Zheleznyakova EV. et. al. Role of fetus sex in expression of angiogenic factors and supporting of citokine balance in maternal organism in physiological pregnancy and in placentary insufficiency. *Medical news of North Caucasus*. 2019; 14 (2):325–329. doi.org/10.14300/mnnc. 2019.14079 (In Russ.)

14. Sokolov DI. Vasculogenesis and angiogenesis in the development of the placenta. *Zhurnal akusherstva i zhenskih boleznej.* 2007; LVI (3):129–133. (In Russ)

15. Kaufmann P, Black S, Huppertz B. Endovascular trophoblast invasion: implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia. *Biol Reprod.* 2003; 69 (1): 1–7. doi: 10.1095/biolreprod. 102.014977

16. Poulaki V, Qin WY, Joussen AM, Hurlbut P, Wiegand SJ, Rudge J. et al. Acute intensive insulin therapy exacerbates diabetic blood-retinal barrier breakdown via hypoxia-inducible factor-l alpha and VEGF. *J. Clin. Invest*. 2002; 109 (6): 805–815. doi: 10.1172/JCI13776

17. Belovodenko MA, Zenkova EV. Hyperglycemia effect on fetus in gestational and manifest type 2 diabetes mellitus. *Journal of Siberian Medical Sciences.* 2018; 2: 34–42. (In Russ)

18. Gozhenko AI, Kuznetsova HS, Kuznetsova KS, Kuznetsova OM, Byts TM, Zuk W. Morpho-functional basis of endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *Journal of Education, Health and Sport*. 2017; 7 (6): 516–524

19. Schegolev AI, Dubova EA, Pavlov KA, Esayan RM, Shestakova MV, Sukhikh GT. Comparative immunohistochemical assessment of vascular endothelial growth factor and its receptors in the villi of the placenta in case of gestational and type 1 diabetes mellitus. *Arhiv patologii.* 2013; 75 (5): 13–18. (In Russ)

20. Arzhanova ON, Kapustin RV, Polyakova VO. Expression of vasotropic signaling molecules in placental tissue in gestational diabetes mellitus. *Molekuljarnaja medicina.* 2012; 5: 45–49. (In Russ)

21. Vargas R, Repke JT, Ural SH. Type 1 Diabetes Mellitus and Pregnancy. *Reviews in obstetrics and gynecology*. 2010; 3 (3): 92–100

22. Haider S, Knöfler M. Human tumour necrosis factor: physiological and pathological roles in placenta and endometrium. *Placenta.* 2009; 30 (2):111–123. doi: 10.1016/j. placenta. 2008.10.012

23. Krukier II, Avrutskaya VV, Narezhnaya EV, Degtyareva AS, Kravchenko LV, Nikashina AA. Breach of production proteinogenic amino acids, angiogenic growth factors and their value in perinatal damage of central nervous system in newborn. *Tavricheskij mediko-biologicheskij vestnik.* 2017; 20 (2-2): 63–67. (In Russ.)

24. Lysenko SN, Chechneva MA, Petrukhin VA, Burumkulova FF, Ermakova LB. Ultrasound diagnosis of diabetic fetopathy. *Rossijskij vestnik akushera-ginekologa.* 2016; 15 (3): 23–30. doi: 10.17116/rosakush201616323–30 (In Russ)

25. Rehfeldt C, Lang IS, Gors S et al. Limited and excess dietary protein during gestation affects growth and compositional traits in gilts and mpairs offspring fetal growth. *J Animal Sci.* 2011, 89 (2): 329–341. doi: 10.2527/jas. 2010–2970

26. Krukier II, Grigoryants AA, Avrutskaya VV, Olina AA, Levkovich MA, et alt. The prognostic role of cytokines and oxytocin in the choice of delivery tactics in women with diabetes. *Rossijskij vestnik akushera-ginekologa.* 2019; 19 (5): 7–12. doi.org/10.17116/rosakush2019190517. (In Russ)

27. Gurieva VM, Burumkulova FF, Budykina TS, Morokhotova LS, Buivalo TA. Complications of pregnancy in women with diabetes mellitus and possibilities of their correction. *Almanac of Clinical Medicine.* 2015; (37):24–31. doi.org/10.18786/2072-0505 -2015-37-24-31 (In Russ.)

28. Whitworth KW, Baird DD, Stene LC, Skjaerven R, Longnecker MP. Fecundability among women with type 1 and type 2 diabetes in the USA. *Diabetologia.* 2011; 54 (3): 516–522. doi: 10.1007/s00125-010-2003-6

29. Shirshev SV. Molecular Mechanisms of Hormonal and Hormonal cytokine Control of Immune Tolerance in Pregnancy. *Biological membranes.* 2014; 31 (5): 303–322. doi: 10.7868/S0233475514050089. (In Russ)

30. International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition 2019. Доступно на: *https://*www.diabetesatlas.org*/en/*. [Дата доступа: 01.09.2020]

31. Wahabi HA, Alzeidan RA, Esmaeil SA. Pre-pregnancy care for women with pregestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health.* 2012;12:792. doi: 10.1186/1471-2458-12-792

32. Gordeeva LA, Oskorbina OS, Voronina EN, Sokolova EA, Shatalina IV, Olennikova RV, et al. Association between cytokine gene polymorphisms and recurrent miscarriage. *Medical Immunology.* 2017;19 (5):585–596. doi.org/10.15789/1563-0625 -2017-5-585-596. (In Russ)

33. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, et al Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation:

recommendations from the international consensus on time in range. *Diabetes Care*. 2019; 42 (8): 1593–1603. doi.org/10.2337/dci19–0028

34. Kapustin RV, Alekseenkova EN, Arzhanova ON, et al. Preterm delivery in women with diabetes mellitus. *Zhurnal akusherstva i zhenskih boleznej*. 2020; 69 (1): 17–26. doi.org/10.17816/JOWD69117–26. (In Russ)

35. Modzelewska B, Kleszczewski T, Kostrzewska A. The effect of the release of exogenous nitric oxide on the responses of the pregnant human myometrium to oxytocin. *Dev Period Med.* 2018; 22:4:301–307

36. Saito S. J. *Reprod. Immunol.* 2000;47: 87–103

37. Morokhotova LS, Sidorova AA, Guryev VM, Burumkulova FF. Hypertensive complications in pregnant women with diabetes. *Abstract. VI All-Russian Congress of Endocrinologists; Moscow, May 27–31*; 2012: 156 Доступно на сайте: *https://*www.endocrincentr.ru*/sites/default/files/all/PDF%20%28news%29/tezis%282%29. pdf*. [Дата доступа: 01.09.2020] (In Russ)

38. Gutaj P, Zawiejska A, Mantaj U, Wender-Ożegowska E. Determinants of preeclampsia in women with type 1 diabetes. *Acta Diabetol*. 2017; 54 (12):1115–1121. doi: 10.1007/s00592-017-1053-3

39. Odegaard JI, Chawla A. Connecting type 1 and type 2 diabetes through innate immunity. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012; 2 (3):77–79

40. Marques-Vidal P, Bastardot F, von Känel R, Paccaud F, Preisig M, Waeber G, Vollenweider. Association between circulating cytokine levels, diabetes and insulin resistance in a population-based sample (CoLaus study). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013; 78 (2):232-241. doi: 10.1111/j.1365-2265.2012.04384.x

**Сведения об авторах**

***Дударева Юлия Алексеевна*** – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России; Адрес: 656038, г. Барнаул, пр. Ленина 40; e-mail: iuliadudareva@yandex.ru. http://orcid.org/0000-0002-9233-7545

***Сероштанова Дарья Николаевна*** – врач акушер-гинеколог КГБУЗ «Алтайский краевой клинический перинатальный центр»; Адрес: Алтайский край, г. Барнаул, ул. Фомина, 154; e-mail: follycat@rambler.ru. https://orcid.org/0000-0001-5559-2312

**Information about the authors**

***Yulia. A. Dudareva*** – Dr.Sc. (Med), Associate Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology, Altai State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; Address: Barnaul, Lenin Ave. 40; e-mail: iuliadudareva@yandex.ru. http://orcid.org/0000-0002-9233-7545

***Daria N. Seroshtanova*** – obstetrician-gynecologist, Altai Regional Clinical Perinatal Center; Address: 656038, Altai territory, Barnaul, Fomin, str, 154; e-mail: follycat@rambler.ru. https://orcid.org/0000-0001-5559-2312

# МИКРООРГАНИЗМЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С БАКТЕРИАЛЬНЫМ ВАГИНОЗОМ: РАЗНООБРАЗИЕ И КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

**Воропаева Н.М.,**
**Белькова Н.Л.,**
**Немченко У.М.,**
**Григорова Е.В.,**
**Данусевич И.Н.**

ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»,
(664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
**Воропаева Наталья Михайловна,**
e-mail: n.m.shabanova@mail.ru

## РЕЗЮМЕ

*Бактериальный вагиноз (БВ) является наиболее распространенным инфекционным невоспалительным заболеванием женщин репродуктивного возраста. Ключевая особенность БВ заключается в том, что при отсутствии специфичного возбудителя заболевание развивается на фоне дисбиоза влагалищного биотопа. По мнению ряда авторов, изначально, основная роль в патогенезе БВ отводилась виду G. vaginalis. Однако использование молекулярных методов позволило существенно расширить спектр микроорганизмов, обнаруживаемых у женщин с БВ, и определить Gardnerella vaginalis, Atopobium vaginae, Mobiluncus spp., Prevotella spp. как первичных возбудителей БВ. Ряд исследований подтвердили половой путь передачи возбудителей БВ, при этом значимыми факторами риска для эпизодического БВ является новый сексуальный партнер, а для рецидивирующего – сексуальный контакт с тем же партнером без использования барьерных методов контрацепции. При этом БВ-ассоциированные бактерии редко существуют в виде планктонных форм одного вида, чаще – процветают в сложных полимикробных сообществах, окруженных внеклеточным матриксом, так называемых биопленках. У пациенток с БВ, биопленки выявляются в 90% наблюдений. G. vaginalis и Prevotella bivia широко распространены у женщин с БВ и являясь первичными колонизаторами создают бактериальную биопленку, к которой впоследствии могут присоединяться вторичные колонизаторы, включая A. vaginae, Sneathia spp. и потенциально другие BVAB. Резистентность бактерий в биопленке к антимикробным препаратам в 1000 раз выше, чем у планктонных форм, что может приводить к хронизации инфекционного процесса и торпидному течению заболевания.*

*Целью данного обзора явился анализ современных исследований по вопросам распространенности, характеристикам условно-патогенных микроорганизмов, ассоциированных с БВ, представить их клинико-диагностическое значение и роль в патогенезе заболевания.*

***Ключевые слова:*** *бактериальный вагиноз, полимикробная инфекция, Gardnerella vaginalis, Atopobium vaginae, Mobiluncus spp., Prevotella spp., бактериальные биопленки.*

**Для цитирования:** Воропаева Н. М., Белькова Н. Л., Немченко У. М., Григорова Е. В., Данусевич И. Н. Микроорганизмы, ассоциированные с бактериальным вагинозом: разнообразие и клинико-диагностическое значение. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6 (3): 17-30. doi: 10.29413/ABS. 2021-6.3.2

Статья поступила: 22.03.2021
Статья принята: 22.06.2021
Статья опубликована: 13.08.2021

# MICROORGANISMS ASSOCIATED WITH BACTERIAL VAGINOSIS: DIVERSITY AND CLINICAL AND DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE

**Voropaeva N.M.,**
**Belkova N.L.,**
**Nemchenko U.M.,**
**Grigorova E.V.,**
**Danusevich I.N.**

Federal State Public Scientific Institution «Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems» (Timiryazev str. 16, 663004, Irkutsk, Russian Federation)

Corresponding author:
**Natalya M. Voropaeva,**
e-mail: n.m.shabanova@mail.ru

## ABSTRACT

*Bacterial vaginosis (BV) is the most common infectious non-inflammatory disease in women of reproductive age. The key feature of BV is that in the absence of a specific pathogen, the disease develops against the background of vaginal biotope dysbiosis. According to the opinion of some authors, initially, the main role of BV in the pathogenesis was assigned to the species G. vaginalis. However, using of molecular methods made it possible to significantly expand the range of microorganisms found in women with BV, and to identify Gardnerella vaginalis, Atopobium vaginae, Mobiluncus spp., Prevotella spp. as the primary causative agents of BV. A number of studies have confirmed the sexual transmission of BV pathogens, with a new sexual partner being significant risk factors for episodic BV, and sexual contact with the same partner without using barrier methods of contraception for recurrent BV. At the same time, BV-associated bacterias rarely exist as planktonic forms of one species, more often, they thrive in complex polymicrobial communities surrounded by an extracellular matrix, the so-called biofilms. In patients with BV, biofilms are detected in 90% of cases. G. vaginalis and Prevotella bivia are widespread in women with BV and, being the primary colonizers, create a bacterial biofilm, to which secondary colonizers can subsequently join, including A. vaginae, Sneathia spp. and potentially other BVABs. The resistance of bacterias in the biofilm to antimicrobial drugs is 1000 times higher than of planktonic forms, which can lead to chronicity of the infectious process and torpid course of the disease.*

*The aim of this review was analyzing of modern studies on the prevalence, characteristics of opportunistic microorganisms associated with BV, to present their clinical and diagnostic significance and role in the pathogenesis of diseases.*

***Key words:*** *bacterial vaginosis, polymicrobial infection, Gardnerella vaginalis, Atopobium vaginae, Mobiluncus spp., Prevotella spp., bacterial biofilms.*

**For citation:** Voropaeva N.M., Belkova N.L., Nemchenko U.M., Grigorova E.V., Danusevich I.N. Microorganisms associated with bacterial vaginosis: diversity and clinical and diagnostic significance. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6 (3): 17–30. doi: 10.29413/ABS. 2021-6.3.2

Received: 23.09.2020
Accepted: 21.05.2021
Published: 13.08.2021

## ВВЕДЕНИЕ

Бактериальный вагиноз (БВ) – это клинический полимикробный невоспалительный синдром, возникающий в результате замены нормальной микробиоты влагалища (виды *Lactobacillus* spp., продуцирующие молочную кислоту и перекись водорода) на повышенную генерацию многочисленных видов облигатных и факультативных анаэробных микроорганизмов, например *Bacteroides/Prevotella* spp., *Mobiluncus* spp., *Veillonella* spp., *G. vaginalis* и др. [1].

БВ является наиболее распространенным неспецифическим заболеванием половых органов у женщин, частота встречаемости которого варьирует от 6 до 80% и зависит от региона, этнической/расовой принадлежности, а также обследуемой популяции (табл. 1). Так данное заболевание регистрируется у 12% женщин в Австралии, 29% – в США, более 50% женщин в регионе к югу от Сахары и более 35% случаев в России [2, 3]. Основными компонентами индигенной (постоянной) микробиоты влагалища являются лактобациллы, бифидобактерии и пропионовокислые бактерии, суммарная доля которых составляет не менее 95%. Эволюция влагалищного биотопа обусловила выработку адаптационных механизмов, позволяющих микроорганизмам, входящих в состав нормальной микрофлоры, активно развиваться во влагалищной среде, адгезировать на эпителии, образуя с ним прочные симбиотические связи, и успешно конкурировать с факультативной и транзиторной условно-патогенной и патогенной микробиотой [4, 9, 10].

Среди представителей рода *Lactobacillus* в вагинальной микробиоте здоровых женщин доминируют *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. iners* и *L. jensenii*. Преобладание *L. crispatus* свидетельствует о стабильности вагинальной микробиоты, так как данный вид продуцирует молочную кислоту, перекись водорода и бактериоцины. *L. iners* является маркером дисбиотикеских нарушений во влагалище. Данный вид не продуцирует молочную кислоту и перекись водорода, которые необходимы для поддержания эубиоза и не может обеспечивать переход к преобладанию *L. crispatus* [11]. Благодаря строению генома *L. iners* способен быстро адаптироваться меняющимся условиям окружающей среды, переключая свой метаболизм и использовать в качестве пищевых ресурсов не гликоген, а друге вещества. Так, в условиях дисбиоза, *L. iners* продуцирует холестиринзависимый цитолизин, разрушающий клеточные стенки, и использует глицерин разрушенных клеточных мембран в качестве нового пищевого субстрата. При этом происходит гибель других видов *Lactobacillus* spp., снижение концентрации молочной кислоты и повышение уровня pH вагинальной среды [12]. Значение видов *L. gasseri* и *L. jensenii* и их роль в поддержании нормального состояния микробиоты до настоящего времени остается неясными [11].

Таким образом, бактериальные вагинальные сообщества, в которых преобладают *Lactobacillus* spp, долгое время считались признаком здоровья влагалища. Однако это предположение было поставлено под сомнение в последние годы с развитием технологии секвенирования и некультуральных методов анализа. В исследованиях, проведенных среди здоровых американских женщин разного этнического происхождения, авторы продемонстрировали преобладание у чернокожих и испаноязычных женщин бактериального сообщества влагалища состоящего из анаэробных бактерий, таких как *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium* spp., *Mobiluncus* spp., *Prevotella* spp., *Streptococcus* spp. и *Sneathia* spp. Среди белокожих женщин преобладает бактериальное сообщество с доминированием *Lactobacillus* spp. [13].

Одним из факторов, способствующих развитию БВ, является дисбактериоз кишечника. Так более чем у 50% женщин выявляется сочетание БВ и дисбиотических процессов кишечника, что необходимо учитывать при назначении этиотропной антибиотикотерапии [14].

Ключевая особенность БВ заключается в том, что как такового специфичного возбудителя нет, а развитие заболевания возникает на фоне дисбиоза влагалищного биотценоза, что ведет к повышению уровня pH во влагалищных выделениях и замещению нормальной микробиоты БВ-ассоциированными условно-патогенными микроорганизмами (УПМ). Соотношение между аэробной и анаэробной микробиотой меняется в сторону увеличения последней [6, 7, 15].

Хотя традиционно БВ ассоциировался с наличием *G. vaginalis*, в настоящее время БВ встречается в комплексе с бактериальными конгломератами, которые подразделяли на кластеры или типы сообществ.

**ТАБЛИЦА 1**
**РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ БВ СРЕДИ ЖЕНЩИН**

**TABLE 1**
**BV PREVALENCE AMONG WOMEN**

| Контингент женщин | Частота встречаемости (%) | Ссылки |
|---|---|---|
| Девочки-подростки | 25 | [4] |
| Женщины репродуктивного возраста | 5–20 | [1, 5, 6, 7] |
| Женщины репродуктивного возраста с лабораторно подтвержденным БВ | 50 | [4, 7, 8] |
| Беременные женщины | 5–40 | [4, 5, 7] |
| Женщины с постменопаузальным синдромом | 70–80 | [7] |

По результатам зарубежных исследований в кластерах связанных с БВ преобладающими видами являются *Prevotella bivia*, *G. vaginalis*, *Lachnospiraceae* или смесь разных видов, также выделяли кластеры с доминированием родов *Sneathia* и *Prevotella* [16]. При исследовании беременных и небеременных женщин частота обнаружения бактериального сообщества с преобладанием рода *Atopobium* была значительно ниже, чем у не беременных женщин [3]. Так же ряд авторов продемонстрировали в своих исследованиях, что *A. vaginae* и *G. vaginalis* были обнаружены в 89,7% и 100% БВ-положительных проб. В образцах обозначенных как частичный БВ наиболее распространенными видами бактерий были *G. vaginalis* (100%), *A. vaginae* (51,9%) и *Leptotrichia/Sneathia* (48,2%). При этом у здоровых женщин частота обнаружения *G. vaginalis* составила 86,8%. Такие представители как *A. vaginae*, *G. vaginalis*, *Eggerthella* spp, *Megasphera* spp. и *Leptotrichia/Sneathia* были обнаружены у большинства пациентов с БВ и, таким образом, могут рассматриваться как бактериальные индикаторы этого расстройства. Роль *G. vaginalis* в вагинальных заболеваниях остается спорной из-за его присутствия, как в здоровой, так и в вагинальной микробиоте типа БВ [17].

Другие недавние исследования, проведенные в Европе, показывают наличие *G. vaginalis* и *A. vaginae* в 96% и 87% клинически выраженных случаев БВ соответственно. Среди австралийских женщин, в 82% случаев с рецидивирующим БВ, выделяли, как *G. vaginalis*, так и *A. vaginae*, в то время, как у меньшего числа был только *G. vaginalis*. В популяции китайских женщин *A. vaginae* обнаружен в 84% случаев с симптоматическим BV [18]. По результатам исследований проведенных на русских женщинах, *G. vaginalis* регистрировали в 100% случаев, *Prevotella* spp. – в 78%, а *A. vaginae* – в 70%. При этом сочетание *G. vaginalis* и *A. vaginae* было обнаружено в 68% случаев [19]. Ряд авторов продемонстрировали превалирование *G. vaginalis* у женщин с раком шейки матки [20].

Хотя *G. vaginalis* и *P. bivia* очень распространены у женщин с бактериальным вагинозом, ни один из них не вызывает сильной воспалительной реакции со стороны вагинальных эпителиальных клеток. Эти ранние колонизаторы могут уклоняться от иммунной системы, создавая бактериальную биопленку. Вторичные колонизаторы, включая *A. vaginae*, *Sneathia* spp. и потенциально другие BVAB, являются более мощными стимуляторами иммунного ответа хозяина на бактериальный вагиноз и, вероятно, способствуют его признакам и симптомам, а также неблагоприятным исходам [21].

Ряд исследований достоверно подтвердили половой путь передачи возбудителей БВ. Наиболее значимыми факторами риска для эпизодического БВ является новый сексуальный партнер, а для рецидивирующего – сексуальные контакты с тем же партнером при этом использование презерватива снижает частоту БВ в два раза [22]. Исследования последних лет по влиянию лечения сексуального партнера на женщин с рецидивирующим БВ показали противоречивые результаты. В некоторых случаях лечение антибактериальными препаратами сексуальных партнеров не увеличивает частоту клинического улучшения у женщин с БВ [23]. Однако исследование, проведенное через 2 года, показало, что лечение обоих партнеров оказало немедленное и стойкое влияние на состав микробиоты влагалища [11, 24].

В настоящее время для диагностики БВ применяют два классических метода: с использованием критериев Ньюджента и Амселя. Оба этих метода являются «золотым стандартом» в разных странах. Проблема ранней диагностики БВ заключается в том, что использование бальной системы Ньюджента не позволяет зарегистрировать ранние изменения состава микробиоты влагалища, так как она определяет только соотношение между морфотипами. При этом даже наличие видов *Lactobacillus* spp. не отражает состояние нормоценоза, так как не учитывается их способность продуцировать перекись водорода. Применение критериев Амселя в настоящее время нашло более широкое применение, так как не требует больших временных, финансовых и организационных затрат. При этом выявление высокого уровня pH дает основание для обследования женщин на возбудителей БВ. Однако для постановки диагноза БВ необходимо наличие не менее трех из четырех критериев Амселя. На сегодняшний день для достоверного выявления дисбиотических нарушений вагинальной микробиоты у женщин с клиническим проявлениями БВ, используется тест-система «Фемофлор», позволяющая оценить как качественный, так и количественный состав микробиоты влагалища, что имеет практическое значение при стертом и рецидивирующем течении БВ [25].

Чаще всего клинические признаки ограничены изменениями со стороны слизистой влагалища, но БВ может приводить к восходящему уретриту, воспалительным заболеваниям органов малого таза (ВЗОМТ), увеличивать риск нагноения и воспалений культи шейки матки после гистерэктомии. Также возрастает вероятность заражения инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП), ВИЧ и гепатитами, и активации латентной вирусной инфекции [4, 14, 26, 27, 28]. В результате многочисленных исследований выявлена тесная связь БВ с бесплодием, угрозой выкидыша и преждевременными родами, несвоевременным излитием околоплодных вод, внутриутробным инфицированием плода, воспалительными процессами в послеродовом периоде, неопластическими процессами шейки матки [6, 29]. У женщин с БВ втрое снижена эффективность экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) [5, 7].

## КОНЦЕПТУАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ ПАТОГЕНЕЗА БВ

В 2014 г. J.R. Schwebke с соавторами представили концептуальную модель патогенеза БВ, где *Gardnerella vaginalis* отводится роль основного патогена (рис. 1). Согласно данной модели *G. vaginalis* не входит в состав нормальной микробиоты влагалища, при этом возможен половой путь передачи от инфицированного партнера. Также данный вид обладает необходимы-

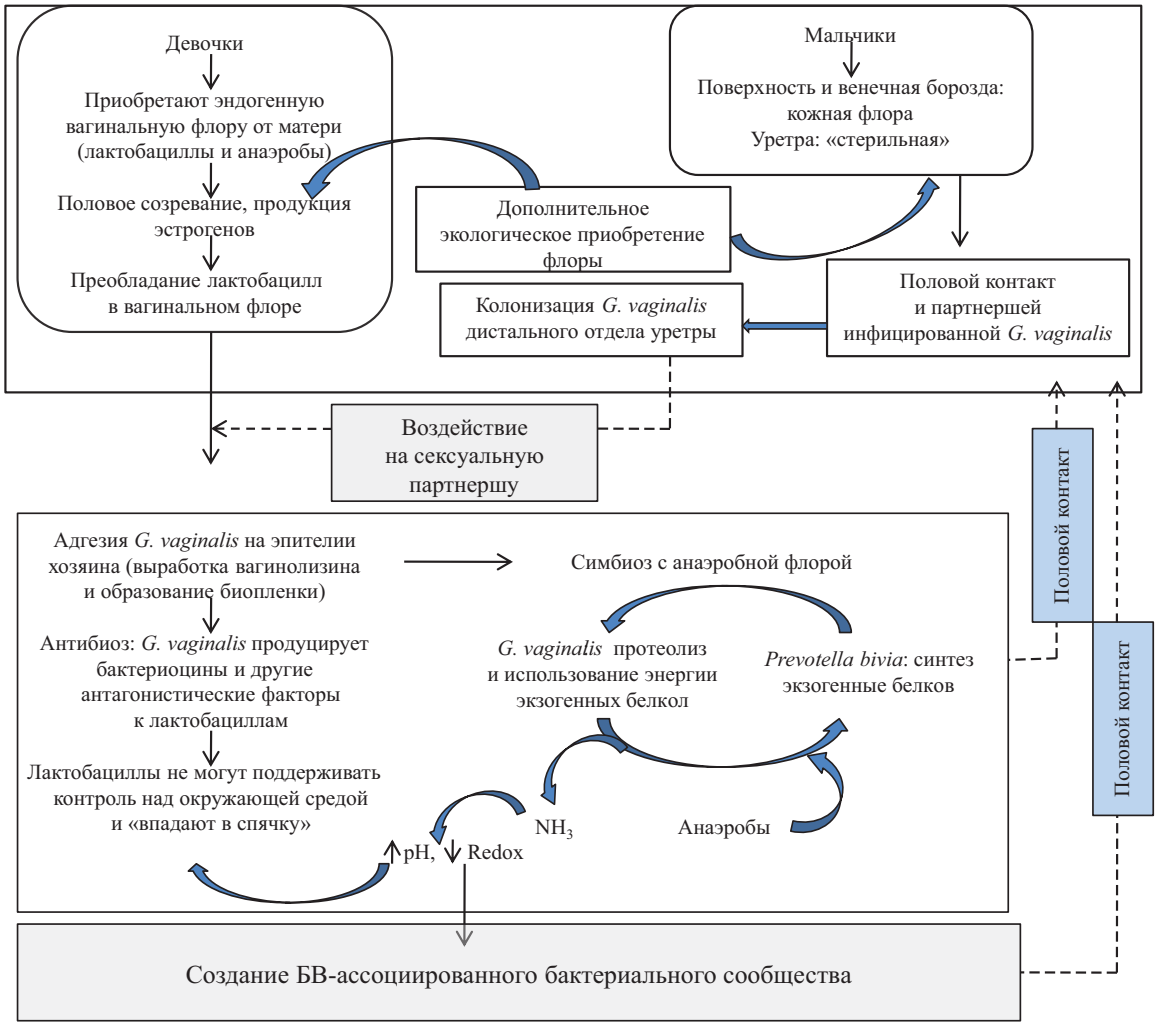



***РИС. 1.***
*Концептуальная модель развития бактериального вагиноза (по J.R. Schwebke, 2014)*

***FIG. 1.***
*Conceptual model of bacterial vaginosis development (by J.R. Schwebke, 2014)*

ми факторами вирулентности для успешной адгезии к эпителию и конкуренции с индигенной микробиотой влагалища, что приводит к повышению pH и снижению окислительно-восстановительного потенциала, создавая условия для колонизации влагалища другими патогенами [30].

Спектр БВ-ассоциированных микроорганизмов достаточно широк. Кроме *G. vaginalis* к ним относят *Atopobium vaginae*, *Mobiluncus* spp., *Prevotella* spp., *Porphyromonas* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Megasphaera* spp., *Leptotrichia* spp., *Dialister* spp., *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum* [31]. У некоторых женщин с БВ выявляются *Candida* spp. и аэробная микрофлора [11].

Ранее были проведены попытки классификации и группировки БВ-ассоциированных микроорганизмов. Так, ряд авторов в своих исследованиях выделили две группы бактериальных маркеров БВ. К низкоспецифичным маркерам были отнесены *G. vaginalis* и *Mobiluncus* spp., так как они встречаются у женщин, которые не имеют БВ и, следовательно, не являются оптимальными бактериальными индикаторами БВ. К высокоспецифичным маркерам авторы отнесли три бактерии пор. *Clostridiales* (BVAB1, BVAB2 и BVAB3), а также *Megasphaera* spp., *Atopobium* spp., *Eggerthella* spp., *Leptotrichia* spp., *Sneathia* spp., *Peptoniphilus* spp. и *Prevotella* spp. [4]. Другая группа исследователей охарактеризовали пять кластеров БВ на основе представленности отдельных микроорганизмов в составе бактериальных сообществ влагалища. Первые два кластера с доминированием лактобацилл: *Lactobacillus iners* (I кластер) и *L. crispatus* (II кластер) были выявлены у здоровых женщин. У женщин с БВ определили три кластера: с доминированием *G. vaginalis* (III), представителей сем. *Lachnospiraceae* (IV) и *Sneathia* sanguinegens (V). Основываясь на полученных данных, авторы сделали предположение, что разнообразие и представленность рода *Lactobacillus* можно считать достаточным в качестве бактериального маркера для определения БВ [32].

Таким образом, при обычном культивировании вагинальной микробиоты у женщин с БВ был выявлен типичный спектр анаэробов, включая *G. vaginalis*, *A. vaginae*, *Mobiluncus mulieris*, *Prevotella* bivia, *Fusobacterium nucleatum*, *Ureaplasma urealyticum* и *Mycoplasma hominis*. С развитием молекулярных мето-

дов спектр микроорганизмов, обнаруживаемых у женщин с БВ, значительно расширился за счет добавления других бактерий, относящихся к родам *Eggerthella*, *Megasphaera*, *Leptotrichia*, *Dialister*, *Bifidobacterium*, *Slackia, Arthrobacter, Caulobacter* и *Butyrivibrio*. При всем разнообразии БВ-ассоциированных микроорганизмов первичными возбудителями БВ являются *G. vaginalis*, *A. vaginae*, *Mobiluncus* spp. и *Prevotella* spp. [4, 19].

## ОПИСАНИЕ И КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОСНОВНЫХ БВ-АССОЦИИРОВАННЫХ МИКРООРГАНИЗМОВ И ИХ РОЛЬ В ПАТОГЕНЕЗЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

### *GARDNERELLA VAGINALIS*

*G. vaginalis* является основным микроорганизмом запускающим процесс развития БВ и определяющий главную его симптоматику [33]. *G. vaginalis* – неподвижная, факультативно-анаэробная палочка размером от 0,3–0,6 до 1–2 мкм. По тинкториальным свойствам – это грамотрицательная палочка, однако при этом встречаются и грамвариабельные варианты. Спор и капсул не образует. В мазках клинического материала может выглядеть как коккобацилла. При культивировании предпочитает 5–10% $CO_2$, требовательна к составу питательной среды. Оптимальная требуемая температура роста 35–37 °C. На кровяном агаре с добавлением эритроцитов человека микроорганизмы превращаются в маленькие бесцветные полупрозрачные колонии с зоной β-гемолиза. Представители данного вида отрицательны по каталазе и оксидазе, имеют ферментативный тип метаболизма, ингибируют $H_2O_2$, который активно выделяется лактобациллами, гидролизуют крахмал, декстрин, мальтозу, рибозу, образуют летучие короткоцепочечные жирные кислоты с изомерами (фракции С2-С6), преимущественно уксусной С2. Эти соединения производят неприятный запах тухлой рыбы [34, 10].

Впервые *G. vaginalis* была описана в середине 50-х годов XX века благодаря работам Gardner H. L. и Dukes C. D. С того времени *G. vaginalis* считается преобладающим микроорганизмом, ассоциированным с БВ. В своих работах исследователи использовали чистую культуру *G. vaginalis*, выделенную от женщин с клиническими признаками БВ с целью привить данный вид женщинам без признаков БВ. В результате происходило развитие симптоматического БВ у 72% женщин, спонтанное разрешение которого не происходило в течение четырех месяцев. Также авторами было установлено наличие *G. vaginalis* у половых партнеров женщин с БВ. На основании полученных результатов Gardner H. L. и Dukes C. D. сделали предположение, что данный вид является этиологическим факторов БВ [35].

*G. vaginalis* выделяют из мочеполового тракта мужчин и женщин. Ряд исследований показали наличие данного вида в ротовой полости и ректальных мазках беременных женщин, вагинальных мазках девочек-подростков в стадии перехода к менархе [30, 36]. Также *G. vaginalis* может выступать в качестве возбудителя таких заболеваний как остеомиелит позвонков, васкулит сетчатки, острый артроз тазобедренного сустава, бактериемия, связанная с острой энцефалопатией, септицемия, уросепсис, инфекционный эндокардит [36, 37, 38]. Данный вид может присутствовать как комменсальный, так и доминирующий в вагинальном микробиоте женщин, страдающих БВ [39].

Эпидемиологические данные подтверждают половую передачу *G. vaginalis*. Данный вид был выделен из вагинальной жидкости почти у 100% женщин с клинически диагностированным БВ [30, 39, 40]. Несколько опубликованных исследований продемонстрировали обнаружение *G. vaginalis* у женщин, которые не соответствовали клиническим критериям БВ. Однако в этих исследованиях не было четкого определения нормального состава микробиоты и не учитывались женщины с промежуточным типом микробиоты по шкале Ньюджента (4–6 балла), то есть женщины не соответствовали ни нормальному типу микробиоты, ни клиническому определению БВ. Группа авторов с соавторами обнаружили *G. vaginalis* только у 17,6% «здоровых» женщин, у которых не было клинического диагноза БВ, но не было никаких данных, подтверждающих, что у этих женщин не было ни одного из критериев Амсела или оптимального балла Ньюджента 0–3 [41]. Аналогичным образом, другая группа исследователей сообщили, что *G. vaginalis* присутствует только у 19% женщин без БВ, но не предоставили оценку Ньюждента. Находка *G. vaginalis* у этих женщин без клинических признаков БВ или даже, возможно, промежуточной микробиоты, вероятно, представляет собой бессимптомную инфекцию [30].

К основным факторам вирулентности *G. vaginalis* относят цитотоксичность, способность продуцировать фермент сиалидазу, адгезию к эпителиальным клеткам и способность образовывать бактериальные пленки. В своих работах Gelber S. E. с соавторами продемонстрировали, что *G. vaginalis* производит белковый токсин – вагинолизин (VLY), который является членом семейства холестеринзависимых цитолизинов (CDC), наиболее близким к интермедилизину из *Streptococcus intermediateus*. Вагинолизин селективен для клеток человека (эритроцитов и вагинальных эпителиальных клеток). Помимо лизиса эритроцитов, VLY активирует консервативный эпителиальный путь митоген-активный протеинкиназный путь p38 и индуцирует продукцию IL-8 эпителиальными клетками человека. Трансфекция человеческого CD59 в нечувствительные клетки делает их чувствительными к VLY-опосредованному лизису. Таким образом, этот цитотоксин помогает в начальном этапе адгезии *G. vaginalis* к эпителиальным клеткам хозяина [36].

Некоторые генотипы *G. vaginalis* могут продуцировать фермент сиалидазу, также известную как нейраминидаза. Сиалидаза – фермент, высвобождающий сиаловые кислоты. Эти кислоты являются терминальными полисахаридами гликопротеиновых секреторных молекул и поверхностных структур клеток слизистых оболочек, в число которых входит и слизистая

оболочка влагалища. Сиалидаза расщепляет и истощает слизистую оболочку влагалища, содержащую сиаловые кислоты. Сравнение уровней сиаловой кислоты в образцах из влагалища человека продемонстрировало значительное истощение слизистой сиаловой кислоты у женщин с БВ по сравнению с женщинами с «нормальной» микробиотой с преобладанием лактобацилл. В совокупности эти исследования показывают, что *G. vaginalis* использует сиалидазу для поддержки деградации и истощения защитных барьеров слизистой оболочки хозяина, и что также происходит в клинических условиях БВ. Также было продемонстрировано, что сиалидаза способствует разрушению защитного слоя слизи во влагалище и увеличивает протеолиз врожденных иммунных факторов, таких как секреторный IgA. Таким образом, *G. vaginalis* обладают более выраженным вирулентным потенциалом по сравнению с другими БВ-ассоциированными бактериями, что выражается в большей степени адгезии, более заметном цитотоксическом эффекте. Эти данные подтверждают гипотезу о том, что *G. vaginalis* инициируют колонизацию бактериями слизистой оболочки влагалища и действуют в качестве каркаса, к которому впоследствии могут присоединяться другие виды микроорганизмов [36, 42].

*ATOPOBIUM VAGINAE*

*Atopobium vaginae* – неподвижные, неспорообразующие эллиптические или палочковидные коккобациллы, встречаются поодиночке, парами, группами или короткими цепочками. По тинкториальным свойствам – грамположительные. Представители данного вида являются строгими анаэробами. *A. vaginae* имеет ферментативный тип метаболизма с образованием большого количества летучих аминов (метиламин, диметиламин, триметиламин и т. д.) и летучих жирных кислот с короткой цепью, что может объяснить неприятный запах выделений из влагалища [34].

Род *Atopobium* входит в семейство *Coriobacteriaceae* и образует отдельную ветвь внутри филума *Actinomycetes* [43]. Бактерии рода *Atopobium* были открыты в результате секвенирования 16S рибосомной РНК в 1992 году. Традиционные морфологические и биохимические методы идентификации не позволяли отличить их от других видов коринеморфных бактерий. Ретроспективно проведенный анализ показал, что бактерии рода *Atopobium*, по всей вероятности, часто идентифицировали по фенотипическим признакам как лактобациллы или стрептококки, поскольку они активно продуцировали молочную кислоту и имели сходное строение клеточной стенки. После филогенетического анализа, три вида, первоначально идентифицированных как *Lactobacillus* minutus, *Lactobacillus* rimae и Streptococcus parvulus в группе бактерий, продуцирующих молочную кислоту, были реклассифицированы в род *Atopobium* [44]. *A. vaginae* был официально зарегистрирован в 1999 году после того как Rodriguez Jovita M с соавторами выделили данный вид из влагалища здоровых женщины в Швеции [45]. *A. vaginae*, как и *G. vaginalis*, входит в состав нормальной микрофлоры влагалища здоровых женщин (от 8 до 25%), однако гораздо чаще обнаруживается у пациенток с БВ (от 44 до 96%) [4, 43]. Позже было установлено, что *A. vaginae* является типичным обитателем ротовой полости, желудочно-кишечного и урогенитального трактов. *A. vaginae* выступает в роли этиологического агента таких заболеваний, как тубовариальный абсцесс, эндометрит, бесплодие, может приводить к преждевременным родам и внутриутробной гибели плода [46, 47]. Также была описана взаимосвязь высоких концентраций в вагинальном биотопе *A. vaginae* в сочетании с *G. vaginalis* с поздними выкидышами и недоношенностью [43]. Развитие рака эндометрия некоторые авторы связывают с наличием *A. vaginae* и Porphyromonas spp. [48].

Только недавно была доказана связь *A. vaginae* с БВ, и многие последующие исследования подтвердили, что данный вид является важным компонентом патологической микрофлоры влагалища при БВ [4, 43]. Кроме того, ряд исследований показал положительную корреляцию высоких концентраций *A. vaginae* с характерными для БВ лабораторными и клиническими признаками: типичные выделения из влагалища, повышение pH и наличие ключевых клеток [43, 47].

Большой интерес представляют данные, которые продемонстрировали на модели in vitro, что *A. vaginae* стимулирует врожденный иммунный ответ эпителиальных клеток. Это приводит к стимуляции Toll-подобного рецептора 2-го типа с последующей локальной экспрессией IL-6 и IL-8 и продукцией антимикробного пептида β-дефензина, что, возможно, вносит свой вклад в патогенез БВ [43].

В анаэробном дыхании бактерий рода *Atopobium* участвует гликолитический путь, который осуществляется многочисленными ферментами. Один из ферментов D-глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа (GAPDH) может действовать как фактор патогенности, блокируя функцию системы комплемента (C5a и C1q) [49].

*MOBILUNCUS SPP*

Еще одним из потенциальных маркеров БВ являются условно-патогенные микроорганизмы рода *Mobiluncus*, сем. *Actinomycetaceae*: *Mobiluncus* curtisii, *Mobiluncus* curtisii *subsp. holmesii* и *Mobiluncus mulieris. Mobiluncus* spp. – анаэробные тонкие изогнутые палочки размером 0,4-0,6 × 1,2-4,0 мкм, узкие и разные по форме. В поле зрения они расположены одиночно или попарно в виде крыльев чайки. Тинкториальные свойства переменные, но клеточная стенка грамположительного типа. Они подвижны благодаря многочисленным жгутикам. Оптимальный рост наблюдается при температуре 37°C. На сложных питательных средах с добавлением сыворотки крови кролика или лошади образуют бесцветные, прозрачные, гладкие, выпуклые колонии. Как и *A. vaginae*, у них ферментативный тип обмена веществ. Продукты ферментации глюкозы – ацетат и сукцинат. Они конкурируют с лактобациллами в отношении потребления гликогена [31,

34]. *Mobiluncus* spp. способен образовывать яблочную кислоту и триметиламин, которые вызывают раздражение слизистой влагалища и образование выделений с неприятным запахом при БВ. Представители данного рода встречаются не только у здоровых женщин, но и у больных при эндометрите, хориоамнионите, БВ, так как происходит замена *Lactobacillus* spp. на Mobilincus spp. Преобладание Mobilincus curtisii устойчив к метронидазолу и его персистенция может быть связана с неэффективностью лечения [10, 31].

*Mobiluncus* spp. также, как и *G. vaginalis*, способен продуцировать такой агрессивный фермент, как нейраминидаза, который участвует в процессе адгезии. Также *Mobiluncus* spp. при БВ проявляет протеолитическую активность через пролин-аминопептидазу. Как и *A. vaginae*, *Mobiluncus* spp. провоцирует накопление провоспалительных цитокинов IL-1α, IL-1β, TNF-α и IL-8, которые увеличивают тяжесть воспаления. Girerd P. H. и Rivlin M. E. считают, что оценка количества IL-1β во влагалищной жидкости – более чувствительный тест, чем клинический признаки БВ [10, 50].

*PREVOTELLA SPP*

Микроорганизмы рода *Prevotella*, особенно в ассоциации с *G. vaginalis*, довольно часто обнаруживаются при БВ [50]. *Prevotella* spp. грамотрицательные палочковидные микроорганизмы склонные к полиморфизму. В поле зрения при микроскопии микроорганизмы расположены хаотично или небольшими гроздьями, имеют тонкую капсулу. У многих видов есть пили, которые способствуют бактериальной адгезии и проникновению в эпителиальные клетки [34]. Они являются облигатными анаэробами, привередливы к питательным субстратам. В культуре на 5% кровяном агаре растут в виде маленьких темных колоний на 4-5 сутки. Сем. *Prevotella*ceae, род *Prevotella* включает множество видов, населяющих слизистые оболочки человека, чаще всего кишечник, полость рта, влагалище и дыхательные пути. Большинство представителей являются комменсальными, но связаны с другими микроорганизмами и в оптимальных условиях роста *Prevotella* spp. может вызвать воспалительные и гнойные процессы. Этот микроорганизм в основном известен как этиологический фактор заболеваний пародонта [51]. Бактерии рода *Prevotella* продуцируют большое количество гидролитических ферментов: цистеиновая протеаза способствует разрушению фактора комплемента C3; IgA протеазы разрушают IgA1 и IgA2, которые являются факторами первичной иммунной защиты. При тяжелых воспалительных процессах дополнительные питательные вещества для *Prevotella* spp. высвобождаются из тканей, что способствует их быстрому росту. Кроме того, чтобы получить гемин и витамин K, *Prevotella* spp. проникает в клетки эпителия, где становится недоступным для иммунных факторов защиты [10].

Larsen J. M. в своей работе продемонстрировал, что мощным фактором патогенности является липополисахарид клеточной стенки (ЛПС) *Prevotella* spp. ЛПС активирует макрофаги для продукции IL-1β IL-6, IL-23. Эти вещества стимулируют Th17 слизистой оболочки к иммунному ответу с высвобождением IL-17, который является опсонином для нейтрофилов. По сравнению с комменсальными бактериями *Prevotella* spp. проявляет повышенные провоспалительные свойства, о чем свидетельствует усиленное высвобождение медиаторов воспаления из иммунных клеток и различных стромальных клеток. Эти данные показывают, что некоторые штаммы *Prevotella* spp. могут быть клинически важными патобионтами, которые могут участвовать в развитии острых и хронических заболеваниях человека [51].

## РОЛЬ БИОПЛЕНОК В ПАТОГЕНЕЗЕ БВ

Бактерии редко существуют в виде планктонных форм одного вида, чаще – процветают в сложных полимикробных сообществах, окруженных внеклеточным матриксом, так называемых биопленках. При этом бактерии составляют менее 10% массы биопленки, тогда как внеклеточный матрикс обычно более 90% и обеспечивает наилучшие условия для жизни бактерий [43].

Возбудители БВ представляют собой комплекс микробов: *Atopobium vaginae*, Gardnerella vaginalis, *Mobiluncus* mulieris, Peptoniphilus spp, *Prevotella* bivia. *G. vaginalis* не только создаёт условия для жизни других патогенных микроорганизмов, но и сама лучше проявляет свои вирулентные свойства в присутствии комменсалов. Далеко не все виды *G. vaginalis* способны к образованию биоплёнок, что является важным патогенным свойством, многие из них могут существовать в планктонной форме. Также во влагалище имеются и другие микроорганизмы, способные создавать ассоциации, к ним относятся *Mobiluncus* spp., *A. vaginae*, Mycoplasma hominis, но *G. vaginalis* превосходит их всех по общей совокупности патогенных свойств [52].

Несмотря на локализации в организме человека, биопленочные инфекции имеют схожие характеристики: медленно растут и редко полностью уничтожаются защитными механизмами хозяина. Бактерии выделяют антигены, что приводит к увеличению выработки антител. Однако благодаря структуре биопленки, продуцируемые антитела не способны убивать бактерии в биопленке [43].

У пациенток с БВ биопленки выявляются в 90% наблюдений. В состав плёнок, кроме *G. vaginalis*, часто входят *Mobiluncus* spp. и *A. vaginae* в значительных количествах. *A. vaginae* является маркером БВ, в 99,5% случаев в биоплёнках *A. vaginae* находится совместно с *G. vaginalis*. Одновременное присутствие *A. vaginae* и *G. vaginalis* свидетельствует о тяжёлой форме БВ. Формирование плёнок, с одной стороны, помогает избежать иммунной реакции, а с другой – многократно повышает устойчивость микроорганизмов к антибиотикам, благодаря системе кворума [52]. Swidsinski A с соавторами, используя флуоресцентную гибридизацию in situ, специфичную для *G. vaginalis*, были первыми, кто показал, что этот вид способен образовывать биопленки на вагинальном эпителии у женщин с БВ,

объясняя природу ключевых клеток, то есть клеток, покрытых биопленкой, преимущественно сформированной *G. vaginalis*. Тем самым авторы предоставили убедительные доказательства этиологической роли *G. vaginalis* при БВ [53].

Кроме того, в образовании биопленок участвуют БВ-ассоциированные бактерии пор. Clostridiales, Megasphaera и/или Leptotrichia и др. [54]. Начальные этапы установления инфекции включают присоединение к рецепторным участкам хозяина, выработку цитотоксических веществ, специфичных для клеток хозяина, и образование биопленки. Наличие у *G. vaginalis* вагинолизина, способствует первоначальному присоединению *G. vaginalis* к эпителиальным клеткам хозяина. Образование биопленок условно-патогенными бактериями, концентрация клеток в которых достигает более 10 млн КОЕ/см$^2$, сопряжено с продукцией факторов вирулентности [30]. Patterson JL. с соавторами исследовали адгезию, образование биопленок и цитотоксичность in vitro для штаммов *G. vaginalis*, выделенных от женщин с БВ, а также других ассоциированных с БВ бактерий, включая *Atopobium* spp., *Prevotella* spp. и *Mobiluncus* spp. Они обнаружили, что среди этих организмов только *G. vaginalis* продемонстрировали все основные факторы вирулентности, такие как цитотоксичность, продукция сиалидазы и способность к адгезии, и предположили, что другие организмы могут быть относительно авирулентными оппортунистами, которые колонизируют эпителий после инициации инфекции *G. vaginalis* [55]. Работа Machado A с соавторами показала, что in vitro среди ассоциированных с БВ бактерий *G. vaginalis*, обладает наибольшей способностью прилипать к эпителиальным клеткам в присутствии *Lactobacillus* crispatus [56].

Полимикробную биопленку можно увидеть с помощью метода окраски по Граму в виде ключевых клеток, которые представляют собой вагинальные эпителиальные клетки, покрытые слоями прикрепленных грамотрицательных и/или грамвариабельных клеток. Hardy L с соавторами, используя метод флуоресцентной гибридизации, in situ изучили структуру и состав биопленки. Авторы продемонстрировали, что прилипшие *A. vaginae* и *G. vaginalis* были визуализированы в 54 и 82% проб с бактериальной биопленкой при БВ соответственно. Было обнаружено, что *G. vaginalis* составляла 60% и более, а *A. vaginae* – 40% или менее бактериальной композиции пленки. Предполагается, что *G. vaginalis* действует как начальный колонизатор для раннего установления структуры биопленки, к которой могут прикрепляться вторичные колонизаторы, такие как *A. vaginae* [57]. Тот факт, что вид *G. vaginalis* способен вытеснить лактобациллы, прикрепленные на вагинальные эпителиальные клетки, вероятно, связан с его способностью к образованию биопленки [43, 58]. Hardy L. с соавторами также продемонстрировали важную роль *A. vaginae* вместе с *G. vaginalis* в формировании БВ-ассоциированной биопленки. Взаимодействие между этими видами в биопленке, являются синергическими и включают коагрегацию, метаболическое сотрудничество и повышенную устойчивость к антибиотикам или иммунному ответу хозяина, что имеют важное клиническое значение. Резистентность бактерий в биопленке к антимикробным препаратам в тысячу раз выше, чем у планктонных форм, что может приводить к хронизации инфекционного процесса и торпидному течению заболевания [57, 59, 60].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Актуальность исследования по изучению основных анаэробных условно-патогенных микроорганизмов, ассоциированных с бактериальным вагинозом и их роли в патогенезе БВ, определяется ростом заболеваемости и тенденций к рецидивированию. Этиология данного заболевания до настоящего времени является спорной. Такие представители БВ-ассоциированной микробиоты как *A. vaginae*, *G. vaginalis*, *Mobiluncus* spp., *Prevotella* spp Eggerthella spp, Megasphera spp. и Leptotrichia/*Sneathia* могут рассматриваться как бактериальные индикаторы этого расстройства. При этом роль *G. vaginalis* в вагинальных заболеваниях остается спорной из-за его присутствия, как в здоровой, так и в вагинальной микробиоте типа БВ в зависимости от рассовой/этнической принадлежности и контингента женщин. Однако, *G. vaginalis* по-прежнему рассматривается как ключевой компонент микробиоты влагалища при БВ, запускающий процесс формирования биопленки, к которой прикрепляются другие БВ-ассоциированные бактерии.

**Конфликт интересов**. Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин (Издание 2-е, исправленное и дополненное). 2019. Доступно по адресу: *https://* minzdrav.midural.ru*/uploads/19. pdf* [Дата обращения: 20 декабря 2020]

2. Пестрикова Ю.Т., Юрасова А.Е., Котельникова В.А. Современные подходы к верификации диагноза бактериального вагиноза и тактике ведения. *РМЖ. Мать и дитя*. 2018; 2 (I): 48–53

3. Vazqueza F, Fernández-Blázqueza A, García B. Vaginosis. Vaginal microbiota. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2019; 37 (9): 592-601. doi: 10.1016/j. eimc. 2018.11.009

4. Тихомиров А.Л. Бактриальный вагиноз. *Гинекология*. 2019; 4 (159): 40–44

5. Кунгурцева Е.А., Лещенко О.Я., Данусевич И.Н., Попкова С.М., Шабанова Н.М., Немченко У.М., и др. Микроэкология влагалища женщин с неспецифическими воспалительными заболеваниями гениталий и нарушениями репродуктивной функции. *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2013; 2-2 (90): 197–201

6. Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз. *МИА*. 2012: 472

7. Голота Л.И. Бактериальный вагиноз. Современные подходы к комплексному лечению. *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа*. 2018; 8 (3): 369–377

8. Muzny CA, SchwebkeJR. Asymptomatic Bacterial Vaginosis: to Treat or Not to Treat? *Curr Infect Dis Rep*. 2020; 22: 32. doi: 10.1007/s11908-020-00740-z

9. Колесникова Л.И., Кунгурцева Е.А., Даренская М.А., Иванова Е.И., Лещенко О.Я., Колесников С.И. и др. Выявление патогенетически значимых показателей микробиома при хроническом эндометрите женщин репродуктивного возрастаю. *Патогенез*. 2018; 16 (3): 68–73. doi:10.25557/2310–0435.2018.03.68–73

10. Ananieva MM. Etiological and pathogenetic aspects of non-specific bacterial vaginosis. *Zaporozhye medical journal* 2018; 20 (3), 432–436

11. Дикке Г.Б. Бактериальный вагиноз: новые аспекты этиопатогенеза и выбора терапевтических стратегий. *РЖМ. Мать и дитя*. 2019; 2 (4): 307–313. doi12: 10.32364/2618-8430-2019-2-4-307-313

12. Будиловская О.В. Современные представления о лактобациллах влагалища женщин репродуктивного возраста. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2016; LXV (4): 34–43. doi: 10.17816/JOWD6534–43

13. Li W, Ma Z (Sam). Dominance network analysis of the healthy human vaginal microbiome not dominated by Lactobacillus species. *Computational and Structural Biotechnology Journal*. 2020; 18: 3447–3456. doi: 10.1016/j. csbj. 2020.10.033

14. Попкова С.М., Ракова Е.Б., Храмова Е.Е., Данусевич И.Н., Шабанова Н.М., Сердюк Л.В., и др. Микроэкологическое сочетание вагинального и кишечного биотопоы у женщин с воспалительными заболеваниями нижнего этажа полового тракта и девочек-подростков с дисфункцией яичников. *Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2013; 33 (4): 77–84

15. Молчанов О. Л Патогенетические особенности и клиника бактериального вагиноза. *Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга*. 2018; (2): 62–65

16. Jung H, Ehlers M, Lombaard H, Redelinghuys M, Kock M. Etiology of bac-terial vaginosis and polymicrobial biofilm formation. *Crit Rev Microbiol*. 2017; 43: 651–67. doi: 10.1080/1040841x. 2017.1291579.2

17. Janulaitiene M, Paliulyte V, Grinceviciene S, Zakareviciene J, Vladisauskiene A, Marcinkute A, et al. Prevalence and distribution of Gardnerella vaginalis subgroups in women with and without bacterial vaginosis. *BMC Infectious Diseases*. 2017; 17: 394. doi: 10.1186/s12879-017-2501-y

18. Tosheva-Daskalova K, Strateva TV, Mitov IG, Gergova RT. Multiplex PCR detection of problematic pathogens of clinically heterogeneous bacterial vaginosis in Bulgarian women. *Turk J Med Sci*. 2017; 47: 1492–1499. doi:10.3906/sag-1702–4

19. Баринов С.В., Охлопков В.А., Бабаева Т.Ш., Синельникова Л.Б., Терлецкая Т.В. Условно-патогенная микрофлора у больных бактериальным вагинозом. *Мать и детя в Кузбасе*. 2019; 1 (76): 42–48

20. Kovachev SM. Cervical cancer and vaginal microbiota changes. *Archives of Microbiology*. 2020; 202: 323–327. doi: 10.1007/s00203-019-01747-4

21. Muzny CA, Łaniewski P, Schwebke JR, Herbst-Kralovetz MM. Host-vaginal microbiota interactions in the pathogenesis of bacterial vaginosis. *Current Opinion in Infectious Diseases*. 2020; 33 (1): 59–65. doi: 10.1097/QCO. 0000000000000620

22. Bautista CT, Wurapa E, Sateren WB, Morris S, Hollingsworth B,. Sanchez JL. Bacterial vaginosis: a synthesis of the literature on etiology, prevalence, risk factors, and relationship with chlamydia and gonorrhea infections. *Mil Med Res*. 2016; 3: 4. doi: 10.1186/s40779-016-0074-5

23. Amaya-Guio J, Viveros-Carreno DA, Sierra-Barrios EM, Martinez-Velasquez MY, Grillo-Ardila CF. Antibiotic treatment for the sexual partners of women with bacterial vaginosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 10: CD011701. doi: 10.1002/14651858. CD011701. pub2

24. Plummer EL, Vodstrcil LA, Danielewski JA, Murray GL, Fairley KK, Garland SM. Combined oral and topical antimicrobial therapy for male partners of women with bacterial vaginosis: Acceptability, tolerability and impact on the genital microbiota of couples – a pilot study. *PLoS ONE*. 2018; 13 (1): e0190199. doi: 10.1371/journal. pone. 0190199

22. Муртазина З.А., Ящук А.Г., Масленников А.В., Фаткуллина И.В., Берг П.А. Бактериальный вагиноз: проблема ранней диагностики. *Таврический медико-биологический вестник*. 2017; 20 (4): 156–161

26. Куленджян А.Ш., Хамошина М.Б., Шеленина Л.И., Петрова В.Д., Союнов М А. Коррекция нарушения биоценоза влагалища после деструкции шейки матки. *Гинекология Эндокринология*. 2015; 14 (115): 12–208

27. Данусевич И.Н., Иванова Е.И., Михалевич И.М. Характеристика микробиоценоза генитального тракта и его роль в инициации воспалительного процесса в эндометрии у женщин с репродуктивными нарушениями. *Acta Biomedica Scientifica*. 2017; 2 (5 (2)): 15–20. doi: 10.12737/article_5a3a0d6243ea24.16475434

28. Shipitsyna E, Khusnutdinova T, Budilovskaya O, Krysanova A, Shalepo K, Savicheva A, Unemo M. Bacterial vaginosis-associated vaginal microbiota is an age-independent risk factor for Chlamydia trachomatis, Mycoplasma genitalium and Trichomonas vaginalis infections in low-risk women, St. Petersburg, Russia. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2020; 39: 1221–1230. doi:10.1007/s10096-020-03831-w

29. Лещенко О.Я. Хронический эндометрит и репродуктивные нарушения: версии и контраверсии. *Бюллетень сибирской медицины*. 2020; 19 (3): 166–176. doi: 10.20538/1682-0363-2020-3-166-176

30. Schwebke JR, Muzny CA, Josey WE. Role of Gardnerella vaginalis in the pathogenesis of bacterial vaginosis: a conceptual model. *J Infect Dis*. 2014; 210: 338–343. doi: 10.1093/infdis/jiu089

31. Onderdonk AB, Delaney ML, Fichorova RN. The human microbiome during bacterial vaginosis. *Clin Microbiol Rev*. 2016; 29: 223–238. doi: 10.1128/CMR. 00075–15

32. Dols Joke JA, Mol enaar D, Van Der Helm JJ, Martien PM, Caspers Alie de Kat Angelino-Bart, Frank HJ. Schuren et al. Molecular assessment of bacterial vaginosis by *Lactobacillus* abundance and species diversity. *BMC. Infect Dis*. 2016; 16: 180–193. doi: 10.1186/s12879-016-1513-3

33. Хрянин А.А. Решетников О.В. Бактериальный вагиноз. Новая парадигма. *Акушерство и гинекология*. 2016; (4): 133–139. doi: 10.18565/aig. 2016.4.133–139

34. Hole J, Krieg N, Snyt P, Williams SJ (Eds.). The determinant of Berjee bacteria. *Mir*. 1997; 1

35. Gardner HL, Dukes CD. New etiologic agent in nonspecific bacterial vaginitis. *Science*. 1954; (120): 853. doi: 10.1126/science. 120.3125.853

36. Крысанова А.А. Gardnerella vaginalis: генетическое и фенотипическое разнообразие, факторы вирулентности и роль в патогенезе бактериального вагиноза. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2019; 68 (1): 59–68. doi: 10.17816/JOWD68159–68

37. Tankovic J, Timinskas A, Janulaitiene M, Zilnyte M, Baude JL, Maury E, et al. Gardnerella vaginalis bacteremia associated with severe acute encephalopathy in a young female

patient. *Anaerobe*. 2017; 47: 132–134. doi: 10.1016/j. anaerobe. 2017.05.010

38. Stewart L, Sinha S, Madsen PJ, Glaser L, Chen HI, Culyba MJ. Spinal epidural abscess caused by Gardnerella vaginalis and *Prevotella* amnii. *Infect Dis Clin Pract (Baltim Md)*. 2018; 26 (4): 237–239. doi: 10.1097/IPC. 0000000000000565

39. Vaneechoutte M, Guschin A, Simaey LV, Gansemans Y, Nieuwerburgh FV, Cools P. Emended description of Gardnerella vaginalis and description of Gardnerella leopoldii sp. nov., Gardnerella piotii sp. nov. and Gardnerella swidsinskii sp. nov., with delineation of 13 genomic species within the genus Gardnerella. I*nt J Syst Evol Microbiol* 2019; 69: 679–687 doi: 10.1099/ijsem. 0.003200

40. Janulaitiene M, Paliulyte V, Grinceviciene S, Zakareviciene J, Vladisauskiene A, Marcinkute A, et al. Prevalence and distribution of Gardnerella vaginalis subgroups in women with and without bacterial vaginosis. *BMC Infect Dis.* 2017; 17 (1): 394. doi: 10.1186/s12879-017-2501-y

41. Teixeira GS, Carvalho FP, Arantes RM, Nunes AC, Moreira JLS, Mendonça M. Characteristics of *Lactobacillus* and Gardnerella vaginalis from women with or without bacterial vaginosis and their relationships in gnotobiotic mice. *J Med Microbiol* 2012; 61: 1074–81. doi: 10.1099/jmm. 0.041962–0

42. Moncla BJ, Chappell CA, Debo BM, Meyn LA. The effects of hormones and vaginal microflora on the glycome of the female genital tract: cervical-vaginal fluid. *PLoS One*. 2016; 11 (7): e0158687. doi: 10.1371/journal. pone. 0158687

43. Mendling W, Palmeira de Oliveira A, Biber S, Prasauskas V. An update on the role of *Atopobium vaginae* in bacterial vaginosis: what to consider when choosing a treatment? *A mini review Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2019; 300: 1–6. doi: 10.1007/s00404-019-05142-8

44. Colins MD, Waldanks S. Comparative sequence analyses of the 16S rRNA gene of *Lactobacillus* rimae and Streptococcus parvulus: proposal forthe creation of a new genus *Atopobium*. *FEMS Microbiol. Lett.* 1992; 74 (2–3): 235–240. doi: 10.1016/0378–1097 (92) 90435-q

45. Rodriguez JM, Collins MD, Sjoden B, Falsen E. Characterization of a novel *Atopobium* isolate from the human vagina: description of *Atopobium vaginae* sp. *Nov. Int. J. Syst. Bacterisl*. 1999; 49 (Pt. 4): 1573–1576. doi: 10.1099/00207713-49-4-1573

46. Пустотина О.Л. Бактериальный вагиноз: патогенез, диагностика, лечение и профилактика. *Акушерство и гинекология*. 2018; 3: 150–156. doi: 10.18565/aig. 2018.3.150–156

47. Евдакимова Н.В., Черненькая Т.В. Атопобии и их роль в развитии инфекционно-воспалительных заболеваний человека. *Медицинский алфавит*. 2018; 35 (2): 43–45

48. Walther-António MR, Chen J, Multinu F, Hokenstad A, Distad TJ, Cheek EH, et al. Potential contribution of the uterine microbiome in the development of endometrial cancer. *Genome Med*. 2016; 8 (1):122. doi: 10.1186/s13073-016-0368-y

49. Bunyan IA, Gatea AK, Hameed AK. Molecular Identification and Genotyping of *Atopobium vaginae*, 16S rRNA Gene from Bacterial Vaginosis Miscarriage Women in Al-Hillah City. *IJPQA*. 2020; 24 (1): 124–130. doi: 10.37200/IJPR/V24I4/PR2020452

50. Girerd PH, Rivlin ME. (Eds.). Bacterial Vaginosis 2016. Available from: http://emedicine.medscape.com*/article/254342-overview*. [date of access: 20.12.2020]

51. Larsen, JM. The Immune response to *Prevotella* bacteria in chronic inflammatory disease. *Immunology*. 2017; 151 (4): 363–374. doi: 10.1111/imm. 12760

52. Честнова Т.В., Марийко А.В., Руднева А.А. Бактериальный вагиноз (обзор литературы. *Вестник новых медицинских технологий.* 2021; 28 (1): 14–21. doi: 10.24412/1609-2163-2121-1-14-21

53. Swidsinski A, Mendling W, Loening-Baucke V, Ladhoff A, Swidsinski S. Hale L. P, et al. Adherent biofilms in bacterial vaginosis. *Obstet Gynecol* 2005; (106): 1013–1023. doi: 10.1097/01. AOG. 0000183594.45524. d2

54. Новикова С.В., Цивцевадзе Е.Б., Федотова А.В. Бактериальный вагиноз как типичная биопленочная инфекция. *Российский вестник акушера-гениколога*. 2018; (4): 97–100. doi: 10.17116/rosakush201818497

55. Patterson JL, Stull-Lane A, Girerd PH, Jefferson KK. Analysis of adherence, biofilm formation and cytotoxicity suggests a greater virulence potential of Gardnerella vaginalis relative to other bacterial-vaginosis-associated anaerobes. *Microbiology*. 2010; 156 (Pt 2): 392–399. doi: 10.1099/mic. 0.034280–0

56. Machado A, Jefferson KK, Cerca N. Interactions between *Lactobacillus* crispatus and bacterial vaginosis (BV) – associated bacterial species in initial attachment and biofilm formation. *Int J Mol Sci*. 2013; (14): 12004–12. doi: 10.3390/ijms140612004

57. Hardy L, Jespers V, Dahchour N, Mwambarangwe L, Musengamana V, Vaneechoutte M, et al. Unravelling the bacterial vaginosis-associated biofilm: a multiplex Gardnerella vaginalis and *Atopobium vaginae* fluorescence in situ hybridization assay using peptide nucleic acid probes. *PLoS ONE*. 2015; (10): e0136658. doi:10.1371/journal. pone. 0136658

58. Castro J, Alves P, Sousa C, Cereija T, França A, Jefferson KK, et al. (2015). Using an in-vitro biofilm model to assess the virulence potential of bacterial vaginosis or non-bacterial vaginosis Gardnerella vaginalis isolates. *Scientific reports*. 2015; (5): 11640. doi: 10.1038/srep11640

59. Савилов Е.Д., Анганова Е.В., Носкова О.А., Духанина А.В. Бактериальные биоплёнки при гнойно-септических инфекциях. Acta biomedica scientifica. 2019; 4 (5): 38–42. doi: 10.29413/ABS. 2019–4.5.6

60. Савилов Е.Д., Маркова Ю.А., Немченко У.М., Носкова О.А., Чемезова Н.Н., Кунгурцева Е.А., Духанина А.В. Способность к биопленкообразованию у возбудителей инфекций, выделенных от пациентов крупного многопрофильного детского стационара. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2020; (1): 32–5. doi: 10.34215/1609-1175-2020-1-32-35

## REFERENCES

1. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of diseases accompanied by pathological discharge from the genital tract of women (Edition 2, revised and supplemented). 2019. Available at: *https://minzdrav.midural.ru/uploads/19.pdf* [Date of access: December 20, 2020]

2. Pestrikova TYu, Yurasova EA, Kotelnikova AV, Knyazeva TP. Current approaches to the verification of bacterial vaginosis diagnosis and treatment tactics. *RMJ*. 2018; 2(I): 48–53

3. Vazqueza F, Fernández-Blázqueza A, García B. Vaginosis. Vaginal microbiota. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2019; 37(9): 592–601. doi: 10.1016/j.eimc.2018.11.009

4. Tihomirov AL. Bacterial vaginosis. *Gynecology*. 2019; 4(159): 40–44

5. Kungurceva EA, Leshchenko OYA, Danusevich IN, Popkova SM, SHabanova NM, Nemchenko UM, et al. Microecology of the vagina of women with nonspecific inflammatory diseases of the genitals and reproductive disorders functions. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo centra Sibirskogo otdeleniya Rossijskoj akademii medicinskih nauk*. 2013; 2-2(90): 197-201

6. Kira EF. Bacterial vaginosis. *MIA*. 2012: 472

7. Holota L. Bacterial vaginosis. Modern approaches to integrated treatment. *Reproductive Health. Eastern Europa.* 2018; 8(3): 369–377

8. Muzny CA, Schwebke JR. Asymptomatic Bacterial Vaginosis: to Treat or Not to Treat? *Curr Infect Dis Rep*. 2020; 22: 32. doi: 10.1007/s11908-020-00740-z

9. Kolesnikova LI, Kungurtseva EA, Darenskaya MA, Ivanova EI, Leschenko OYa, Mikhalevich IM, Kolesnikov SI, et al. Identification of pathogenetically significant indicators of the microbiome in chronic endometritis in women of reproductive age. *Patogenez*. 2018; 16(3): 68–73. doi:10.25557/2310-0435.2018.03.68-73

10. Ananieva MM. Etiological and pathogenetic aspects of non-specific bacterial vaginosis. *Zaporozhye medical journal* 2018; 20 (3), 432–436

11. Dikke GB. Bacterial vaginosis: novel aspects of etiology, pathogenesis,and selection of therapeutic strategy. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2019; 2(4): 307–313. doi: 10.32364/2618-8430-2019-2-4-307-313

12. Budilovskaya OV. Modern ideas about lactobacilli of the vagina of women of reproductive age. *Zhurnal akusherstva i zhenskih boleznej*. 2016; LXV(4): 34–43. doi: 10.17816/JOWD6534-43

13. Li W, Ma Z(Sam). Dominance network analysis of the healthy human vaginal microbiome not dominated by *Lactobacillus* species. *Computational and Structural Biotechnology Journal*. 2020; 18: 3447–3456. doi: 10.1016/j.csbj.2020.10.033

14. Popkova SM, Rakova EB, Hramova EE, Danusevich IN, SHabanova NM, Serdyuk LV, et al. Microecological combination of vaginal and intestinal biotopes in women with inflammatory diseases of the lower sex stage and adolescent girls with ovarian dysfunction. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo centra Sibirskogo otdeleniya Rossijskoj akademii medicinskih nauk*. 2013; 33(4): 77–84

15. Molchanov OL. Pathogenetic features and clinical picture of bacterial vaginosis. *Akusherstvo i ginekologiya Sankt-Peterburga*. 2018; (2): 62–65

16. Jung H, Ehlers M, Lombaard H, Redelinghuys M, Kock M. Etiology of bac-terial vaginosis and polymicrobial biofilm formation. *Crit Rev Microbiol*. 2017; 43: 651–67. doi: 10.1080/1040841x.2017.1291579.2

17. Janulaitiene M, Paliulyte V, Grinceviciene S, Zakareviciene J, Vladisauskiene A, Marcinkute A, et al. Prevalence and distribution of Gardnerella vaginalis subgroups in women with and without bacterial vaginosis. BMC Infectious Diseases. 2017; 17: 394. doi: 10.1186/s12879-017-2501-y

18. Tosheva-Daskalova K, Strateva TV, Mitov IG, Gergova RT. Multiplex PCR detection of problematic pathogens of clinically heterogeneous bacterial vaginosis in Bulgarian women. *Turk J Med Sci*. 2017; 47: 1492–1499. doi:10.3906/sag-1702-4

19. Barinov SV, Ohlopkov VA, Babaeva TSH, Sinel'nikova LB, Terleckaya TV. Conditionally pathogenic microflora in patients with bacterial vaginosis. *Mat' i detya v Kuzbase*. 2019 №1(76): 42-48

20. Kovachev SM. Cervical cancer and vaginal microbiota changes. *Archives of Microbiology*. 2020; 202: 323–327. doi: 10.1007/s00203-019-01747-4

21. Muzny CA, Łaniewski P, Schwebke JR, Herbst-Kralovetz MM. Host-vaginal microbiota interactions in the pathogenesis of bacterial vaginosis. *Current Opinion in Infectious Diseases*. 2020; 33(1): 59–65. doi: 10.1097/QCO.0000000000000620

22. Bautista CT, Wurapa E, Sateren WB, Morris S, Hollingsworth B, Sanchez JL. Bacterial vaginosis: a synthesis of the literature on etiology, prevalence, risk factors, and relationship with chlamydia and gonorrhea infections. *Mil Med Res*. 2016; 3: 4. doi: 10.1186/s40779-016-0074-5

23. Amaya-Guio J, Viveros-Carreno DA, Sierra-Barrios EM, Martinez-Velasquez MY, Grillo-Ardila CF. Antibiotic treatment for the sexual partners of women with bacterial vaginosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 10: CD011701. doi: 10.1002/14651858.CD011701.pub2

24. Plummer EL, Vodstrcil LA, Danielewski JA, Murray GL, Fairley KK, Garland SM. Combined oral and topical antimicrobial therapy for male partners of women with bacterial vaginosis: Acceptability, tolerability and impact on the genital microbiota of couples – a pilot study. *PLoS ONE*. 2018; 13(1): e0190199. doi: 10.1371/journal.pone.0190199

25. Murtazina ZA, YAshchuk AG, Maslennikov AV, Fatkullina IV, Berg PA. Bacterial vaginosis: the problem of early diagnosis. *Tavricheskij mediko-biologicheskij vestnik*. 2017; 20(4): 156–161

26. Kalendgyan AS, Khamoshina MB, Shelenina LI, Petrova VD, Soyunov MA. Treating imbalance in vaginal microbiota following destruction of cervix. *Ginekologiya Endokrinologiya*. 2015; 14(115): 12–20

27. Danusevich IN, Ivanova EI, Mikhalevich IM. Characteristics of the microbiocenosis of the genital tract and its role in the initiation of the inflammatory process in the endometrium in women with reproductive disorders. *Acta Biomedica Scientifica*. 2017; 2(5(2)): 15–20. doi: 10.12737/article_5a3a0d6243ea24.16475434

28. Shipitsyna E, Khusnutdinova T, Budilovskaya O, Krysanova A, Shalepo K, Savicheva A, Unemo M. Bacterial vaginosis-associated vaginal microbiota is an age-independent risk factor for Chlamydia trachomatis, Mycoplasma genitalium and Trichomonas vaginalis infections in low-risk women, St. Petersburg, Russia. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2020; 39: 1221–1230. doi:10.1007/s10096-020-03831-w

29. Leshchenko OYa. Chronic endometritis and reproductive disorders: versions and contraversions (review). *Bulletin of Siberian Medicine*. 2020; 19 (3): 166–176. doi: 10.20538/1682-0363-2020-3-166-176

30. Schwebke JR, Muzny CA, Josey WE. Role of Gardnerella vaginalis in the pathogenesis of bacterial vaginosis: a conceptual model. *J Infect Dis*. 2014; (210): 338–343. doi: 10.1093/ infdis/jiu089

31. Onderdonk AB, Delaney ML, Fichorova RN. The human microbiome during bacterial vaginosis. *Clin Microbiol Rev*. 2016; 29: 223–238. doi: 10.1128/CMR.00075-15

32. Dols Joke JA, Mol enaar D, Van Der Helm JJ, Martien PM, Caspers Alie de Kat Angelino-Bart, Frank HJ. Schuren et al. Molecular assessment of bacterial vaginosis by *Lactobacillus* abundance and species diversity. *BMC. Infect Dis*. 2016; 16: 180–193. doi: 10.1186/s12879-016-1513-3

33. Khryanin AA, Reshetnikov OV. Bacterial vaginosis. A new paradigm. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2016; (4): 133–139. doi: 10.18565/aig.2016.4.133-139

34. Hole J, Krieg N, Snyt P, Williams SJ (Eds.). The determinant of Berjee bacteria. *Mir*. 1997; 1

35. Gardner HL, Dukes CD. New etiologic agent in nonspecific bacterial vaginitis. *Science*. 1954; (120): 853. doi: 10.1126/science.120.3125.853

36. Krysanova AA. Gardnerella vaginalis: genetic and phenotypic diversity, virulence factors and role in the pathogenesis of bacterial vaginosis. *Zhurnal akusherstva i zhenskih boleznej*. 2019; 68(1): 59–68. doi: 10.17816/JOWD68159-68.

37. Tankovic J, Timinskas A, Janulaitiene M, Zilnyte M, Baude JL, Maury E, et al. Gardnerella vaginalis bacteremia associated with severe acute encephalopathy in a young female patient. *Anaerobe*. 2017; 47: 132–134. doi: 10.1016/j.anaerobe.2017.05.010

38. Stewart L, Sinha S, Madsen PJ, Glaser L, Chen HI, Culyba MJ. Spinal epidural abscess caused by Gardnerella

vaginalis and *Prevotella* amnii. *Infect Dis Clin Pract* (Baltim Md). 2018; 26(4): 237–239. doi: 10.1097/IPC.0000000000000565

39. Vaneechoutte M, Guschin A, Simaey LV, Gansemans Y, Nieuwerburgh FV, Cools P. Emended description of Gardnerella vaginalis and description of Gardnerella leopoldii sp. nov., Gardnerella piotii sp. nov. and Gardnerella swidsinskii sp. nov., with delineation of 13 genomic species within the genus Gardnerella. *Int J Syst Evol Microbiol* 2019; 69: 679–687 doi: 10.1099/ijsem.0.003200

40. Janulaitiene M, Paliulyte V, Grinceviciene S, Zakareviciene J, Vladisauskiene A, Marcinkute A, et al. Prevalence and distribution of Gardnerella vaginalis subgroups in women with and without bacterial vaginosis. *BMC Infect Dis*. 2017; 17(1): 394. doi: 10.1186/s12879-017-2501-y

41. Teixeira GS, Carvalho FP, Arantes RM, Nunes AC, Moreira JLS, Mendonça M. Characteristics of *Lactobacillus* and Gardnerella vaginalis from women with or without bacterial vaginosis and their relationships in gnotobiotic mice. *J Med Microbiol* 2012; 61: 1074–81. doi: 10.1099/jmm.0.041962-0

42. Moncla BJ, Chappell CA, Debo BM, Meyn LA. The effects of hormones and vaginal microflora on the glycome of the female genital tract: cervical-vaginal fluid. *PLoS One*. 2016; 11(7): e0158687. doi: 10.1371/journal. pone.0158687

43. Mendling W, Palmeira de Oliveira A, Biber S, Prasauskas V. An update on the role of *Atopobium vaginae* in bacterial vaginosis:what to consider when choosing a treatment? *A mini review Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2019; 300: 1–6. doi: 10.1007/s00404-019-05142-8

44. Colins MD, Waldanks S. Comparative sequence analyses of the 16S rRNA gene of *Lactobacillus* rimae and Streptococcus parvulus: proposal forthe creation of a new genus *Atopobium*. *FEMS Microbiol.Lett*. 1992; 74 (2–3): 235–240. doi: 10.1016 / 0378-1097 (92) 90435-q

45. Rodriguez JM, Collins MD, Sjoden B, Falsen E. Characterization of a novel *Atopobium* isolate from the human vagina: description of *Atopobium vaginae* sp. *Nov. Int. J. Syst. Bacterisl*. 1999; 49(4): 1573–1576. doi: 10.1099/00207713-49-4-1573

46. Pustotina OL. Bakt Bacterial vaginosis: pathogenesis, diagnosis, treatment and prevention. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2018; 3: 150–156. doi: 10.18565/aig.2018.3.150-156

47. Evdakimova NV, CHernen'kaya TV. Atopobias and their role in the development of human infectious and inflammatory diseases. *Medicinskij alfavit*. 2018; 35(2): 43–45

48. Walther-António MR, Chen J, Multinu F, Hokenstad A, Distad TJ, Cheek EH, et al. Potential contribution of the uterine microbiome in the development of endometrial cancer. *Genome Med*. 2016; 8(1):122. doi: 10.1186/s13073-016-0368-y

49. Bunyan IA, Gatea AK, Hameed AK. Molecular Identification and Genotyping of *Atopobium vaginae*, 16S rRNA Gene from Bacterial Vaginosis Miscarriage Women in Al-Hillah City. *IJPQA*. 2020; 24(1): 124–130. doi: 10.37200/IJPR/V24I4/PR2020452

50. Girerd PH, Rivlin ME. (Eds.). Bacterial Vaginosis 2016. Available from *http://emedicine.medscape.com/article/254342-overview*. [date of access: December, 20.2021]

51. Larsen JM. The Immune response to *Prevotella* bacteria in chronic inflammatory disease. *Immunology*. 2017; 151(4): 363–374. doi: 10.1111/imm.12760

52. Chestnova TV, Marijko V, Rudneva AA. Bacterial vaginals (literature review). *Vestnik novyh medicinskih tekhnologij*. 2021; 28(1): 14–21. doi: 10.24412/1609-2163-2121-1-14-21

53. Swidsinski A, Mendling W, Loening-Baucke V, Ladhoff A, Swidsinski S, Hale LP, et al. Adherent biofilms in bacterial vaginosis. *Obstet Gynecol* 2005; (106): 1013–1023. doi: 10.1097/01.AOG.0000183594.45524.d2

54. Novikova SV, Civcevadze EB, Fedotova AV. Bacterial vaginosis as a typical biofilm infection. *Rossijskij vestnik akushera-genikologa*. 2018; (4): 97–100. doi: 10.17116/rosakush201818497

55. Patterson JL, Stull-Lane A, Girerd PH, Jefferson KK. Analysis of adherence, biofilm formation and cytotoxicity suggests a greater virulence potential of Gardnerella vaginalis relative to other bacterial-vaginosis-associated anaerobes. *Microbiology*. 2010; 156(2): 392–399. doi: 10.1099/mic.0.034280-0

56. Machado A, Jefferson KK, Cerca N. Interactions between *Lactobacillus* crispatus and bacterial vaginosis (BV)-associated bacterial species in initial attachment and biofilm formation. *Int J Mol Sci*. 2013; (14): 12004–12. doi: 10.3390/ijms140612004

57. Hardy L, Jespers V, Dahchour N, Mwambarangwe L, Musengamana V, Vaneechoutte M, et al. Unravelling the bacterial vaginosis-associated biofilm: a multiplex Gardnerella vaginalis and *Atopobium vaginae* fluorescence in situ hybridization assay using peptide nucleic acid probes. *PLoS ONE*. 2015; (10): e0136658. doi:10.1371/journal.pone.0136658

58. Castro J, Alves P, Sousa C, Cereija T, França A, Jefferson KK, et al. Using an in-vitro biofilm model to assess the virulence potential of bacterial vaginosis or non-bacterial vaginosis Gardnerella vaginalis isolates. *Scientific reports*. 2015; (5): 11640. doi: 10.1038/ srep11640

59. Savilov ED, Anganova EV, Noskova OA, Dukhanina AV. Bacteria Biofilms in Purulent-Septic Infections. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(5): 38-42. doi: 10.29413/ABS.2019-4.5.6 (In Russ.)

60. Savilov ED, Markova YA, Nemchenko UM, Noskova OA, Chemezova NN, Kungurtseva EA, et al. Ability to biofilm formation in infectious agents isolated from patients of a large general children's hospital. *Pacific Medical Journal*. 2010; (1): 32–5. doi: 10.34215/1609-1175-2020-1-32-35. (In Russ.)

**Сведения об авторах**

***Воропаева Наталья Михайловна*** – младший научный сотрудник лаборатории микробиома и микроэкологии ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; 664003 г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, Россия; e-mail: n.m.shabanova@mail.ru. http://orcid.org/0000-0001-7026-2522X

***Белькова Наталья Леонидовна*** – кандидат биологических наук, доцент, ведущий научный сотрудник, заведующий лабораторией микробиома и микроэкологии ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; 664003 г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, Россия; e-mail: nlbelkova@gmail.com. http://orcid.org/0000-0001-9720-068X

***Немченко Ульяна Михайловна*** – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории микробиома и микроэкологии ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; 664003 г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, Россия; e-mail: umnemch@mail.ru. http://orcid.org/0000-0002-7656-342X

***Григорова Екатерина Владимировна*** – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории микробиома и микроэкологии ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; 664003 г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16; e-mail: buxarowa.ekaterina@yandex.ru. http://orcid.org/0000-0001-6588-2591

***Данусевич Ирина Николаевна*** – доктор медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории гинекологической эндокринологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; 664003, г. Иркутск ул. Тимирязева, 16; тел.: (3952) 20-73-67, факс (3952) 20-76-36; e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru. http://orcid.org/0000-0002- 8862-5771

**Information about authors**

***Natalia M. Voropaeva*** – Junior Research Officer at the Laboratory of microecology and the microbiome of Federal State Public Scientific Institution Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems. Address: 664003 Irkutsk, Timiryazev str, 16; e-mail: n.m.shabanova@mail.ru. http://orcid.org/0000-0001-7026-2522X

***Natalia L. Belkova*** – Cand.Sc. (Biol), Associate Professor, leading researcher at the Laboratory of microecology and the microbiome of Federal State Public Scientific Institution Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems. Address: 664003 Irkutsk, Timiryazev str, 16; e-mail: nlbelkova@gmail.com. http://orcid.org/0000-0001-9720-068X

***Juliana M. Nemchenko*** – Cand.Sc. (Biol), Researcher at the Laboratory for microecology and the microbiome of Federal State Public Scientific Institution Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems. Address: 664003 Irkutsk, Timiryazev str, 16; e-mail: umnemch@mail.ru http://orcid.org/0000-0002-7656-342X

***Ekaterina V. Grigorova*** – Cand. Sc. (Biol), Researcher at the laboratory for microecology and the microbiome of Federal State Public Scientific Institution Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems. Address: 664003 Irkutsk, Timiryazev str, 16; e-mail: buxarowa.ekaterina@yandex.ru. http://orcid.org/0000-0001-6588-2591

***Irina N. Danusevich*** – Dr Sc (Med), Senior Research Officer at the Laboratory of Gynecological Endocrinology, Federal State Public Scientific Institution Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; 664003, Irkutsk, Timiryazeva, str., 16; tel.: (3952) 20-73-67, fax: (3952) 20-76-36; e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru. http://orcid.org/0000-0002-8862-5771

# ВЛИЯНИЕ УЗЛОВОЙ И ТЯЖЕЛОЙ ФОРМ ДИФФУЗНОГО АДЕНОМИОЗА НА РЕПРОДУКТИВНУЮ ФУНКЦИЮ: ОБЗОР РЕПРОДУКТИВНЫХ ИСХОДОВ ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ И ЭКО

**Крылов К.Ю.**[1],
**Рухляда Н.Н.** [2],
**Бирюкова Е.И.** [1],
**Цечоева Л.Ш.** [1],
**Винникова С.В.** [2]

[1] ГБУ СПб НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе (ул. Будапештская, 3А, 192242, Санкт-Петербург, Россия)
[2] Санкт-Петербургский Государственный педиатрический медицинский университет (ул. Литовская, д. 2, 194100, Санкт-Петербург, Россия)

Автор, ответственный за переписку: **Крылов Кирилл Юрьевич**, e-mail: drkrylov@mail.ru

## РЕЗЮМЕ

*Представленный обзор включает в себя данные различных клинических исследований, в которых оценивалось действие узловой и тяжелой формы диффузного аденомиоза на репродуктивную функцию, а также обзор репродуктивных исходов в зависимости от хирургического лечения.*
*Различные исследования групп женщин после экстрокорпорального оплодотворения (ЭКО) и/или интрацитоплазматической инъекции сперматозоидов (ЭКО/ИКСИ), а также женщин, которым выполнялось хирургическое лечение по поводу глубокого аденомиоза показали, что аденомиоз в обоих случаях оказывает негативное влияние на репродуктивный исход, хотя в данных популяциях есть и существенные отличия. В литературе сравнительно мало данных о степени влияния глубины поражения на реализацию репродуктивной функции, однако между ними выявлена достоверная корреляция. Положительный эффект хирургического лечения с дальнейшим применением агонистов гонадотропинрилизинг гормона также описан в нескольких литературных источниках, однако контролируемых исследований на эту тему не проводилось. Многие исследования не отвечают критериям достоверности в связи с отсутствием четких критериев включения и исключения из исследования.*
*Выбор оптимальных вариантов лечения аденомиоза на основе фактических данных затруднен из-за отсутствия достоверных доказательств взаимосвязи между фертильностью и степенью распространенности аденомиоза. Однако известно, что аденомиоз может настолько сильно снизить вероятность успешной имплантации, что будет обоснованно рекомендовать хирургические или другие варианты лечения. При этом необходимо оценить возможный положительный эффект имеющихся в арсенале врача вариантов лечения. Таким образом, решающее значение для успешной реализации репродуктивной функции у пациенток с подозрением или с установленным диагнозом аденомиоз в сочетании с привычным невынашиванием беременности, отказывающихся от использования вспомогательных репродуктивных технологий, может иметь своевременное направление в специализированные по лечению аденомиоза медицинские учреждения. В этом обзоре будет проанализирована связь между бесплодием и аденомиозом, а также рассмотрены исследования репродуктивных исходов при разных вариантах хирургического лечения аденомиоза у пациентов с бесплодием.*

***Ключевые слова:*** *аденомиоз, бесплодие, вспомогательные репродуктивные технологии, беременность, репродуктивный исход, хирургическое лечение.*

**Для цитирования:** Крылов К.Ю., Рухляда Н.Н., Бирюкова Е.И., Цечоева Л.Ш., Винникова С.В. Влияние узловой и тяжелой форм диффузного аденомиоза на репродуктивную функцию: обзор репродуктивных исходов оперативных вмешательств и ЭКО. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(3): 31-42. doi: 10.29413/ABS.2021-6.3.3

Статья поступила: 26.05.2021
Статья принята: 29.06.2021
Статья опубликована: 13.08.2021

# INFLUENCE OF NODULAR AND SEVERE FORMS OF DIFFUSE ADENOMYOSIS ON REPRODUCTIVE FUNCTION: A REVIEW OF REPRODUCTIVE OUTCOMES OF SURGICAL INTERVENTIONS AND IVF

**Krylov K.Y.** [1],
**Rukhliada N.N.** [2],
**Biryukova E.I.** [1],
**Tsechoeva L.S.** [1],
**Vinnikova S.V.** [2]

[1] Saint-Petersburg research Institute of emergency medicine (Budapestskaya str, 3, 192242, St. Petersburg, Russian Federation)
[2] Saint Petersburg State Pediatric Medical University (Litovskaya str, 2, 194100, St. Petersburg, Russian Federation)

Corresponding author:
**Kirill Y. Krylov,**
e-mail: drkrylov@mail.ru;

## ABSTRACT

*This review includes an analysis of clinical studies evaluating the effect of adenomyosis on reproductive function, as well as a review of studies on the relationship between surgical treat-ment options for adenomyosis and reproductive outcomes.*

*Different studies of women populations after in vitro fertilization and/or intracytoplasmic sperm injection (IVF/ICSI) and after surgical treatment of deep adenomyosis have shown that adenomyosis in both cases has a negative effect on the reproductive outcome, although there are significant differences in these populations. In the literature, there are relatively few data on the degree of influence of the depth of the lesion on the realization of the reproductive function, however, a significant correlation was revealed between them. The positive effect of treatment with gonadotropin-releasing hormone agonists, followed by surgical treatment of adenomyosis, has also been described in several literary sources, but there have been no controlled studies on this topic. Many studies do not meet the validity criteria due to the lack of clear criteria for inclusion and exclusion from the study.*

*The choice of the optimal treatment options for adenomyosis based on the actual data is difficult due to the lack of reliable evidence of the relationship between fertility and the degree of adenomyosis. However, it is known that adenomyosis can reduce the likelihood of successful implantation so dramatically that surgical or other treatment options are reasonably recom-mended. At the same time, it is necessary to assess the possible positive effect of the treatment options available in the doctor's arsenal. Thus, timely referral to specialized treatment of ade-nomyosis may be crucial for the successful implementation of reproductive function in patients with suspicion or with an established diagnosis of adenomyosis in combination with recurrent miscarriage, who refuse to use assisted reproductive technologies, medical institutions. This review will analyze the relationship between infertility and adenomyosis, as well as review studies of reproductive outcomes in different options for surgical treatment of adenomyosis in infertile patients.*

***Key words:*** *adenomyosis, infertility, assisted reproductive technologies, pregnancy, reproductive outcome, surgical treatment.*

**For citation:** Krylov K.Y., Rukhliada N.N., Biryukova E.I., Tsechoeva L.S., Vinnikova S.V. Influence of nodular and severe forms of diffuse adenomyosis on reproductive function: a review of reproductive outcomes of surgical interventions and IVF. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(3): 31-42. doi: 10.29413/ABS.2021-6.3.3

Received: 26.05.2021
Accepted: 29.06.2021
Published: 13.08.2021

## ВВЕДЕНИЕ

Аденомиоз рассматривается как заболевание матки, характеризующееся наличием гетеротопических желез и \или стромы эндометрия в миометрии. Попадание клеток подобных клеткам эндометрия в миометрий как правило происходит вместе с мышечной гипертрофией, которая может быть различной степени выраженности. Аденомиоз является двухкомпонентным заболеванием, которое включает, как эктопию желез и стромы эндометрия, так и второй компонент в виде изменений миометрия (гипертрофии, гиперплазии и фиброза).

Гистологическое исследование позволяет наиболее точно говорить о наличии аденомиоза, при этом существуют различные методы визуализации заболевания, такие как трансвагинальное ультразвуковое исследование (TVS), 3D-ультрасонография (3D-TVS) и магнитно-резонансная томография (МРТ), гистероскопия и точечная биопсия эндо- и миометрия. Благодаря высокому разрешению данные методы позволяют диагностировать аденомиоз по визуальным признакам, которые весьма характерны для данного заболевания и четко определят соединительную зону эндомиометрия. Соединительная зона (JZ), а именно внутренний миометрий, прилегающий к эндометрию, визуально отображается как тонкая гипоэхогенная линия, определяющаяся при использовании TVS и полосы слабого сигнала, прилегающей к эндометрию, с помощью МРТ.

Аденомиоз чаще всего клинически диагностируется у женщин в возрастной группе от 40 до 50 лет. Диагностика базируется на наличии классических симптомов аденомиоза: дисменореи и меноррагии. Классическая форма аденомиоза описана без учёта возможного сопутствующего наружного эндометриоза. Последние исследования продемонстрировали, что аденомиоз может прогрессировать вместе с эндометриозом одновременно благодаря общему патогенезу, особенно у молодых женщин [1]. Существует мнение, что у молодых женщин с эндометриозом аденомиоз может быть причиной неудачной имплантации [2]. Помимо основных клинических проявлений, таких как тазовые боли, аномальные маточные кровотечения, аденомиоз может быть причиной бесплодия, хотя это не самая частая жалоба, но с учетом того, что в современном мире девушки откладывают планирование беременности на срок после 30 лет, данная проблема особенно актуальна.

Оперативная лапароскопия у пациенток с эндометриозом, страдающих бесплодием, позволяет расширить поиск причин бесплодия, выявить сопутствующие нарушения или заболевания (воспаление, спаечный процесс, нарушения проходимости маточных труб) и провести их коррекцию [47].

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

После проведенного анализа литературы в PubMed по ключевым словам: аденомиоз или аденомиома; соединительная зона, бесплодие или ВРТ, ЭКО, беременность или репродуктивный исход, аденомиоз и лечение (хирургия, лечение, гонадолиберин, гонадотропин-рилизинг-гормон), нами было выявлено примерно 726 рефератов и статей по этой теме. Также было найдено еще 277 статей после дополнительного поиска. Полученные результаты авторов данных работ были зафиксированы в простой объединенный анализ и графики (фиксированная модель) (рис. 1). Анализа чувствительности, регрессии или анализа качества исследований нами не проводилось, по причине того, что мета-анализ, в который включена большая часть исследований, уже проводился [3].

## ВИЗУАЛИЗАЦИОННАЯ ДИАГНОСТИКА АДЕНОМИОЗА

Исследования аденомиоза и фертильности основаны на визуализационной диагностике заболевания. Интерпретация критериев изображения в виду их больших различий является препятствием в данных исследованиях. Определено, что 1 диагностический УЗИ признак присутствовал у 21% женщин, а 3 критерия – у 14% женщин [4]. У женщин, по крайней мере, с 4 сонографическими признаками аденомиоза (8,4% женщин) наблюдалась взаимосвязь между количеством сонографических признаков и выраженностью меноррагии [5]. Полученные результаты указывают на наличие большого количества не характерных изменений эхо-картины миометрия, которые, по сути, не являются аденомиозом, что приводит к выводу о том, что необходима разработка четких диагностических критериев оценки изображений.

Наличие гетеротопической ткани эндометрия и сопутствующей гипертрофии миометрия являются особеностью изображения аденомиоза. Характеристики TVS, 3D-TVS и МРТ аденомиоза [6] приведены в таблице 1. Признаки эктопического эндометрия весьма специфичны, при этом признаки изменения миометрия менее специфичны, как при TVS, так и по МРТ [7]. Изменения в соединительной зоне можно визуализировать при использовании МРТ или 3D-TVS, при этом толщина и неравномерность соединительной зоны являются признаками аденомиоза. В одном из научных исследований было показано, что эффективность 3D-TVS в диагностике аденомиоза несколько выше, чем 2D-TVS [8].

Важность различных критериев при установлении диагноза до конца остается не решенным вопросом, но для визуальной диагностики аденомиза требуется наличие более одного критерия, а не редко и нескольких критериев, при том в матке всегда следует определять четкие признаки наличия гетеротопического эндометрия [9].

Наличие аденомиоза особенно вероятно, когда толщина JZ составляет не менее 12 мм на МР-изображениях, но другие исследования определяют максимальную толщину 10 мм (JZ макс.) в качестве порогового значения, что продемонстрировали исследования с последующей гистологической оценкой препаратов удаленного тела матки [10].

Champaneria et al. в обзоре, который включал только исследования высокого качества с дальнейшим гистологическим подтверждением, общие чувствительность и специфичность методов визуализационной диагностики (УЗИ и МРТ) составили: для трансвагинального УЗИ 72% (65–79) и 81% (77–85), для МРТ 77% (67–85) и 89% (84–92) соответственно [11]. Таким образом, наибольшие чувствительность и специфичность отмечались у женщин с выраженной симптоматикой, которым была выполнена гистерэктомия, что логично.

Однако использование только УЗИ и МРТ для диагностики аденомиоза у женщин с бесплодием имеет явные ограничения, поскольку в популяции женщин с бесплодием более выражена доля женщин с минимальными клиническими проявлениями аденомиоза.

## СОЕДИНИТЕЛЬНАЯ ЗОНА (JZ)

Изменение гладких мышц в JZ может предшествовать аденомиозу. Эти изменения можно рассматривать как стадию 0 аденомиоза с микротравмами на границе эндометрия, которые могут в дальнейшем перерасти в аденомиоз. Изменение гладкой мускулатуры в соединительной зоне может уже само по себе рассматриваться как заболевание, а именно повреждение единицы эндометрия-субэндометрия и миометрия [12]. В своих исследованиях Gordts сообщил, что изменения в соединении с максимальной толщиной соединительной зоны ≥8 и <12 мм классифицируются как гиперплазия или «стадией 0» заболевания, как он ее назвал [13].

При аденомиозе наблюдается вариация мышечных изменений и морфологии, которая начинается от небольшого локального расширения соединительной зоны до массивной гиперплазии и фиброза миометрия. Меняется при этом пластичность и тонус матки, деформируется контур эндометрия. В соответствии с вариациями морфологических изменений происходит влияние на перистальтику маточных труб, сокращение матки и фертильность, при этом не существует однозначного мнения о системе классификации в отношении степени заболевания на основе визуальной картины по УЗИ м МРТ. Так, при трехмерном исследовании толщины соединительной зоны у 82 женщин фертильного возраста через 6-12 месяцев после первых родов признаков аденомиоза не было, но у 12% из них была зафиксирована толщины JZ 8,0–12,0 мм [14].

Прицельно следует выявлять признаки аденомиоза и особенно его минимальные проявления в виде изменений соединительной зоны у женщин с первичным и вторичным бесплодием неясного генеза, невынашивание беременности и отказ от повторного применения ВРТ. Толщина JZ (JZ макс) была больше в группе женщин, у которых были повторные выкидыши по сравнению с контрольной группой (5,8+/–0,7 мм против 5,0+/ – 1,1 мм) [15].

При выполнении 3D-TVS аденомиоз был диагностирован у 35% женщин, которым повторно применяли ВРТ без дальнейшего успеха. У 23% женщин с аденомиозом морфологическая оценка полости матки показала умеренную деформацию, а у 10% отмечалось тяжелое повреждение с Т-образной маткой [16]. Утолщенная соединительная зона часто наблюдалась у женщин с наружным эндометриозом. В одном из исследований было продемонстрировано, что утолщение соединительной зоны (JZ макс> 10 мм) у 79% женщин с подтвержденным лапароскопически наружным генитальным эндометриозом было зарегистрировано на МРТ [12]. В нескольких других исследованиях сообщалось о меньшей распространенности – 27, 35 и 38% соответственно. При этом использовались строгие критерии изменений соединительной зоны для диагностики аденомиоза, что описано в таблице 1. Можно сделать вывод о том, что аденомиоз встречается у одной трети женщин, которым ранее выполнялась операция по поводу эндометриоза. Более того, наличие и глубина инфильтрации аденомиоза были связаны со степенью его распространения [17].

Мышечная перистальтика в соединительной зоне важна для транспорта ооцитов и сперматозоидов.

**ТАБЛИЦА 1**

**КРИТЕРИИ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ И МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ДИАГНОСТИКИ АДЕНОМИОЗА**

**TABLE 1**

**CRITERIA FOR ULTRASOUND AND MAGNETIC RESONANCE DIAGNOSTICS OF ADENOMYOSIS**

| | Трансвагинальное УЗИ (TVS) | Магнитно - резонансная томография (МРТ) |
|---|---|---|
| Эктопический эндометрий | Кисты миометрия, анэхогенные лакуны, субэндометриальные линейные борозды; нечеткие соединения эндо- и миометрия; гиперэхогенные пятна | Гиперинтенсивные кистозные области (изображения T2W); неровные контуры эндометрия; Геморрагическое содержимое проявляется в виде пятен с высокой интенсивностью сигнала (изображения T1W) |
| Мышечная гипертрофия | Васкуляризация очага поражения; увеличенный или асимметричный миометрий; неоднородный миометрий; веерообразное эхо-затенение миометрия (TVS) | |
| Соединительная зона (JZ) | Максимальная толщина JZ более 12 мм; Неровная JZ (разница между максимальной и минимальной толщиной) * | Максимальная толщина JZ более 12 мм; Неровная JZ (разница между максимальной и минимальной толщиной); |

* - могут быть выявлены только при трёхмерном ультразвуковом исследовании.

Сокращения матки зависят от уровня гормонов и могут быть визуализированы и оценены при помощи ультразвука; сокращения, по-видимому, влияют на имплантацию, способствуя транспорту сперматозоидов. Мышечные изменения в соединительной зоне могут свидетельствовать о нарушении нормальной перистальтики, что может быть одной из причин бесплодия и невынашивания беременности при минимальных формах аденомиоза [18].

Таким образом, инструментальная визуализация позволяет диагностировать минимальные изменения соединительной зоны. Увеличение толщины миометрия без визуальных признаков аденомиоза, по данным Youm et al., было ассоциировано со снижением репродуктивной способности женщина, а именно отражалось на количестве живорождений. Причем, в этих случаях фиксировалось утолщение миометрия именно за счет соединительной зоны, что подтверждает данные других авторов о влиянии этого факта на фертильность [19].

В одном из проспективных исследований 152 женщинам было выполнено МРТ до запланированного экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) [20]. Увеличение толщины JZ от 7 мм до 10 мм достоверно коррелировало с повышением частоты неудачной имплантацией при ЭКО (63% и 26% соответственно). При JZ макс менее 10 мм частота наступления беременности составила 63% против 14% при JZ макс более 10 мм. Частота неудач имплантации составила 96% у пациентов со средней толщиной JZ > 7 мм и максимальной JZ > 10 мм по сравнению с 38% в других группах пациентов. Эти исследования указывают на увеличение неблагоприятных исходов имплантации в зависимости от степени выраженности изменений JZ при аденомиозе, однако необходимы дополнительные уточняющие исследования.

## ВЗАИМОСВЯЗЬ АДЕНОМИОЗА И ЧАСТОТЫ НАСТУПЛЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ, А ТАКЖЕ ЕЕ ИСХОДЫ

Влияние аденомиоза на исходы ЭКО/ИКСИ было описано в общей сложности в 6 исследованиях. Два из них были исследованиями случай – контроль [21, 22] и четыре когортных [23-26]. В двух исследованиях описано влияние аденомиоза на частоту наступления беременности (как спонтанной, так и после ВРТ) после операции по поводу ректовагинального и колоректального эндометриоза [27, 28].

Одно исследование случай-контроль было проведено в популяции женщин, в цикле ВРТ которых использовали донорские ооциты [22]. В этом исследовании сообщалось только о частоте беременностей за цикл: она не снижалась, однако частота выкидышей была значительно выше в группе с аденомиозом.

В когортных и случай-контроль исследованиях, посвященных анализу наступления и исходов беременностей у женщин с аденомиозом, а также перенесших операции по поводу глубокого эндометриоза (ректовагинального и колоректального) и у женщин с бесплодием после ЭКО/ИКСИ, получены следующие данные. В абсолютном большинстве исследований пациентки были рандомизированы по возрасту [21, 22, 23–25]. Как у женщин с аденомиозом, так и у пациенток после хирургического лечения глубокого инфильтративного эндометриоза, наблюдается снижение показателей спонтанного наступления беременности в сравнении со здоровой когортой (0,73 (95% ДИ 0,64–0,82) и 0,37 (95% ДИ 0,21–0,67) соответственно [26].

В мета-анализе 2014 года изучалось влияние аденомиоза на исход ЭКО/ИКСИ [3]. Этот анализ включал девять различных исследований и основывался на результатах обследования 1865 женщин, у 306 из которых был диагностирован аденомиоз. Многие авторы подчеркнули, что таким образом аденомиоз снижает вероятность факта наступления беременности в цикле ВРТ с одной стороны, но при этом повышает риск потери беременности на ранних сроках. В одном из обзоров также описано неблагоприятное влияние аденомиоза на исходы ВРТ, особенно в сочетании с глубоким эндометриозом [2].

В двух когортных исследованиях с участием женщин с эндометриозом связи с показателем частоты наступления беременности не было обнаружено [23, 24]. Однако показатель частоты наступления беременности у женщин с аденомиозом был достоверно снижен до 0,53, что подтверждалось и в других независимых исследованиях [27].

Сравнительные данные различных исследований аденомиоза и фертильности представлены на рис. 1.

## ЛЕЧЕНИЕ АДЕНОМИОЗА У ПАЦИЕНТОВ С БЕСПЛОДИЕМ

В одном из недавних обзоров описаны возможные варианты медикаментозного лечения [29]. Клинически доказано, что использование таких препаратов как комбинированные оральные контрацептивы, высокие дозы прогестинов и селективных модуляторов рецепторов прогестерона могут временно купировать симптомы. При этом использование левоноргестрел внутриматочной системы, даназола, ингибиторов ароматазы и а-Гн-РГ может вызвать временный регресс аденомиоза.

I. Использование агонистов гонадотропин-рилизинг гормона (а-ГнРГ).

При лечении аденомиоза назначение а-ГнРГ с добавлением к терапии эстрогенов сейчас широко используется, после проведения которой возможно наступления беременности [29]. Лечение с использованием а-ГнРГ уменьшает размер и демаркацию аденомиотических поражений, что подтверждают данные МРТ [30], а лечение положительно влияет на маркеры вероятности имплантации эндометрия [31].

По данным двух групп авторов, аденомиоз не был связан с более низким показателем частоты наступления беременностей в длинном протоколе применения а-ГнРГ [22, 24]. Однако оба исследования были ретро-

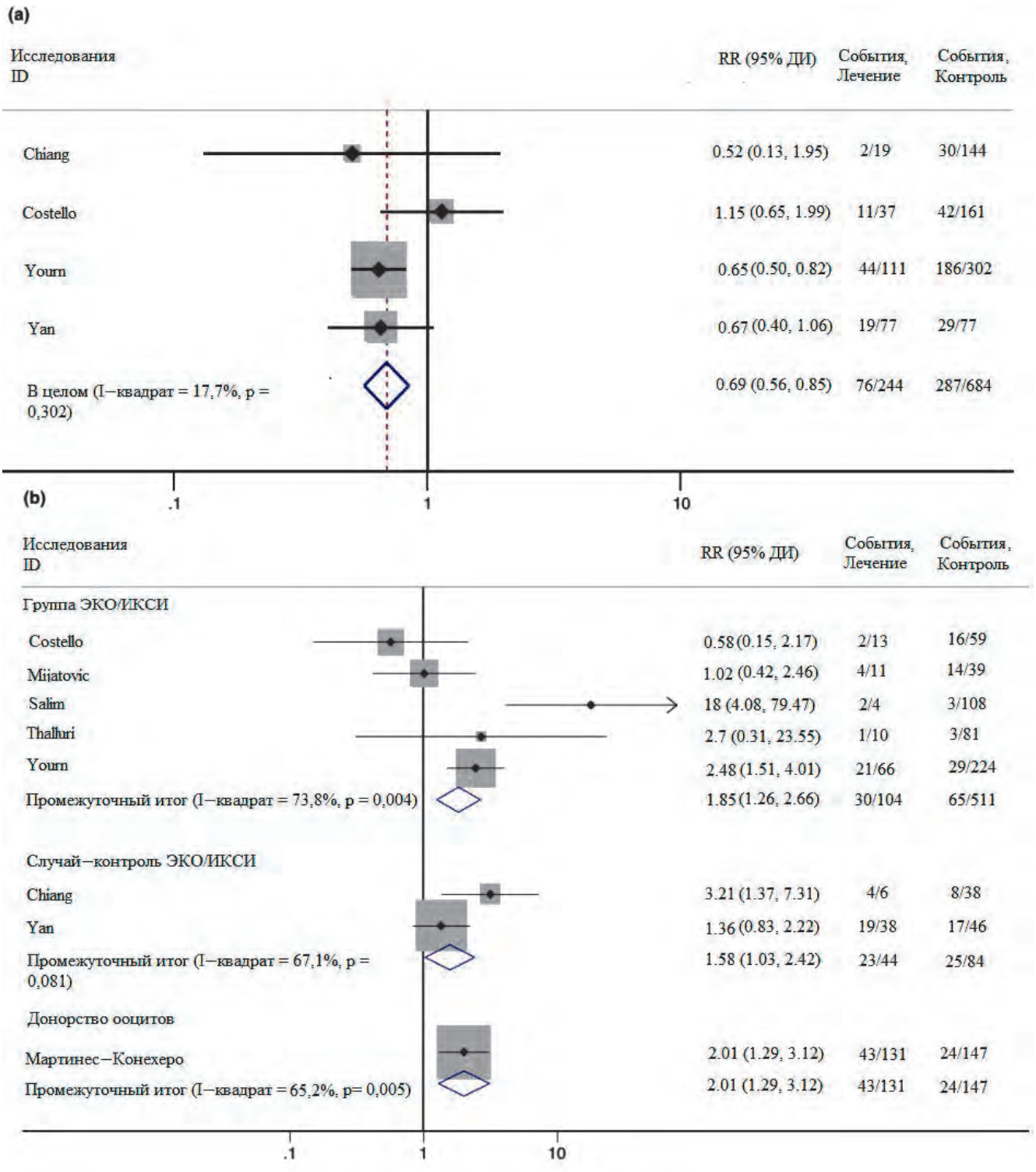



***РИС. 1a.***
*Рождаемость и аденомиоз. Исследования, в которых оценивалась частота живорождений у бесплодных женщин с аденомиозом и без него в циклах ЭКО/ИКСИ*

***FIG. 1a.***
*Fertility and adenomyosis. Studies that assessed the frequency of live births in infertile women with and without adenomyosis in IVF/ICSI cycles.*

***РИС. 1b.***
*Выкидыши и аденомиоз. Исследования, в которых оценивалась частота выкидышей у бесплодных женщин с аденомиозом или без него после ЭКО/ИКСИ*

***FIG. 1b.***
*Miscarriages and adenomyosis. Studies evaluating the incidence of miscarriages in infertile women with or without adenomyosis after IVF/ICSI.*

спективными и нельзя было учесть влияния других факторов.

На данный момент вопрос эффективных схем подготовки эндометрия, схем ВРТ у женщин с аденомиозом не может считаться до конца изученным. В одном из недавних исследований, были сравнены исходы у пациентов с аденомиозом, перенесших перенос замороженных эмбрионов после длительной подготовки эндометрия с помощью терапии гонадолиберином-альфа перед заместительной гормональной терапией (ЗГТ) [32]. У. женщин, которым предварительно назначались а-ГнРГ, клиническая беременность, имплантация и текущие показатели частоты наступления беременности были достоверно выше, чем в группе женщин, которым не проводилось предварительное назначение а-ГнРГ.

В другом исследовании с участием женщин с аденомиозом, подобная схема лечения не оказала значимого влияния на частоту наступления беременности и ее исход, особенно после переноса замороженных эмбрионов [33].

## ЦИТОРЕДУКТИВНАЯ ХИРУРГИЯ

Хирургические методы лечения аденомиоза включают лапароскопический или лапаротомный доступ с частичным или полным удалением тканей аденомиоза. К удалению аденомиотической ткани можно подойти с помощью классической техники миомэктомии, включающей те же шаги, что и при миомэктомии. Аденомиотическая ткань рассекается и иссекается либо диатермией, либо скальпелем, а стенки матки сшиваются в несколько слоев, часто с использованием различных методов закрытия тканей, для восстановления толщины миометрия. Эти методы закрытия включают перекрытие оставшегося серозно-мышечного слоя (лоскутов) двойным или тройным слоем [34]. Ушивание выполняется U-образными швами, Z-образными или узловыми швами. Разрез может быть поперечным или продольным, клиновидным или поперечным [35]. В нескольких исследованиях применялось комбинированное медикаментозное (а-ГнРГ) и хирургическое лечение [34, 36-38].

Исход беременностей после циторедуктивной хирургии представлен на рисунке 2, на котором объединены результаты, опубликованных исследований женщин, пытающихся зачать ребенка после циторедуктивной операции по поводу аденомиоза [39-43]. Часть женщин использовали ВРТ, в то время как другие забеременели самостоятельно без дополнительного лечения.

Всего у 338 женщин с аденомиозом было зарегистрировано 160 беременностей, 126 родов и 33 выкидыша. После перенесённой операции частота родов и индекс частоты беременностей были лишь немного выше, чем у женщин с аденомиозом, перенесших ЭКО/ИКСИ (рисунок 2). Однако все крупные исследования результаты хирургического лечения включали женщин со средним возрастом более 38 лет, часто с неудачами ВРТ, длительным бесплодием и повторными абортами, в то время как женщины, получавшие ЭКО/ИКСИ, имели более низкий средний возраст 33-35 лет [37, 42, 44].

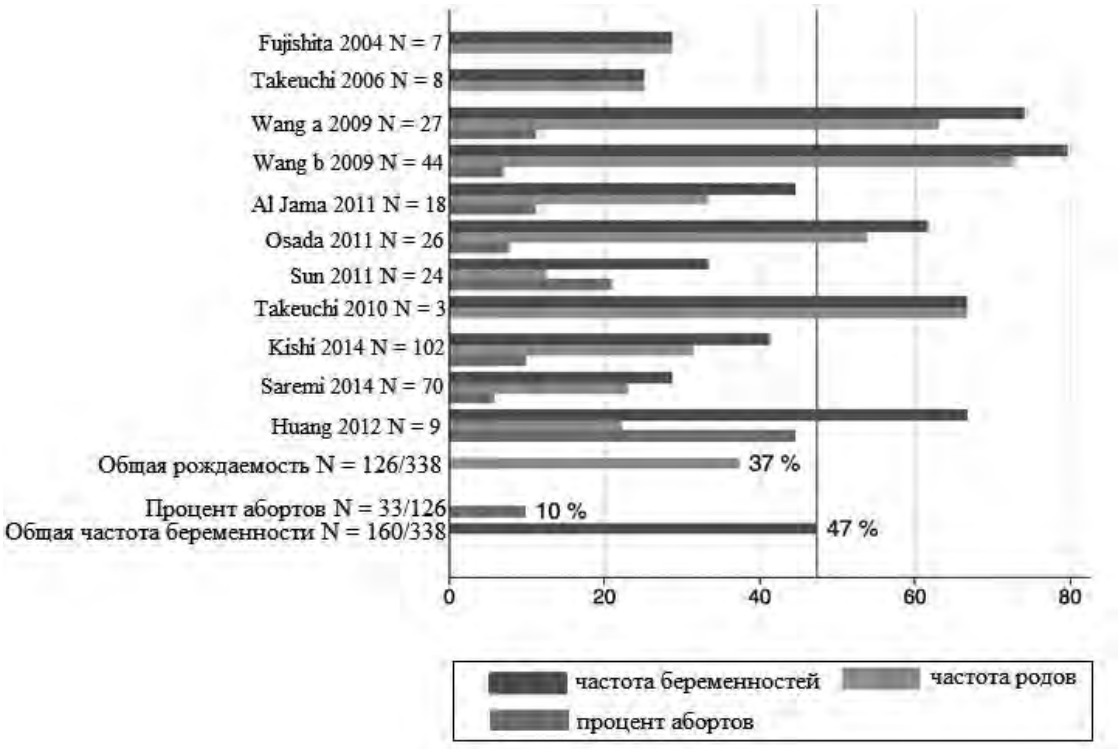



***РИС 2.***

*Частота беременностей, абортов и родов в исследованиях по циторедуктивной хирургии аденомиоза*

***FIG 2.***

*Frequency of pregnancies, abortions and childbirth in studies of cytoreductive surgery of adenomyosis.*

В подробном обзоре, проведенном в 2014 году, сообщалось, что хирургическое лечение аденомиоза было эффективным для облегчения симптомов заболевания, а частота родов была выше (50%), чем отраженная на рисунке 3 [44]. В данный обзор вошли 147 женщин, страдающих аденомиозом, которым было выполнено хирургическое лечение. В эти исследования были включены женщины более молодого возраста, которым полностью хирургически удаляли локализованный аденомиоз. При этом последние исследования включали женщин с исключительно обширным аденомиозом [45]. Kishi включил в свое исследование 27 женщин старше сорока лет, что позволило прийти к выводу о том, что циторедуктивная операция сама по себе не повлияла на конечный исход фертильности у женщин данной возрастной группы. Таким образом, после перенесенной операции на реализацию репродуктивной функции влияет по большей части исходная степень поражения, а также исходный репродуктивный потенциал, который у молодых женщин намного выше.

Wang в своих исследованиях сравнил 28 женщин, которым была выполнена операция и 37 женщин, получавших только медикаментозную терапию а-ГнРГ, и обнаружил более высокую частоту родов (33% против 8%) в группе пациенток после оперативного лечения [43]. Он также сравнил результаты терапии а-ГнРГ в сочетании с хирургическим лечением и только хирургического лечения (рис. 2), где не обнаружил разницы в исходе беременности и частоте живорождений. Однако следует отметить, что женщины в группе а-ГнРГ + хирургическое лечение были старше, чем женщины в группе, получившие только хирургическое лечение.

Одним из основных осложнений, которое может произойти после выполненной операции по поводу аденомиоза, является разрыв матки. Данные осложнения были отмечены дважды после обширных операций [46]. В других исследованиях после 23 беременностей были отмечены два разрыва матки во втором триместре беременности у женщины после циторедуктивных операций. Только у двух из пяти женщин с толщиной миометрия после операции менее 7 мм беременность протекала без осложнений. Авторам удалось сделать вывод, что оптимальная толщина стенки для зачатия и предотвращения разрыва после циторедуктивной хирургии должна составлять от 9 до 15 мм [42].

Таким образом, оперативное лечение аденомиоза с сохранением матки эффективно у женщин, как правило, моложе 40 лет. При этом риск разрыва матки после операции отсутствие данных о его профилактике приводят нас к выводу, что подобные операции должны быть тщательно спланированы и выполняться в специализированных стационарах опытными хирургами.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В клинических исследованиях с наличием аденомиоза связывают такие репродуктивные проблемы, как снижение вероятности успешной имплантаций плодного яйца, самопроизвольное прерывание беременности на ранних сроках и преждевременные роды.

В настоящее время не разработаны строгие критерии оценки степени распространения аденомиоза в ходе ультразвукового и магнитно-резонансного исследования. Соответственно, выбор наиболее оптимальных, основанных на фактических данных вариантов лечения аденомиоза часто затруднен из-за отсутствия информации о степени изменений. Это приводит к ухудшению результатов лечения аденомиоза, в первую очередь в плане восстановления репродуктивной функции [47].

Хирургические вмешательства по поводу аденомиоза могут значительно уменьшить клинические симптомы и повысить шансы на наступление беременности. Но при этом увеличивается риск разрыва матки. Кроме того, хирургическое лечение пациенток с бесплодием и эндометриозом показано при любой степени распространенности процесса, поскольку оно улучшает репродуктивный прогноз, что описано в клинических рекомендациях Министерства здравоохранения РФ по лечению эндометриоза от 2020 года [47].

Таким образом, можно прийти к неутешительному выводу, что на сегодняшний день не существует эффективных вариантов лечения, которые не препятствовали бы зачатию и успешному вынашиванию беременности. Поэтому практически крайне важно оценить роль хирургического и других методов лечения в каждом конкретном случае.

Следовательно, оправдано направлять женщин с аденомиозом (особенно при наличии узловой или тяжелой формы диффузного аденомиоза) и привычным невынашиванием беременности, либо повторной неудачей ВРТ в те немногие центры и стационары, которые специализируются на лечении аденомиоза, что может значительно повысить шансы на благоприятный репродуктивный исход.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Benagiano G, Brosens I, Habiba M. Structural and molecular features of the endomyometrium in endometriosis and adenomyosis. *Hum Reprod Update*. 2014;20 (3): 386–402. doi: 10.1093/humupd/dmt052

2. Бирюкова Е.И., Рухляда Н.Н., Крылов К.Ю. Аденомиоз: хирургический подход и репродуктивные исходы. *Акушерство и гинекология*. 2019; 5: 30–34. doi.org/10.18565/aig. 2019.5.30–34

3. Рухляда Н.Н., Крылов К.Ю., Бирюкова Е.И. Органосберегающие операции при аденомиозе. *Акушерство и гинекология*. 2019; 5: 86–89. doi.org/10.18565/aig. 2019.5.86–89

4. Naftalin J, Hoo W, Pateman K, Mavrelos D, Holland T, Jurkovic D. How common is adenomyosis? A prospective study of prevalence using transvaginal ultrasound in a gynaecology clinic. *Hum Reprod*. 2012; 27 (12):3432–9. doi: 10.1093/humrep/des332

5. Naftalin J, Hoo W, Pateman K, Mavrelos D, Foo X, Jurkovic D. Is adenomyosis associated with menorrhagia? *Hum Reprod*. 2014; 29 (3):473–9. doi: 10.1093/humrep/det451

6. Rukhliada NN, Krylov KY, Matukhin VI. The quality of life of women and morphological changes in the glands

of adenomyosis under the influence of dienogest-containing preparations. *Journal of Endometriosis and pelvic pain disorders*. 2020; 12 (3-4). doi.org/10.1177/2284026520914143

7. Рухляда Н.Н., Крылов К.Ю., Бирюкова Е.И. Возможности органосберегающих операция при аденомиозе в аспекте сохранения репродуктивной функции. *Акушерство и гинекология*. 2018; 7: 120–124. doi.org/10.18565/aig.2018.7.120–124

8. Exacoustos C, Brienza L, Di GA, Szabolcs B, Romanini ME, Zupi E, et al. Adenomyosis: three-dimensional sonographic findings of the junctional zone and correlation with histology. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011; 37 (4):471–9. doi: 10.1002/uog.8900

9. Рухляда Н.Н., Аракелян Б.В., Прохорович Т.И., Либова Т.А., Крылов К.Ю. Аденомиоз: современные подходы к хирургическому лечению. *Учебно-методическое пособие. Сер. Библиотека педиатрического университета*. 2020; 16.

10. Kunz G, Beil D, Huppert P, Noe M, Kissler S, Leyendecker G. Adenomyosis in endometriosis – prevalence and impact on fertility. Evidence from magnetic resonance imaging. *Hum Reprod*. 2005; 20 (8):2309–16. doi: 10.1093/humrep/dei021

11. Champaneria R, Abedin P, Daniels J, Balogun M, Khan KS. Ultrasound scan and magnetic resonance imaging for the diagnosis of adenomyosis: systematic review comparing test accuracy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2010; 89 (11):1374–84. doi: 10.3109/00016349.2010.512061

12. Rukhliada NN, Krylov KY. Adenomyosis and adenomyomectomy experience. *Global Reproduction*. 2019; 2: 5–12.

13. Gordts S, Brosens JJ, Fusi L, Benagiano G, Brosens I. Uterine adenomyosis: a need for uniform terminology and consensus classification. *Reprod Biomed Online*. 2008; 17 (2):244–8. doi: 10.1016/s1472–6483 (10) 60201-5

14. Puente JM, Fabris A, Patel J, Patel A, Cerrillo M, Requena A, et al. Adenomyosis in infertile women: prevalence and the role of 3D ultrasound as a marker of severity of the disease. *Reprod Biol Endocrinol*. 2016; 14 (1):60. doi: 10.1186/s12958-016-0185-6

15. Lazzarin N, Exacoustos C, Vaquero E, De FG, Manfellotto D, Zupi E. Uterine junctional zone at three-dimensional transvaginal ultrasonography in patients with recurrent miscarriage: a new diagnostic tool? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014; 174:128–32. doi: 10.1016/j.ejogrb. 2013.12.014

16. Bazot M, Darai E, Hourani R, Thomassin I, Cortez A, Uzan S, et al. Deep pelvic endometriosis: MR imaging for diagnosis and prediction of extension of disease. *Radiology*. 2004;232 (2): 379–89. doi: 10.1148/radiol. 2322030762

17. Рухляда Н.Н., Крылов К.Ю. Новые возможности терапии аномальных маточных кровотечений связанных с аденомиозом. *Скорая медицинская помощь*. 2016; 17 (3): 61–64.

18. Fanchin R, Ayoubi JM. Uterine dynamics: impact on the human reproduction process. *Reprod Biomed Online*. 2009; 18 (2):57–62. doi: 10.1016/s1472–6483 (10) 60450–6

19. Youm HS, Choi YS, Han HD. In vitro fertilization and embryo transfer outcomes in relation to myometrial thickness. *J Assist Reprod Genet*. 2011; 28 (11): 1135–40. doi: 10.1007/s10815-011-9640-7

20. Maubon A, Faury A, Kapella M, Pouquet M, Piver P. Uterine junctional zone at magnetic resonance imaging: a predictor of in vitro fertilization implantation failure. *J Obstet Gynaecol Res*. 2010; 36 (3):611–8. doi: 10.1111/j.1447–0756.2010.01189.x

21. Chiang CH, Chang MY, Shiau CS, Hou HC, Hsieh TT, Soong YK. Effect of a sonographically diffusely enlarged uterus without distinct uterine masses on the outcome of in vitro fertilization-embryo transfer. *J Assist Reprod Genet*. 1999; 16 (7):369–72. doi: 10.1023/a:1020593930366

22. Martinez-Conejero JA, Morgan M, Montesinos M, Fortuno S, Meseguer M, Simon C, et al. Adenomyosis does not affect implantation, but is associated with miscarriage in patients undergoing oocyte donation. *Fertil Steril*. 2011; 96 (4): 943–50. doi: 10.1016/j.fertnstert. 2011.07.1088

23. Ballester M, d»Argent EM, Morcel K, Belaisch-Allart J, Nisolle M, Darai E. Cumulative pregnancy rate after ICSIIVF in patients with colorectal endometriosis: results of a multicentre study. *Hum Reprod*. 2012; 27 (4):1043–9. doi: 10.1093/humrep/des012

24. Mijatovic V, Florijn E, Halim N, Schats R, Hompes P. Adenomyosis has no adverse effects on IVF/ICSI outcomes in women with endometriosis treated with long-term pituitary down-regulation before IVF/ICSI. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2010; 151 (1):62–5. doi: 10.1016/j.ejogrb. 2010.02.047

25. Salim R, Riris S, Saab W, Abramov B, Khadum I, Serhal P. Adenomyosis reduces pregnancy rates in infertile women undergoing IVF. *Reprod Biomed Online*. 2012; 25 (3): 273–7. doi: 10.1016/j.rbmo.2012.05.003

26. Thalluri V, Tremellen KP. Ultrasound diagnosed adenomyosis has a negative impact on successful implantation following GnRH antagonist IVF treatment. *Hum Reprod*. 2012; 27 (12): 3487–92. doi: 10.1093/humrep/des305

27. Darai E, Carbonnel M, Dubernard G, Lavoue V, Coutant C, Bazot M, et al. Determinant factors of fertility outcomes after laparoscopic colorectal resection for endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2010; 149 (2):210–4. doi: 10.1016/j.ejogrb. 2009.12.032

28. Ferrero S, Anserini P, Abbamonte LH, Ragni N, Camerini G, Remorgida V. Fertility after bowel resection for endometriosis. *Fertil Steril*. 2009; 92 (1):41–6. doi: 10.1016/j.fertnstert. 2008.04.070

29. Pontis A, D»Alterio MN, Pirarba S, de Angelis C, Tinelli R, Angioni S. Adenomyosis: a systematic review of medical treatment. *Gynecol Endocrinol*. 2016; 32 (9):696–700. doi: 10.1080/09513590.2016.1197200

30. Imaoka I, Ascher SM, Sugimura K, Takahashi K, Li H, Cuomo F, et al. MR imaging of diffuse adenomyosis changes after GnRH analog therapy. *J Magn Reson Imaging*. 2002; 15 (3): 285–90. doi: 10.1002/jmri.10060

31. Khan KN, Kitajima M, Hiraki K, Fujishita A, Nakashima M, Masuzaki H. Decreased expression of human heat shock protein 70 in the endometria and pathological lesions of women with adenomyosis and uterine myoma after GnRH agonist therapy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2015; 187:6–13. doi: 10.1016/j.ejogrb. 2015.01.012

32. Niu Z, Chen Q, Sun Y, Feng Y. Long-term pituitary downregulation before frozen embryo transfer could improve pregnancy outcomes in women with adenomyosis. *Gynecol Endocrinol*. 2013; 29 (12):1026–30. doi: 10.3109/09513590.2013.824960

33. Park CW, Choi MH, Yang KM, Song IO. Pregnancy rate in women with adenomyosis undergoing fresh or frozen embryo transfer cycles following gonadotropin-releasing hormone agonist treatment. *Clin Exp Reprod Med*. 2016; 43 (3):169–73. doi: 10.5653/cerm.2016.43.3.169

34. Huang X, Huang Q, Chen S, Zhang J, Lin K, Zhang X. Efficacy of laparoscopic adenomyomectomy using doubleflap method for diffuse uterine adenomyosis. *BMC Women»s Health*. 2015; 15:24. doi: 10.1186/s12905-015-0182-5

35. Fujishita A, Masuzaki H, Khan KN, Kitajima M, Ishimaru T. Modified reduction surgery for adenomyosis. A preliminary report of the transverse H incision technique. *Gynecol Obstet Invest*. 2004; 57 (3):132–8. doi: 10.1159/000075830

36. Takeuchi H, Kitade M, Kikuchi I, Shimanuki H, Kumakiri J, Kitano T, et al. Laparoscopic adenomyomectomy and

hysteroplasty: a novel method. *J Minim Invasive Gynecol.* 2006; 13 (2):150–4. doi: 10.1016/j. jmig. 2005.12.004

37. Wang PH, Liu WM, Fuh JL, Cheng MH, Chao HT. Comparison of surgery alone and combined surgicalmedical treatment in the management of symptomatic uterine adenomyoma. *Fertil Steril.* 2009; 92 (3):876–85. doi: 10.1016/ j.fertnstert. 2008.07.1744

38. Sun AJ, Luo M, Wang W, Chen R, Lang JH. Characteristics and efficacy of modified adenomyomectomy in the treatment of uterine adenomyoma. *Chin Med J (Engl)*. 2011;124 (9):1322–6

39. Osada H, Silber S, Kakinuma T, Nagaishi M, Kato K, Kato O. Surgical procedure to conserve the uterus for future pregnancy in patients suffering from massive adenomyosis. *Reprod Biomed Online*. 2011; 22 (1):94–9. doi: 10.1016/j.rbmo. 2010.09.014

40. Saremi A, Bahrami H, Salehian P, Hakak N, Pooladi A. Treatment of adenomyomectomy in women with severe uterine adenomyosis using a novel technique. *Reprod Biomed Online.* 2014; 28 (6):753–60. doi: 10.1016/j.rbmo. 2014.02.008

41. Huang BS, Seow KM, Tsui KH, Huang CY, Lu YF, Wang PH. Fertility outcome of infertile women with adenomyosis treated with the combination of a conservative microsurgical technique and GnRH agonist: long-term follow-up in a series of nine patients. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2012; 51 (2):212–6. doi: 10.1016/j.tjog.2012.04.008

42. Chang WH, Wang KC, Lee NR, Huang N, Su WH, Chao HT, et al. Reproductive performance of severely symptomatic women with uterine adenomyoma who wanted preservation of the uterus and underwent combined surgical-medical treatment. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2013;52 (1):39–45. doi: 10.1016/ j.tjog.2013.01.007

43. Wang PH, Fuh JL, Chao HT, Liu WM, Cheng MH, Chao KC. Is the surgical approach beneficial to subfertile women with symptomatic extensive adenomyosis? *J Obstet Gynaecol Res.* 2009; 35 (3):495–502. doi: 10.1111/j. 1447–0756.2008.00951. x

44. Grimbizis GF, Mikos T, Tarlatzis B. Uterus-sparing operative treatment for adenomyosis. *Fertil Steril.* 2014; 101 (2):472–87. doi: 10.1016/j.fertnstert. 2013.10.025

45. Kishi Y, Yabuta M, Taniguchi F. Who will benefit from uterus-sparing surgery in adenomyosis-associated subfertility? *Fertil Steril.* 2014; 102 (3):802–7. e1. doi: 10.1016/j.fertnstert. 2014.05.028

46. Otsubo Y, Nishida M, Arai Y, Ichikawa R, Taneichi A, Sakanaka M. Association of uterine wall thickness with pregnancy outcome following uterine-sparing surgery for diffuse uterine adenomyosis. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2016; 56 (1):88–91. doi: 10.1111/ajo. 12419.

47. Клинические рекомендации по лечению эндометриоза. Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2020 год.

## REFERENCES

1. Benagiano G, Brosens I, Habiba M. Structural and molecular features of the endomyometrium in endometriosis and adenomyosis. *Hum Reprod Update.* 2014; 20 (3): 386–402. doi: 10.1093/humupd/dmt052

2. Biryukova EI, Rukhliada NN, Krylov KY. Adenomyosis: Surgical Approach and Reproductive Outcomes. *Obstetrics and gynecology.* 2019; 5: 30–34. doi.org/10.18565/aig. 2019.5.30–34

3. Rukhliada NN, Krylov KY, Biryukova EI. Organ-saving operations for adenomyosis. *Obstetrics and gynecology.* 2019; 5: 86–89. doi.org/10.18565/aig. 2019.5.86–89

4. Naftalin J, Hoo W, Pateman K, Mavrelos D, Holland T, Jurkovic D. How common is adenomyosis? A prospective study of prevalence using transvaginal ultrasound in a gynaecology clinic. *Hum Reprod.* 2012; 27 (12):3432–9. doi: 10.1093/humrep/des332

5. Naftalin J, Hoo W, Pateman K, Mavrelos D, Foo X, Jurkovic D. Is adenomyosis associated with menorrhagia? *Hum Reprod.* 2014; 29 (3):473–9. doi: 10.1093/humrep/det451

6. Rukhliada NN, Krylov KY, Matukhin VI. The quality of life of women and morphological changes in the glands of adenomyosis under the influence of dienogest-containing preparations. *Journal of Endometriosis and pelvic pain disorders.* 2020; 12 (3-4). doi.org/10.1177/2284026520914143

7. Rukhliada NN, Krylov KY, Biryukova EI. Possibilities of organ-saving surgery for adenomyosis in terms of preserving reproductive function. *Obstetrics and gynecology*. 2018; 7: 120–124. doi.org/10.18565/aig.2018.7.120–124

8. Exacoustos C, Brienza L, Di GA, Szabolcs B, Romanini ME, Zupi E, et al. Adenomyosis: three-dimensional sonographic findings of the junctional zone and correlation with histology. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011; 37 (4):471–9. doi: 10.1002/uog. 8900

9. Rukhlyada NN, Arakelyan BV, Prokhorovich TI, Libova TA, Krylov KYu. Adenomyosis: modern approaches to surgical treatment. *Study guide. Ser. Pediatric University Library.* 2020; 16

10. Kunz G, Beil D, Huppert P, Noe M, Kissler S, Leyendecker G. Adenomyosis in endometriosis – prevalence and impact on fertility. Evidence from magnetic resonance imaging. *Hum Reprod.* 2005; 20 (8):2309–16. doi: 10.1093/humrep/dei021

11. Champaneria R, Abedin P, Daniels J, Balogun M, Khan KS. Ultrasound scan and magnetic resonance imaging for the diagnosis of adenomyosis: systematic review comparing test accuracy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010; 89 (11): 1374–84. doi: 10.3109/00016349.2010.512061

12. Rukhliada NN, Krylov KY. Adenomyosis and adenomyomectomy experience. *Global Reproduction.* 2019; 2: 5–12

13. Gordts S, Brosens JJ, Fusi L, Benagiano G, Brosens I. Uterine adenomyosis: a need for uniform terminology and consensus classification. *Reprod Biomed Online.* 2008; 17 (2):244–8. doi: 10.1016/s1472–6483 (10) 60201-5

14. Puente JM, Fabris A, Patel J, Patel A, Cerrillo M, Requena A, et al. Adenomyosis in infertile women: prevalence and the role of 3D ultrasound as a marker of severity of the disease. *Reprod Biol Endocrinol*. 2016; 14 (1): 60. doi: 10.1186/s12958-016-0185-6

15. Lazzarin N, Exacoustos C, Vaquero E, De FG, Manfellotto D, Zupi E. Uterine junctional zone at three-dimensional transvaginal ultrasonography in patients with recurrent miscarriage: a new diagnostic tool? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014; 174:128–32. doi: 10.1016/j.ejogrb.2013.12.014

16. Bazot M, Darai E, Hourani R, Thomassin I, Cortez A, Uzan S, et al. Deep pelvic endometriosis: MR imaging for diagnosis and prediction of extension of disease. *Radiology.* 2004; 232: 379–89

17. Rukhliada N.N., Krylov K.Y. New treatment options for abnormal uterine bleeding associated with adenomyosis. *Emergency.* 2016; 17 (3): 61–64.

18. Fanchin R, Ayoubi JM. Uterine dynamics: impact on the human reproduction process. *Reprod Biomed Online.* 2009; 18 (2): 57–62. doi: 10.1016/s1472–6483 (10) 60450–6

19. Youm HS, Choi YS, Han HD. In vitro fertilization and embryo transfer outcomes in relation to myometrial thickness. *J Assist Reprod Genet.* 2011; 28 (11):1135–40. doi: 10.1007/s10815-011-9640-7

20. Maubon A, Faury A, Kapella M, Pouquet M, Piver P. Uterine junctional zone at magnetic resonance imaging: a predictor of in vitro fertilization implantation failure. *J Obstet Gynaecol Res.* 2010; 36 (3):611–8. doi: 10.1111/j.1447–0756.2010.01189.x

21. Chiang CH, Chang MY, Shiau CS, Hou HC, Hsieh TT, Soong YK. Effect of a sonographically diffusely enlarged uterus without distinct uterine masses on the outcome of in vitro fertilization-embryo transfer. *J Assist Reprod Genet*. 1999; 16 (7):369–72. doi: 10.1023/a:1020593930366

22. Martinez-Conejero JA, Morgan M, Montesinos M, Fortuno S, Meseguer M, Simon C, et al. Adenomyosis does not affect implantation, but is associated with miscarriage in patients undergoing oocyte donation. *Fertil Steril.* 2011; 96 (4): 943–50. doi: 10.1016/j.fertnstert. 2011.07.1088

23. Ballester M, d»Argent EM, Morcel K, Belaisch-Allart J, Nisolle M, Darai E. Cumulative pregnancy rate after ICSIIVF in patients with colorectal endometriosis: results of a multicentre study. *Hum Reprod*. 2012; 27 (4):1043–9. doi: 10.1093/humrep/des012

24. Mijatovic V, Florijn E, Halim N, Schats R, Hompes P. Adenomyosis has no adverse effects on IVF/ICSI outcomes in women with endometriosis treated with long-term pituitary down-regulation before IVF/ICSI. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2010; 151 (1):62–5. doi: 10.1016/j.ejogrb. 2010.02.047

25. Salim R, Riris S, Saab W, Abramov B, Khadum I, Serhal P. Adenomyosis reduces pregnancy rates in infertile women undergoing IVF. *Reprod Biomed Online*. 2012; 25 (3):273–7. doi: 10.1016/j.rbmo.2012.05.003

26. Thalluri V, Tremellen KP. Ultrasound diagnosed adenomyosis has a negative impact on successful implantation following GnRH antagonist IVF treatment. *Hum Reprod*. 2012; 27 (12):3487–92. doi: 10.1093/humrep/des305

27. Darai E, Carbonnel M, Dubernard G, Lavoue V, Coutant C, Bazot M, et al. Determinant factors of fertility outcomes after laparoscopic colorectal resection for endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2010; 149 (2):210–4. doi: 10.1016/j.ejogrb. 2009.12.032

28. Ferrero S, Anserini P, Abbamonte LH, Ragni N, Camerini G, Remorgida V. Fertility after bowel resection for endometriosis. *Fertil Steril*. 2009; 92 (1):41–6. doi: 10.1016/j.fertnstert. 2008.04.070

29. Pontis A, D»Alterio MN, Pirarba S, de Angelis C, Tinelli R, Angioni S. Adenomyosis: a systematic review of medical treatment. *Gynecol Endocrinol*. 2016; 32 (9):696–700. doi: 10.1080/09513590.2016.1197200

30. Imaoka I, Ascher SM, Sugimura K, Takahashi K, Li H, Cuomo F, et al. MR imaging of diffuse adenomyosis changes after GnRH analog therapy. *J Magn Reson Imaging*. 2002; 15 (3): 285–90. doi: 10.1002/jmri.10060

31. Khan KN, Kitajima M, Hiraki K, Fujishita A, Nakashima M, Masuzaki H. Decreased expression of human heat shock protein 70 in the endometria and pathological lesions of women with adenomyosis and uterine myoma after GnRH agonist therapy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2015; 187:6–13. doi: 10.1016/j.ejogrb. 2015.01.012

32. Niu Z, Chen Q, Sun Y, Feng Y. Long-term pituitary downregulation before frozen embryo transfer could improve pregnancy outcomes in women with adenomyosis. *Gynecol Endocrinol*. 2013; 29 (12):1026–30. doi: 10.3109/09513590.2013.824960

33. Park CW, Choi MH, Yang KM, Song IO. Pregnancy rate in women with adenomyosis undergoing fresh or frozen embryo transfer cycles following gonadotropin-releasing hormone agonist treatment. *Clin Exp Reprod Med*. 2016; 43 (3):169–73. doi: 10.5653/cerm.2016.43.3.169

34. Huang X, Huang Q, Chen S, Zhang J, Lin K, Zhang X. Efficacy of laparoscopic adenomyomectomy using doubleflap method for diffuse uterine adenomyosis. *BMC Women»s Health*. 2015;15:24. doi: 10.1186/s12905-015-0182-5

35. Fujishita A, Masuzaki H, Khan KN, Kitajima M, Ishimaru T. Modified reduction surgery for adenomyosis. A preliminary report of the transverse H incision technique. *Gynecol Obstet Invest*. 2004; 57 (3):132–8. doi: 10.1159/000075830

36. Takeuchi H, Kitade M, Kikuchi I, Shimanuki H, Kumakiri J, Kitano T, et al. Laparoscopic adenomyomectomy and hysteroplasty: a novel method. *J Minim Invasive Gynecol*. 2006; 13 (2):150–4. doi: 10.1016/j. jmig. 2005.12.004

37. Wang PH, Liu WM, Fuh JL, Cheng MH, Chao HT. Comparison of surgery alone and combined surgicalmedical treatment in the management of symptomatic uterine adenomyoma. *Fertil Steril*. 2009; 92 (3):876–85. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.07.1744

38. Sun AJ, Luo M, Wang W, Chen R, Lang JH. Characteristics and efficacy of modified adenomyomectomy in the treatment of uterine adenomyoma. *Chin Med J (Engl)*. 2011;124 (9):1322–6

39. Osada H, Silber S, Kakinuma T, Nagaishi M, Kato K, Kato O. Surgical procedure to conserve the uterus for future pregnancy in patients suffering from massive adenomyosis. *Reprod Biomed Online.* 2011; 22 (1):94–9. doi: 10.1016/j.rbmo. 2010.09.014

40. Saremi A, Bahrami H, Salehian P, Hakak N, Pooladi A. Treatment of adenomyomectomy in women with severe uterine adenomyosis using a novel technique. *Reprod Biomed Online*. 2014; 28 (6):753–60. doi: 10.1016/j.rbmo. 2014.02.008

41. Huang BS, Seow KM, Tsui KH, Huang CY, Lu YF, Wang PH. Fertility outcome of infertile women with adenomyosis treated with the combination of a conservative microsurgical technique and GnRH agonist: long-term follow-up in a series of nine patients. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2012; 51 (2):212–6. doi: 10.1016/j.tjog.2012.04.008

42. Chang WH, Wang KC, Lee NR, Huang N, Su WH, Chao HT, et al. Reproductive performance of severely symptomatic women with uterine adenomyoma who wanted preservation of the uterus and underwent combined surgical-medical treatment. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2013; 52 (1):39–45. doi: 10.1016/j.tjog. 2013.01.007

43. Wang PH, Fuh JL, Chao HT, Liu WM, Cheng MH, Chao KC. Is the surgical approach beneficial to subfertile women with symptomatic extensive adenomyosis? *J Obstet Gynaecol Res*. 2009; 35 (3):495–502. doi: 10.1111/j. 1447–0756.2008.00951. x

44. Grimbizis GF, Mikos T, Tarlatzis B. Uterus-sparing operative treatment for adenomyosis. *Fertil Steril*. 2014; 101 (2):472–87. doi: 10.1016/j.fertnstert. 2013.10.025

45. Kishi Y, Yabuta M, Taniguchi F. Who will benefit from uterus-sparing surgery in adenomyosis-associated subfertility? *Fertil Steril*. 2014; 102 (3):802–7. e1. doi: 10.1016/j.fertnstert. 2014.05.028

46. Otsubo Y, Nishida M, Arai Y, Ichikawa R, Taneichi A, Sakanaka M. Association of uterine wall thickness with pregnancy outcome following uterine-sparing surgery for diffuse uterine adenomyosis. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2016; 56 (1):88–91. doi: 10.1111/ajo.12419.

47. Clinical guidelines for the treatment of endometriosis. Ministry of Health of the Russian Federation, 2020.

**Сведения об авторах**

***Крылов Кирилл Юрьевич*** – к.м.н, врач акушер-гинеколог, старший научный сотрудник отдела гинекологии Санкт-Петербургского института скорой помощи им. И.И. Джанелидзе. СПб, Будапештская ул.3А; e-mail: drkrylov@mail.ru. https://orcid.org/0000-0003-2149-5957

***Рухляда Николай Николаевич*** – д.м.н, профессор, заведующий, кафедра акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург; СПб, Литовская 2; e-mail: nickolasr@mail.ru. https://orcid.org/0000-0002-3548-0468

***Бирюкова Елена Игоревна*** – к.м.н., заведующая отделением гинекологии №2 Санкт-Петербургского института скорой помощи им. И.И. Джанелидзе; СПб, ул. Будапештская, 3А; e-mail: 79112252131@yandex.ru

***Цечоева Лейла Шахмурзаевна*** – к.м.н., заведующая отделением гинекологии №1 Санкт-Петербургского института скорой помощи им. И.И. Джанелидзе; СПб, ул. Будапештская 3А; e-mail: doctor-leila@mail.ru

***Винникова Симона Викторовна*** – аспирант кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург; СПб, ул. Литовская д.2; e-mail: simona.vinnikova@yandex.ru

**Information about the authors**

***Kirill Yu. Krylov*** – Cand. Sc. (Med.), Obstetrician-Gynaecologist, Senior Research Officer, Department of Gynaecology of Saint-Petersburg research Institute of emergency medicine; 192242, St. Petersburg, Budapestskaya str, 3; e-mail: drkrylov@mail.ru. https://orcid.org/0000-0003-2149-5957

***Nikolai N. Rukhliada*** – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of Department of Obstetrics and Gynaecology of Saint Petersburg State Pediatric Medical University; 194100, St. Petersburg, Litovskaya str, 2; e-mail: nickolasr@mail.ru. https://orcid.org/0000-0002-3548-0468

***Elena I. Biryukova*** – Cand. Sc. (Med.), head of Department of Gynaecology 2 of Saint-Petersburg research Institute of emergency medicine; 192242, St. Petersburg, Budapestskaya str, 3; e-mail: 79112252131@yandex.ru

***Leila S. Tsechoeva*** – Cand. Sc. (Med.), head of Department of Gynaecology 2 of Saint-Petersburg research Institute of emergency medicine; 192242, St. Petersburg, Budapestskaya str, 3; e-mail: doctor-leila@mail.ru

***Simona V. Vinnikova*** – Postgraduate of the Department of Obstetrics and Gynecology; e-mail: simona.vinnikova@yandex.ru

# НОВЫЙ ПОДХОД К ОЦЕНКЕ РЕПРОДУКТИВНЫХ ПОТЕРЬ ПЕРВОГО ТРИМЕСТРА БЕРЕМЕННОСТИ

**Ишутина Н.А.,**
**Андриевская И.А.,**
**Приходько Н.Г.**

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» (675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22, Россия)

Автор, ответственный за переписку: **Ишутина Наталия Александровна**, e-mail: ishutina-na@mail.ru

Статья поступила: 12.04.2021
Статья принята: 02.07.2021
Статья опубликована: 13.08.2021

## РЕЗЮМЕ

***Обоснование:*** *В настоящее время очевидна роль цитомегаловирусной инфекции в нарушении формирования плаценты и связанных с ним патологических состояний плода, в основе которых лежат окислительные и воспалительные реакции, вызывающие нарушение миграции и инвазии трофобластов, ангиогенную модуляцию плацентарных и маточных сосудов.*

***Цель исследования:*** *Провести анализ количественных показателей гипоксией индуцируемого фактора 1α, α-токоферола и докозагексаеновой кислоты в периферической крови в сопоставлении с морфологическими изменениями в плаценте и слизистой оболочке матки у серопозитивных женщин с самопроизвольным абортом, ассоциированным с реактивацией цитомегаловирусной инфекции.*

***Методы:*** *Исследования проводили на сроке беременности 7–9 недель. Проанализировано 67 наблюдений, включающих 35 серопозитивных женщин в первом триместре с самопроизвольным абортом, ассоциированным с реактивацией цитомегаловирусной инфекции и 32 здоровых серонеративных женщины с добровольным прерыванием беременности. В качестве исследуемого материала использовали стабилизированную кровь из вены, эпителий внутренней поверхности щеки, цервикального канала, мочу, ворсинчатый хорион, слизистую оболочку матки. Метод иммуноферментного анализа использовали для выявления серологических маркеров цитомегаловирусной инфекции (ЦМВ-IgG/IgM-антител, авидность ЦМВ-IgG), содержания гипоксией индуцируемого фактора 1α, α-токоферол – флюорометрическим методом, ПЦР (полимеразную цепную реакцию) в режиме реального времени – ДНК ЦМВ, метод газожидкостной хроматографии – докозагексаеновой кислоты, гистологические методы – общий план строения ворсинчатого хориона и слизистой оболочки матки.*

***Результаты:*** *У серопозитивных женщин с самопроизвольным абортом, ассоциированным с реактивацией цитомегаловирусной инфекции, средние показатели гипоксией индуцируемого фактора 1α были выше в 1,54 раза, α-токоферола и докозагексаеновой кислоты ниже в 1,71 раза и в 1,40 раза (p <0,001 соответственно), чем в группе серонегативных женщин. Выявлены сильные обратные корреляции. Морфологически выявлялись признаки задержки формирования ворсин, децидуализации стромы эндометрия и образования маточно-плацентарных сосудов.*

***Заключение.*** *У серопозитивных женщин с самопроизвольным абортом, ассоциированным с реактивацией цитомегаловирусной инфекции выявлена сильная связь высоких показателей HIF-1α со снижением α-токоферола и ДГК в периферической крови, что может рассматриваться как неблагоприятный фактор нарушения формирования плаценты.*

***Ключевые слова:*** *беременность, цитомегаловирусная инфекция, гипоксией индуцируемый фактор 1α, α-токоферол, докозагексаеновая кислота.*

**Для цитирования:** Ишутина Н.А., Андриевская И.А., Приходько Н.Г. Новый подход к оценке репродуктивных потерь первого триместра беременности. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6 (3): 43–52. doi: 10.29413/ABS. 2021-6.3.4

# A NEW APPROACH TO ASSESSMENT OF REPRODUCTIVE LOSSES OF THE FIRST TRIMESTER OF PREGNANCY

**Ishutina N.A.,**
**Andrievskaya I.A.,**
**Prikhodko N.G.**

Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences
(Kalinina str. 22, Blagoveshchensk 675000, Russian Federation)

Corresponding author:
**Natalia A. Ishutina,**
e-mail: ishutina-na@mail.ru

## ABSTRACT

***Background.*** *At present, the role of cytomegalovirus infection in the disruption of acental formation and associated pathological conditions of the fetus is bvious, which are based on oxidative and inflammatory reactions that cause disruption of igration and invasion of trophoblasts, angiogenic modulation of placental and uterine vessels.*

***Objective:*** *To analyze the quantitative indicators of hypoxia-inducible factor 1α, α-tocopherol and docosahexaenoic acid in the peripheral blood in comparison with morphological changes in the placenta and uterine mucosa in seropositive women with spontaneous abortion associated with reactivation of ytomegaloviral infection.*

***Methods:*** *Studies were carried out at 7-9 weeks of gestation. 67 observations were analyzed, including 35 seropositive women in the first trimester with spontaneous abortion associated with reactivation of cytomegaloviral infection and 32 healthy seronerative women with voluntary termination of pregnancy. Stabilized blood from vein, epithelium of the inner surface of the cheek, cervical canal, urine, villous chorion, and uterine mucosa were used as the test material. Enzyme immunoassay was used to detect serological markers of cytomegaloviral infection (CMV-IgG/IgM antibodies, CMV-IgG avidity), hypoxia-induced factor 1α, α-tocopherol – by fluorometric method, PCR (polymerase chain reaction) in real time – DNA CMV, the method of gas-liquid chromatography – docosahexaenoic acid, histological methods – the general plan of the structure of the chorionic villus and the mucous membrane of the uterus.*

***Results:*** *In seropositive women with spontaneous abortion associated with reactivation of cytomegaloviral infection, the average of hypoxia-induced factor 1α was 1.54 times higher, α-tocopherol and docosahexaenoic acid were 1.71 times lower and 1.40 times lower ($p < 0.001$, respectively) than in the group of eronegative women. Strong inverse correlations were revealed. Morphologically, there were signs of delayed formation of villi, decidualization of the endometrial stroma and the formation of uteroplacental vessels.*

***Conclusion.*** *In seropositive women with spontaneous abortion associated with reactivation of cytomegaloviral infection, a strong association of high HIF-1α values with decrease in α-tocopherol and docosahexaenoic acid in the peripheral blood was revealed, which can be considered as an unfavorable factor in the disruption of placenta formation.*

***Key words:*** *pregnancy, cytomegalovirus infection, hypoxia-inducible factor 1α, α-tocopherol, docosahexaenoic acid.*

**For citation:** Ishutina N.A., Andrievskaya I.A., Prikhodko N.G. A new approach to ssessment of reproductive losses of the first trimester of pregnancy. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6 (3): 43-52. doi: 10.29413/ABS. 2021-6.3.4

Received: 12.04.2021
Accepted: 02.07.2021
Published: 13.08.2021

## ОБОСНОВАНИЕ

Многочисленные исследования доказали роль цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции в нарушении формирования плаценты и связанных с ним патологических состояний плода [1–3]. При этом показано, что активация ЦМВ инфекции на ранних сроках беременности, рассматривается как потенциальная причина внутриутробных инфекций и неблагоприятных исходов беременности, включая самопроизвольный выкидыш [2, 4], задержку внутриутробного роста плода [5], врожденные дефекты или пороки развития [6], тяжелые неврологические осложнения, а также антенатальная гибель плода [7], в основе которых лежит поражение плаценты и сосудистой сети пуповины [2].

Среди факторов, участвующих в регуляции формирования плаценты и маточно-плацентарного сосудистого русла особое значение имеют такие ростовые факторы, как сосудисто-эндотелиальный (VEGF) и плацентарный (PLGF) [8], а также фактор транскрипции HIF-1α [9]. Показано, что HIF-1α играет решающую роль в регуляции дифференцировки и инвазии трофобластов, а также трансформации артерий матки [10–12].

В настоящее время ряд ученых доказали участие в процессах ангиогенеза веществ, обладающих антиоксидантными свойствами (α-токоферол, ω-3 полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК)) [13], баланс которых во многом определяет уровень VEGF и его рецептора, а также экспрессию гена HIF-1α в плаценте [14]. Также установлена роль ω-3 ПНЖК в повышении продукции HIF1α в условиях гипоксии [15] и обеспечении оптимального уровня мРНК VEGF и HIF-1α в условиях дефицита цианокобаламина [16].

В связи с этим можно заключить, что HIF-1α, α-токоферол, ПНЖК ω-3 семейства являются важными участниками процессов формирования плаценты и маточно-плацентарного ангиогенеза. Вместе с тем сведений, позволяющих оценить количество и взаимосвязи между данными показателями в периферической крови в сопоставлении с морфологическими изменениями плаценты у серопозитивных беременных женщин с самопроизвольным абортом, ассоциированным с реактивацией ЦМВ инфекции, в мировой литературе нет.

**Цель исследования** – провести анализ количественных показателей гипоксией индуцируемого фактора 1α, α-токоферола и докозагексаеновой кислоты в периферической крови в сопоставлении с морфологическими изменениями в плаценте и слизистой оболочке матки у серопозитивных женщин с самопроизвольным абортом, ассоциированным с реактивацией ЦМВ инфекции.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

*ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ*

Проведено ретроспективное исследование.

***Критерии соответствия***

Все женщины основной группы имели лабораторно диагностированные маркеры активной ЦМВ инфекции и клинические проявления угрозы прерывания беременности (боли внизу живота, мажущие кровянистые выделения из половых путей). В дальнейшем их беременность завершилась самопроизвольным абортом (O03). Первичная ЦМВ инфекция, обострение других воспалительных заболеваний и инфекций были исключением из основной группы.

***Условия проведения***

Первый этап исследовательской работы включал обследование беременных женщин и набор материала в гинекологическом отделении и женской консультации №2 ГАУЗ АО «Благовещенская городская клиническая больница». Второй этап исследовательской работы осуществлялся в лаборатории механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких ДНЦ ФПД, где проводилось формирование групп исследования, клиническая верификация диагноза, измерение уровней биохимических факторов, морфологические исследования плаценты и слизистой оболочки матки.

***Продолжительность исследования***

Обследование пациентов и набор материала проводили в 2017–2018 гг.

***Описание медицинского вмешательства***

В качестве исследуемого материала использовали венозную кровь, стабилизированную ЭДТА (плазма, мононуклеарные клетки), эпителий с внутренней поверхности щеки, слизистой цервикального канала, моча, ворсинчатый хорион и слизистую оболочку матки, полученные при инструментальной ревизии полости матки.

*РЕЗУЛЬТАТ ИССЛЕДОВАНИЯ*

**Основным результатом исследования** была оценка количественного содержания в периферической крови беременных женщин гипоксического фактора HIF-1α, α-токоферола, ДГК; серологических маркеров ЦМВ инфекции (ЦМВ-IgG/IgM-антител, авидность ЦМВ-IgG); выявление ДНК ЦМВ в мононуклеарах, эпителий с внутренней поверхности щеки и слизистой цервикального канала; исследование морфологических изменений ворсинчатого хориона и слизистой оболочки матки.

**Дополнительных исходов исследования нет**.

***Методы регистрации исходов***

В образцах плазмы крови с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) определяли серологические маркеры ЦМВ инфекции, используя диагностические наборы «ВектоЦМВ-IgG», «ВектоЦМВ-IgM», «ВектоЦМВ-IgG-авидность» производства ЗАО «Вектор-Бест» (Россия), определяя ЦМВ-IgG/IgM-антител и авидность ЦМВ-IgG. На основании выявления IgM и IgG с авидностью менее 50% выставляли первичную форму ЦМВ инфекции. Реактивацию ЦМВ инфекции диагностировали, основываясь на выявлении IgM и обнаружении IgG с авидностью 65% и более.

Обнаружение ДНК ЦМВ проводили методом полимеразной цепной реакции в режиме реал-тайм (наборы реагентов для выделения и амплификации ДНК ЦМВ «НПО ДНК-технология» (Россия).

Исследование содержания HIF-1α (нг/мл) проводили методом ИФА с использованием наборов «BCM Diagnostics» (Австрия), α-токоферола (мкг/мл) флюорометрическим методом по прописи L.G. Hansen и W.I. Warwich (1966) [17], ДГК (%) методом газожидкостной хроматографии с пламенно-ионизационным детектированием (хроматограф «Кристалл 2000 м», Россия).

Для получения плазмы крови проводили венопункцию с последующим центрифугированием при 1000g в течение 15 минут.

Для получения осадка и выделения ДНК ЦМВ мочу центрифугировали при 1000g в течение 20 минут.

Выделение мононуклеарных клеток выполняли методом центрифугирования (1000g, 15 минут) в градиенте плотности фиколл-урографина (ρ = 1,077 г/см$^3$) «НПО ДНК-технология» (Россия).

Абортивный материал (ворсинчатый хорион, слизистая оболочка матки), получали в течение 10–15 минут после инструментальной ревизии матки. Для морфологических исследований материал фиксировали в 10% нейтральном формалине, обезвоживали в спиртах и заливали в парафин по общепринятой методике. Для оценки общего плана строения парафиновые срезы окрашивали альциановым синим. Фотографирование и анализ срезов проводили с помощью программы Scion (США) на цифровом микроскопе MEIJI (Япония).

***Этическая экспертиза***

Данное исследование проводилось с учетом рекомендаций и одобрения этического комитета (протокол №138 от 30.10.2020 г.), с соблюдением международных этических норм проведения клинических исследований. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

***Статистический анализ***

**Принципы расчета размера выборки**

Размер выборки предварительно не рассчитывался

*МЕТОДЫ СТАТИСТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА ДАННЫХ*

Статистическая обработка данных с применением стандартной компьютерной программы IBM SPSS Statistics 18.0 (Statistical Package for the Social Sciences, США). Для проверки гипотезы о принадлежности наблюдаемой выборки нормальному закону использовали методы Колмогорова-Смирнова. Данные представлены как среднее значение (M) ± средняя ошибка (m). Во всех случаях распределение признаков соответствовало закону нормального распределения, поэтому для сравнения независимых групп использовали t-критерий Стьюдента. Взаимозависимость и силу связи признаков определяли методом Пирсона. Величину уровня значимости p принимали равной 0,05, что соответствует критериям, принятым в медико-биологических исследованиях.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

*УЧАСТНИКИ ИССЛЕДОВАНИЯ*

Проанализировано 67 беременных женщин на сроке 7–9 недель беременности, включающих 35 случаев серопозитивных беременных женщин с самопроизвольным абортом (O03), ассоциированным с реактивацией ЦМВ инфекции, и 32 здоровых серонегативных женщины с добровольным прерыванием беременности. Все женщины были сопоставимы по возрасту и сроку беременности: в группе серопозитивных беременных женщин – 23,9±0,50 года и 8,46±0,257 недель, в группе серонегативных беременных женщин – 24,4±0,60 года и 8,74±0,267 недель (p>0,05, соответственно).

*ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ*

Эффективность маточно-плацентарного ангиогенеза определяется адекватной поставкой питательных субстратов и кислорода к тканям эмбриона. Трофобласт имеет свою систему детекции кислорода, которая в данный момент недостаточно изучена. В настоящее время идентифицированы кислород-зависимые сигнальные пути, предполагающие участие HIF-1 и активных форм кислорода (АФК) в адаптации к физиологической гипоксемии во время беременности [9]. Гипоксический фактор HIF-1 согласно потребностям

**ТАБЛИЦА 1**

**ИЗМЕНЧИВОСТЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ HIF-1A, A-ТОКОФЕРОЛА, ДГК У СЕРОПОЗИТИВНЫХ ЖЕНЩИН В ПЕРВОМ ТРИМЕСТРЕ С УГРОЗОЙ ПРЕРЫВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С РЕАКТИВАЦИЕЙ ЦМВ ИНФЕКЦИИ**

**TABLE 1**

**VARIABILITY OF HIF-1A, A-TOCOPHEROL, DHA INDICES IN SEROPOSITIVE WOMEN IN THE FIRST TRIMESTER WITH THE THREAT OF TERMINATION OF PREGNANCY ASSOCIATED WITH REACTIVATION OF CMV INFECTION**

| Показатель | Серопозитивные женщины | Серонегативные женщины |
|---|---|---|
| HIF-1α, нг/мл | 6,80±0,015* | 4,42±0,021 |
| α-токоферол, мкг/мл | 0,90±0,015* | 1,54±0,018 |
| ДГК, % | 6,07±0,005* | 8,51±0,020 |

***Примечание:*** * – статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой (p <0,001).

в кислороде, соответствующих сроку беременности, регулирует VEGF-зависимые ангиогенные процессы в матке и плаценте [18] путем усиления пролиферации, дифференцировки и миграции трофобласта, а также эндотелиальных клеток [19, 20]. Инфекции у женщин могут усиливать процессы пероксидации и воспалительных реакций в организме женщин, что приводит к гипоксии, изменяющей адаптивные механизмы регуляции формирования плаценты и ее сосудистого русла, угрожающе действующие на беременность.

По нашим данным, которые представлены в таблице, у серопозитивных беременных женщин с самопроизвольным абортом, ассоциированным с реактивацией инфекции, выявлено статистически достоверное увеличение в периферической крови концентрации HIF-1α в 1,54 раза (p <0,001). Показатели антиокислительного α-токоферола и ДГК были снижены по отношению к группе серонегативных беременных женщин с добровольным прерыванием беременности в 1,71 раза и в 1,40 раза (p <0,001, соответственно).

В ходе корреляционного анализа выявлены обратные сильные связи высоких показателей HIF-1α с низкими значениями α-токоферолом и ДГК (r = –0,81 и r = –0,79, p <0,01, соответственно), свидетельствующие о возможном дисбалансе в системе регуляции процессов пероксидации и воспалительных реакций, поддерживаемых фактором транкрипции HIF.

При морфологическом исследовании в группе серопозитивных женщин с самопроизвольным абортом, ассоциированным с реактивацией ЦМВ инфекции, отмечался очаговый отек и фокальный некроз стромы эндометрия и ворсин хориона (рис. 1). Замедлялась децидуализация стромы. Спиральные артерии эндометриальных сегментов были сужены с зонами выбухания эндотелия в просвет сосуда и его слущивания (рис. 2). Интерстициальная цитотрофобластическая инвазия обнаруживалась в 53% случаев только в поверхностных отделах функционального слоя (рис. 1). Инвазивный цитотрофобласт, расположенный субэндотелиально, выявлялся в 44,5% случаев (рис. 2).

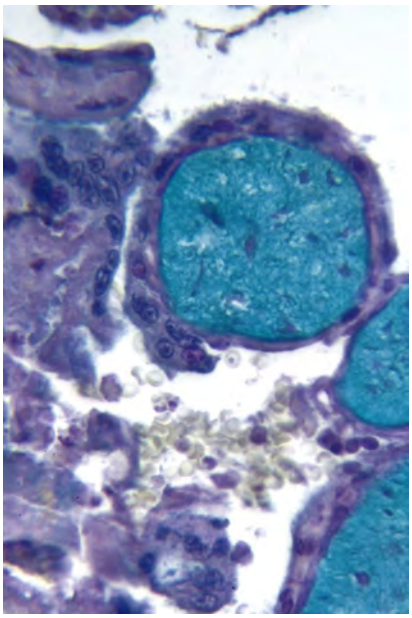


***РИС. 1.***
*Морфоструктура эндометрия и ворсинчатого хориона. ЦМВ инфекция. Самопроизвольный аборт (9 нед.). Интерстициальная цитотрофобластическая инвазия. Мезенхимальные ворсины. Некроз стромы. Гематоксилин-эозин. Ув. ×100.*

***FIG. 1.***
*Morphostructure of the endometrium and villous chorion. CMV infection. Spontaneous abortion (9 weeks). Interstitial cytotrophoblastic invasion. Mesenchymal villi. Stromal necrosis. Hematoxylin-eosin. Uv. × 100.*

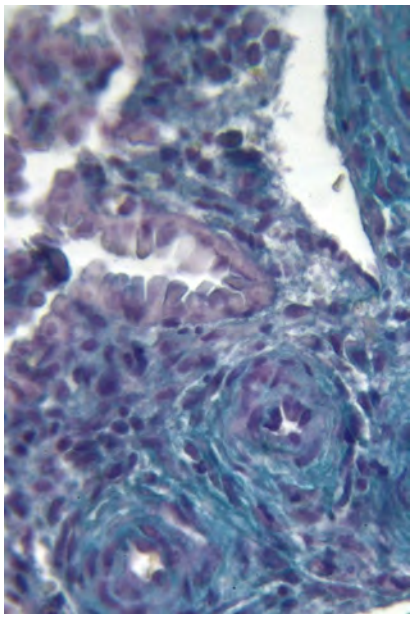


***РИС. 2.***
*Морфоструктура эндометрия. ЦМВ инфекция. Самопроизвольный аборт (9 нед.). Миометральные сегменты спиральной артерии с выбухающим и местами слущенным в просвет сосуда эндотелием. Парафиновый срез. Альциановый синий. Ув. ×100.*

***FIG. 2.***
*Morphostructure of the endometrium. CMV infection. Spontaneous abortion (9 weeks). Myometral segments of the spiral artery with bulging and in places desquamated into the lumen of the vessel endothelium. Paraffin cut. Alcian blue. Uv. × 100.*

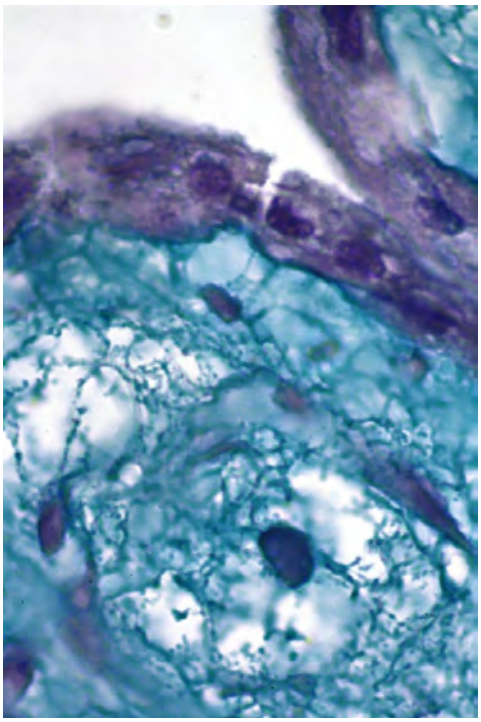


***РИС. 3.***
*Морфоструктура эндометрия и ворсинчатого хориона. ЦМВ инфекция. Самопроизвольный аборт (9 нед.). Аваскулярная ворсина. Отек и некроз стромы. Парафиновый срез. Альциановый синий. Ув. ×400.*

***FIG. 3.***
*Morphostructure of the endometrium and villous chorion. CMV infection. Spontaneous abortion (9 weeks). Avascular villus. Edema and necrosis of the stroma. Paraffin cut. Alcian blue. Uv. × 400.*

Ворсинчатый хорион был представлен ворсинами мезенхимального типа без признаков дифференцировки в эндотелиальные клетки. Встречались аваскулярные некротизированные инвазивные ворсины (рис. 3).

## ОБСУЖДЕНИЕ

***Резюме основного результата исследования***

Полученные в ходе проведенного исследования данные указывают о возможной роли высоких показателей HIF-1α, низких – α-токоферола и ДГК в формировании нарушений плаценты и маточно-плацентарного ангиогенеза у серопозитивных женщин с самопроизвольным абортом, ассоциированным реактивацией ЦМВ, что вносит значимый вклад в патогенез самопроизвольного аборта.

***Обсуждение основного результата исследования***

Фактор транскрипции HIF-1 содержит регулируемую кислородом субъединицу α и стабильную субъединицу β, которая при образовании комплекса активирует транскрипцию многих генов, участвующих в пролиферации, ангиогенезе [10, 21]. Экспрессия субъединицы, регулируемой кислородом (HIF-1α), увеличивается либо за счет повышения синтеза и стабильности белка HIF-1α, либо за счет увеличения уровней мРНК, и сопровождается транслокацией субъединицы α в ядро и ее димеризацией с субъединицей β, транскрипцией генов-мишеней, способствующих продукции белков-регуляторов морфогенеза и ангиогенеза плаценты (PLGF, VEGF), эритропоэза (эритропоэтин) [9], регуляции сосудистого тонуса, развития воспаления (цитокины) [22].

Литературные данные убедительно показывают, что в период беременности мРНК HIF-1α экспрессируется в трофобласте ворсин плаценты. При этом самый высокий уровень данного транскрипционного фактора выявляется в период с 7 по 11 недели беременности, что особенно важно для регуляции процессов инвазии трофобласта и маточно-плацентарного ангиогенеза. Однако изменение экспрессии HIF-1α уменьшает способность трофобластических клеток к инвазии и является причиной нарушения формирования плаценты, невынашивания беременности [10, 23].

В периферической крови серопозитивных женщин с самопроизвольным абортом, ассоциированным с реактивацией ЦМВ инфекции, регистрировался высокий уровень HIF-1α. Данные, полученные в ходе работы, коррелируют с результатами других авторов, которые выявили высокую экспрессию HIF-1α в плацентах у пациенток с хронической плацентарной недостаточностью [24].

Исходя из того, что HIF-1α является кислород-чувствительной субъединицей, можно полагать, что высокая концентрация HIF-1α отражает выраженность гипоксического влияния на ткани плаценты.

Тем не менее, в некоторых сообщениях указывается, что HIF-1α может индуцироваться негипоксическими стимулами. Так, Zhao H. et al (2020) отмечают, что повышенный уровень мРНК HIF-1α в развивающейся плаценте может быть связан не только с гипоксией, но и с присутствием АФК, провоспалительных цитокинов [21], которые при активной форме ЦМВ инфекции находятся на достаточно высоком уровне [25].

Гиперэкспрессия HIF-1α в условиях ЦМВ инфекции приводит к обширным повреждениям сосудов развивающейся плаценты, включая тромбозы, инфаркты, способствуя задержке роста плода [26]. Более поздние исследования показывают, что на ранних сроках бере-

менности, накопление HIF-1α ингибирует экспрессию стероидного рецептора p160 (SRC) SRC-3, который нарушает инвазию и миграцию вневорсинчатого трофобласта, напрямую взаимодействуя с протеинкиназой AKT через путь активации AKT/mTOR, что, в свою очередь, приводит к недостаточному ремоделированию спиральных артерий матки и гипоперфузии плаценты [27]. По другим данным высокий уровень HIF-1α является участником Ca2+-зависимой инициации специфического ионотропного канала SK3 и высвобождению sFlt-1, который связывает циркулирующий в плазме VEGF и изменяет его биологический эффект [32].

В отличие от высоких показателей HIF-1α недостаток α-токоферола и ДГК у серопозитивных беременных с реактивацией ЦМВ инфекции может свидетельствовать о нарушении механизмов регуляции процессов пероксидации, поддерживающих окислительный стресс и воспаление [28].

Следовательно, инициация АФК-HIF-1α-VEGF зависимого пути [33], может способствовать уменьшению проангиогенной стимуляции, вызывающей задержку формирования и васкуляризации ворсин плаценты, трансформации маточных артерий, что подтверждалось результатами морфологического исследования.

В настоящее время доказано, что α-токоферол участвует в развитии плаценты, индуцируя процессы ангиогенеза путем увеличения экспрессии VEGF [29], мРНК PLGF, NO-синтазы и HIF-1α [30], тогда как ДГК опосредует ангиогенез в клетках плаценты первого триместра не только через стимуляцию экспрессии генов VEGF и ангиопоэтина 4, но и других проангиогенных медиаторов (белки, связывающие жирные кислоты, эйкозаноиды, циклооксигеназа 2) [31].

Следовательно, увеличение содержания HIF-1α и уменьшение концентрации α-токоферола и ДГК в периферической крови серопозитивных женщин с самопроизвольным абортом, ассоциированным с реактивацией ЦМВ инфекции может свидетельствовать о формирующемся дисбалансе в системе регуляции процессов пероксидации и воспалительных реакций, поддерживаемых транскрипционным фактором HIF, что определяет нарушение формирования плаценты и маточно-плацентарного сосудистого русла [9], оказывающих неблагоприятное действие на эмбрион и исход беременности [10, 23].

***Нежелательные явления***

Нежелательные явления при проведении исследования в обеих группах отсутствовали.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У серопозитивных женщин с самопроизвольным абортом, ассоциированным с реактивацией ЦМВ инфекции на ранних сроках беременности выявлена сильная связь высоких показателей HIF-1α со снижением α-токоферола и ДГК в периферической крови, что может рассматриваться как неблагоприятный фактор нарушения формирования плаценты.

**Источник финансирования**

Исследование проводилось за счет средств федерального бюджета в рамках государственного задания ФНИ (тема 061, № госрегистрации AAAA-A18-118020790064-4).

**Конфликт интересов**

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

## ЛИТЕРАТУРА

1. Макаров И.О., Воеводин С.М., Шеманаева Т.В. Особенности плацентарной недостаточности при наличии внутриутробной инфекции. *Врач-аспирант.* 2012; 1. 2 (50): 253–258

2. Надеев А.П., Травин М.А., Дробинская А.Н., Карпов М.А., Телятникова Н.В., Жукова В.А. и др. Особенности инфицирования плаценты цитомегаловирусом и вирусом простого герпеса второго типа при доношенной беременности. *Journal of Siberian Medical Sciences.* 2015; 3: 83

3. Андриевская И.А., Луценко М.Т., Петрова К.К., Кочегарова Е.Ю., Приходько Н.Г. Плацентарный фактор роста как маркер угрозы ранних самопроизвольных выкидышей при цитомегаловирусной инфекции. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2017; 64: 55–59. doi: 10.12737/article_59360cc93f6447.76641762

4. Charostad J, Mokhtari-Azad DV, Mph MT, Ph D, Yavarian J, Ghavami N, et al. Detection of human herpes viruses 1–5 in miscarriage: A case-control study. *Int J Reprod Biomed*. 2020; 18 (7): 501–508. doi: 10.18502/ijrm. v13i7.7367

5. Li JM, Zhang HF, Zhang XQ, Huang GL, Huang HZ, Yu WW. Genetic mechanism associated with congenital cytomegalovirus infection and analysis of effects of the infection on pregnancy outcome. *Genet Mol Res.* 2015; 14 (4): 13247–13257. doi: 10.4238/2015. October. 26.21

6. Njue A, Coyne C, Margulis AV, Wang D, Marks MA, Russell K, et al. The Role of Congenital Cytomegalovirus Infection in Adverse Birth Outcomes: A Review of the Potential Mechanisms. *Viruses*. 2020; 13 (1): 20. doi: 10.3390/v13010020

7. Pass RF, Arav-Boger R. Maternal and fetal cytomegalovirus infection: diagnosis, management, and prevention. *F1000Res.* 2018; 7: 255. doi: 10.12688/f1000research. 12517.1

8. Стрижаков А.Н., Кушлинский Н.Е., Тимохина Е.В., Тарабрина Т.В. Роль ангиогенных факторов роста в прогнозировании плацентарной недостаточности. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2009; 8 (4): 5–11

9. Михайлин Е.С., Толибова Г.Х., Траль Т.Г. Морфофункциональные особенности последов у несовершеннолетних женщин. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2016; 65 (5): 41–48. doi.org/10.17816/JOWD65541-48

10. Большакова М.В., Беженарь В.Ф., Павлова Н.Г., Пастушенков В.Л., Габаева М.М. Современные представления о патогенезе гипоксии плода и роли в нем гипоксия-индуцируемого фактора (HIF). *Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга*. 2019; 1: 19–24.

11. Macklin PS, McAuliffe J, Pugh CW, Yamamoto A. Hypoxia and HIF pathway in cancer and the placenta. *Placenta.* 2017; 56: 8–13. doi: 10.1016/j. placenta. 2017.03.010

12. Yu N, Wu JL, Xiao J, Fan L, Chen SH, Li W. HIF-1α regulates angiogenesis via Notch1/STAT3/ETBR pathway in trophoblastic cells. *Cell Cycle.* 2019; 18 (24): 3502–3512. doi: 10.1080/15384101.2019.1689481

13. Pandya AD, Das MK, Sarkar A, Vilasagaram S, Basak S, Duttaroy AK. Tube formation in the first trimester placental trophoblast cells: Differential effects of angiogenic growth factors and fatty acid. *Cell. Biol. Int*. 2016; 40 (6): 652–661. doi: 10.1002/cbin. 10601

14. Kasture V, Sundrani D, Dalvi S, Swamy M, Kale A, Joshi S. Maternal omega-3 fatty acids and vitamin E improve placental angiogenesis in late-onset but not early-onset preeclampsia. *Mol. Cell. Biochem*. 2019; 461 (1-2): 159–170. doi:10 .1007/s11010-019-03599-4

15. Taneda S, Honda K, Tomidokoro K, Uto K, Nitta K, Oda H. Eicosapentaenoic acid restores diabetic tubular injury through regulating oxidative stress and mitochondrial apoptosis. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2010; 299 (6): F1451-F1461. doi:10.1152/ajprenal. 00637.2009

16. Rathod RS, Khaire AA, Kale AA, Joshi SR. Maternal omega-3 fatty acid supplementation to a vitamin B12 deficient diet normalizes angiogenic markers in the pup brain at birth. *Int. J. Dev Neurosci.* 2015; 43 (1): 43–49. doi:10.1016/j. ijdevneu. 2015.04.006

17. Hansen LG, Warwich WI. Flurometric micromethod for serum tocoferol. *Am. J. Chen Pathology.* 1966; 36 (1): 137–138.

18. Морозова О.Л., Мальцева Л.Д., Макарова В.Д. VEGF – маркер гипоксии при повреждении почек различного генеза. *Патогенез.* 2018; 16 (2): 62–69. doi: 10.25557/2310–0435.2018.0262–69

19. Azliana AF, Zainul-Rashid MR, Chandramaya SF, Farouk WI, Nurwardah A, Wong YP, Tan GC. Vascular endothelial growth factor expression in placenta of hypertensive disorder in pregnancy. *Indian J Pathol Microbiol.* 2017; 60 (4): 515–520. doi: 10.4103/IJPM. IJPM_376_16

20. Макаров О.В., Волкова Е.В., Лысюк Е.Ю., Копылова Ю.В. Фетоплацентарный ангиогенез у беременных с плацентарной недостаточностью. *Акушерство, гинекология, репродукция*. 2013; 7 (3): 13–19

21. Zhao H, Narasimhan P, Kalish F, Wong RJ, Stevenson DK. Dysregulation of hypoxia-inducible factor-1α (Hif1α) expression in the Hmox1-deficient placenta. *Placenta.* 2020; 99: 108–116. doi: 10.1016/j. placenta. 2020.07.015

22. Левченкова О.С., Новиков В.Е. Индукторы регуляторного фактора адаптации к гипоксии. *Российский медико-биологический вестник им. акад. И.П. Павлова.* 2014; 2: 135–145

23. Мельник А.А. Гипоксией индуцированный фактор для лечения анемии при хронической болезни почек. *Почки*. 2018; 7 (4): 311–321. doi: 10.22141/2307–1257.7.4.2018.148522

24. Беженарь В.Ф., Павлова Н.Г., Большакова М.В., Пастушенков В.Л., Карев В.Е. Экспрессия гипоксия-индуцированого фактора (HIF1α) в плацентах при хронической плацентарной недостаточности в конце беременности. *Уральский медицинский журнал.* 2020; 5 (188): 141–145. doi: 10.25694/URMJ. 2020.05.29

25. Ишутина Н.А., Андриевская И.А., Дорофиенко Н.Н. Малоновый диальдегид и фактор некроза опухолей α в периферической крови беременных с цитомегаловирусной инфекцией. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2015; 55: 78–81

26. de Wit RH, Mujić-Delić A, van Senten JR, Fraile-Ramos A, Siderius M, Smit MJ. Human cytomegalovirus encoded chemokine receptor US28 activates the HIF-1α/PKM2 axis in glioblastoma cells. *Oncotarget.* 2016; 7 (42): 67966–67985. doi: 10.18632/oncotarget. 11817

27. He C, Shan N, Xu P, Ge H, Yuan Y, Liu Y, et al. Hypoxia-induced Downregulation of SRC-3 Suppresses Trophoblastic Invasion and Migration Through Inhibition of the AKT/mTOR Pathway: Implications for the Pathogenesis of Preeclampsia. *Sci Rep*. 2019; 9 (1): 10349. doi: 10.1038/s41598-019-46699-3

28. Ишутина Н.А., Дорофиенко Н.Н. Пероксидация липидов при беременности, осложненной цитомегаловирусной инфекцией. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2014; 54: 56–59

29. Kasimanickam RK, Kasimanickam VR, Haldorson GJ, Tibary A. Effect of tocopherol supplementation during last trimester of pregnancy on mRNA abundances of interleukins and angiogenesis in ovine placenta and uterus. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2012; 10:4. doi: 10.1186/1477-7827-10-4

30. Kasimanickam RK, Kasimanickam VR, Rodriguez JS, Pelzer KD, Sponenberg PD, Thatcher CD. Tocopherol induced angiogenesis in placental vascular network in late pregnant ewes. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2010; 8: 86. doi.org/10.1186/1477-7827-8-86

31. Basak S, Das MK, Duttaroy AK. Fatty acid-induced angiogenesis in first trimester placental trophoblast cells: possible roles of cellular fatty acid-binding proteins. *Life Sci.* 2013; 93 (21): 755–762. doi: 10.1016/j. lfs. 2013.09.024

32. Rada CC, Murray G, England SK. The SK3 channel promotes placental vascularization by enhancing secretion of angiogenic factors. *American Journal of physiology, endocrinology and metabolism.* 2014; 307 (10): E935–943. doi: 10.1152/ajpendo. 00319.2014

33. Irwin DC, McCord JM, Nozik-Grayck E, Beckly G, Foreman B, Sullivan T, White M, T Crossno JJr, Bailey D, Flores SC, Majka S, Klemm D, van Patot MC. A potential role for reactive oxygen species and the HIF-1alpha-VEGF pathway in hypoxia-induced pulmonary vascular leak. *Free Radic Biol Med.* 2009; 47 (1): 55–61. doi: 10.1016/j. freeradbiomed. 2009.03.027

## REFERENCES

1. Makarov IO, Voyevodin SM, Shemanayeva TV. Features of placental insufficiency in the presence of intrauterine infection. *Vrach-aspirant*. 2012; 1. 2 (50): 253–258. (In Russian)

2. Nadeyev AP, Travin MA, Drobinskaya AN, Karpov MA, Telyatnikova NV, Zhukova VA., et al. Features of placenta infection with cytomegalovirus and virus of herpes simplex of the second type at the full-term pregnancy. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2015; 3: 83. (In Russian)

3. Andriyevskaya IA, Lutsenko MT, Petrova KK, Kochegarova EYu, Prikhod»ko NG. Placental growth factor as a marker of the threatened early miscarriage in women with cytomegalovirus infection. *Byulleten» fiziologii i patologii dykhaniya.* 2017; 64: 55–59. doi: 10.12737/article_59360cc93f64 47.76641762 (In Russian)

4. Charostad J, Mokhtari-Azad DV, Mph MT, Ph D, Yavarian J, Ghavami N, et al. Detection of human herpes viruses 1–5 in iscarriage: A case-control study. *Int J Reprod Biomed.* 2020; 18 (7): 501–508. doi: 10.18502/ijrm. v13i7.7367

5. Li JM, Zhang HF, Zhang XQ, Huang GL, Huang HZ, Yu WW. Genetic mechanism associated with congenital cytomegalovirus infection and analysis of effects of the infection on pregnancy outcome. *Genet Mol Res.* 2015; 14 (4): 13247–13257. doi: 10.4238/2015. October. 26.21

6. Njue A, Coyne C, Margulis AV, Wang D, Marks MA, Russell K, et al. The Role of Congenital Cytomegalovirus Infection in Adverse Birth Outcomes: A Review of the Potential Mechanisms. *Viruses.* 2020; 13 (1): 20. doi: 10.3390/v13010020

7. Pass RF, Arav-Boger R. Maternal and fetal cytomegalovirus infection: diagnosis, management, and prevention. *F1000Res.* 2018; 7: 255. doi: 10.12688/f1000research. 12517.1

8. Strizhakov AN, Kushlinskiy NE, Timokhina EV, Tarabrina TV. The role of angiogenic growth factors in predicting placental insufficiency. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii.* 2009; 8 (4): C. 5–11. (In Russian)

9. Mikhaylin ES, Tolibova GKh, Tral» TG. Morfological and functional features of placentas in minor women. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney.* 2016; 65 (5): 41–48. doi.org/10.17816/JOWD65541-48. (In Russian)

10. Bol»shakova MV, Bezhenar» VF, Pavlova NG, Pastushenkov VL, Gabayeva MM. Modern ideas about the pathogenesis of fetal hypoxia and the role of hypoxia-inducible factor (HIF) in it. *Akusherstvo i ginekologiya Sankt-Peterburga.* 2019; 1: 19–24. (In Russian)

11. Macklin PS, McAuliffe J, Pugh CW, Yamamoto A. Hypoxia and HIF pathway in cancer and the placenta. *Placenta.* 2017; 56: 8–13. doi: 10.1016/j. placenta. 2017.03.010

12. Yu N, Wu JL, Xiao J, Fan L, Chen SH, Li W. HIF-1α regulates angiogenesis via Notch1/STAT3/ETBR pathway in rophoblastic cells. *Cell Cycle.* 2019; 18 (24): 3502–3512. doi: 10.1080/15384101.2019.1689481

13. Pandya AD, Das MK, Sarkar A, Vilasagaram S, Basak S, Duttaroy AK. Tube formation in the first trimester placental trophoblast cells: Differential effects of angiogenic growth factors and fatty acid. *Cell. Biol. Int.* 2016; 40 (6): 652–661. doi: 10.1002/cbin. 10601

14. Kasture V, Sundrani D, Dalvi S, Swamy M, Kale A, Joshi S. Maternal omega-3 fatty acids and vitamin E improve placental angiogenesis in late-onset but not early-onset preeclampsia. *Mol. Cell. Biochem.* 2019; 461 (1-2): 159–170. doi: 10.1007/s11010-019-03599-4

15. Taneda S, Honda K, Tomidokoro K., Uto K, Nitta K, Oda H. Eicosapentaenoic acid restores diabetic tubular injury through regulating oxidative stress and mitochondrial apoptosis. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2010; 299 (6): F1451-F1461. doi:10.1152/ajprenal. 00637.2009

16. Rathod RS, Khaire AA, Kale AA, Joshi SR. Maternal omega-3 fatty acid supplementation to a vitamin B12 deficient diet normalizes angiogenic markers in the pup brain at birth. *Int. J. Dev Neurosci.* 2015; 43 (1): 43–49. doi:10.1016/j. ijdevneu. 2015.04.006

17. Hansen LG, Warwich WI. Flurometric micromethod for serum tocoferol. *Am. J. Chen Pathology.* 1966; 36 (1): 137–138.

18. Morozova OL, Mal»tseva LD, Makarova VD. VEGF asa biomarker for hypoxia in kidney injury of different origins. *Patogenez.* 2018; 16 (2): 62–69. doi: 10.25557/2310–0435.2018.0262–69 (In Russian)

19. Azliana AF, Zainul-Rashid MR, Chandramaya SF, Farouk WI, Nurwardah A, Wong YP, Tan GC. Vascular endothelial growth factor expression in placenta of hypertensive disorder in pregnancy. *Indian J Pathol Microbiol.* 2017; 60 (4): 515–520. doi: 10.4103/IJPM. IJPM_376_16

20. Makarov OV, Volkova EV, Lysyuk EYu, Kopylova YuV. Fetoplacental angiogenesis in pregnant women with placental insufficiency. *Akusherstvo, ginekologiya, reproduktsiya.* 2013; 7 (3): 13–19. (In Russian)

21. Zhao H, Narasimhan P, Kalish F, Wong RJ, Stevenson DK. Dysregulation of hypoxia-inducible factor-1α (Hif1α) expression in the Hmox1-deficient placenta. *Placenta.* 2020; 99: 108–116. doi: 10.1016/j. placenta. 2020.07.015

22. Levchenkova OS, Novikov VE. Inducers of the regulatory factor to hypoxia adaptation. *Rossiyskiy mediko-biologicheskikh vestnik im. akad. I. P. Pavlova.* 2014; 2: 135–145. (In Russian)

23. Mel»nik AA. Hypoxia-inducible factor for the treatment of anemia in chronic kidney disease. *Pochki.* 2018; 7 (4): 311–321. doi: 10.22141/2307-1257.7.4.2018.148522 (In Russian)

24. Bezhenar» VF, Pavlova NG, Bol»shakova MV, Pastushenkov VL, Karev VE. Expression of hypoxia-induced factor (HIF1α) in placentas with chronic placental insufficiency at the end of pregnancy. *Ural»skiy meditsinskiy zhurnal.* 2020; 5 (188): 141–145. doi: 10.25694/URMJ. 2020.05.29 (In Russian)

25. Ishutina NA, Andrievskaya IA, Dorofienko NN. Malon dialdehyde and tumor necrosis factor alpha at cytomegalovirus infection during pregnancy. *Byulleten» fiziologii i patologii dykhaniya.* 2015; 55: 78–81. (in Russian)

26. de Wit RH, Mujić-Delić A, van Senten JR, Fraile-Ramos A, Siderius M, Smit MJ. Human cytomegalovirus encoded chemokine receptor US28 activates the HIF-1α/PKM2 axis in glioblastoma cells. *Oncotarget.* 2016; 7 (42): 67966–67985.

doi: 10.18632/oncotarget. 11817

27. He C, Shan N, Xu P, Ge H, Yuan Y, Liu Y, et al. Hypoxia-induced Downregulation of SRC-3 Suppresses Trophoblastic Invasion and Migration Through Inhibition of the AKT/mTOR Pathway: Implications for the Pathogenesis of Preeclampsia. *Sci Rep*. 2019; 9 (1): 10349. doi: 10.1038/s41598-019-46699-3

28. Ishutina NA, Dorofienko NN. Lipid peroxidation in regnancy complicated by cytomegalovirus infection. *Byulleten» fiziologii i patologii dykhaniya*. 2014; 54: 56–59. (In Russian)

29. Kasimanickam RK, Kasimanickam VR, Haldorson GJ, Tibary A. Effect of tocopherol supplementation during last trimester of pregnancy on mRNA abundances of interleukins and angiogenesis in ovine placenta and uterus. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2012; 10: 4. doi: 10.1186/1477-7827-10-4

30. Kasimanickam RK, Kasimanickam VR, Rodriguez JS, Pelzer KD, Sponenberg PD, Thatcher CD. Tocopherol induced angiogenesis in placental vascular network in late pregnant ewes. *Reprod. Biol. Endocrinol*. 2010; 8: 86. doi.org/10.1186/1477-7827-8-86

31. Basak S, Das MK, Duttaroy AK. Fatty acid-induced angiogenesis in first trimester placental trophoblast cells: possible roles of cellular fatty acid-binding proteins. *Life Sci.* 2013; 93 (21): 755–762. doi: 10.1016/j. lfs. 2013.09.024

32. Rada CC, Murray G, England SK. The SK3 channel promotes placental vascularization by enhancing secretion of angiogenic factors. *American Journal of physiology, endocrinology and metabolism*. 2014; 307 (10): E935–943. doi: 10.1152/ajpendo. 00319.2014

33. Irwin DC, McCord JM, Nozik-Grayck E, Beckly G, Foreman B, Sullivan T, White M, T Crossno JJr, Bailey D, Flores SC, Majka S, Klemm D, van Patot MC. A potential role for reactive oxygen species and the HIF-1alpha-VEGF pathway in hypoxia-induced pulmonary vascular leak. *Free Radic Biol Med.* 2009; 47 (1): 55–61. doi: 10.1016/j. freeradbiomed. 2009.03.027

**Сведения об авторах**

***Ишутина Наталия Александровна*** – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при НЗЛ, Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания. Адрес: 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22; тел.: (4162) 772815, e-mail: ishutina-na@mail.ru. https://orcid.org/0000-0002-1024-1532; мобильный телефон: 89145549764

***Андриевская Ирина Анатольевна*** – доктор биологических наук, заведующая лаборатории механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при НЗЛ, Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания. Адрес: 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22; тел. (4162) 772815, e-mail: irina-andrievskaja@rambler.ru. https://orcid.org/0000-0003-0212-0201

***Приходько Николай Геннадьевич*** – аспирант лаборатории механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при НЗЛ, Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания. Адрес: 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22; тел.: (4162) 772815, e-mail: nikprih@mail.ru. https://orcid.org/0000-0002-8411-0543

**Information about the authors**

***Natalia A. Ishutina*** – ScD, PhD, Leading staff scientist of Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration. Address: 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. Tel.: (4162) 772815, e-mail: ishutina-na@mail.ru. https://orcid.org/0000-0002-1024-1532

***Irina A. Andrievskaya*** – DSc, PhD, head of laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration. Address: 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. Tel.: (4162) 772815, e-mail: irina-andrievskaja@rambler.ru. https://orcid.org/0000-0003-0212-0201

***Nikolay G. Prikhodko*** – postgraduate student of laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration. Address: 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. Tel.: (4162) 772815, e-mail: nikprih@mail.ru. https://orcid.org/0000-0002-8411-0543

# ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ
# INTERNAL DISEASES

## ОСТРОЕ ПОЧЕЧНОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ У БОЛЬНЫХ ПНЕВМОНИЯМИ НА ФОНЕ ГРИППА A/H1N1

**Малярчиков А.В.,**
**Шаповалов К.Г.,**
**Лукьянов С.А.,**
**Терешков П.П.,**
**Казанцева Л.С.**

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (672000, г. Чита, ул. Горького, 39А, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
**Малярчиков Андрей Викторович,**
e-mail: malyarchikov@bk.ru

### РЕЗЮМЕ

***Актуальность.*** *Критическое состояние любого генеза может сопровождаться развитием полиорганной недостаточности, одним из проявлений которой является острое почечное повреждение. Часто процесс носит субклинический характер и «классические» подходы к диагностике почечного повреждения по концентрации креатинина, уровню мочевины и оценке скорости клубочковой фильтрации, могут не в полной мере отражать степень нарушения почечной функции, при этом, острое почечное повреждение – известный предиктор высокой госпитальной летальности среди пациентов в критическом состоянии.*

***Цель работы.*** *Оценить функциональное состояние почек, определив сывороточную концентрацию маркеров почечного повреждения NGAL и Cystatin C у больных пневмониями при гриппе A/H1N1.*

***Материалы и методы.*** *Обследовано 85 больных пневмонией на фоне гриппа A/H1N1. Из них 30 пациентов с тяжелой пневмонией, 55 – с нетяжелой пневмонией. Группу контроля сформировали 15 здоровых доноров. Методом проточной цитофлуометрии на анализаторе Beckman Coulter (США), используя набор для мультиплексного анализа Human Immune Checkpoint Panel 1 фирмы Biolegend (США) определяли сывороточную концентрацию молекул NGAL и Cystatin C. Скорость клубочковой фильтрации рассчитывали по формуле CKD-EPI.*

***Результаты.*** *Установлено, что у больных тяжелой пневмонией на фоне гриппа A/H1N1 концентрация NGAL увеличивалась в 3,8 раза по сравнению с контрольной группой, концентрация Cystatin C увеличивалась в 1,4 раза, скорость клубочковой фильтрации не изменялась.*

***Заключение.*** *Своевременная диагностика субклинического почечного повреждения позволяет объективизировать тяжесть состояния, внести корректировки в терапию, что может способствовать увеличению выживаемости пациентов, находящихся в критическом состоянии.*

***Ключевые слова:*** *Грипп A/H1N1, ОПП, полиорганная недостаточность, NGAL, Cystatin C.*

**Для цитирования:** Малярчиков А. В., Шаповалов К. Г., Лукьянов С. А., Терешков П. П., Казанцева Л. С. Острое почечное повреждение у больных пневмониями на фоне гриппа A/H1N1. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6 (3): 53–59. doi: 10.29413/ABS.2021–6.3.5

Статья поступила: 20.04.2021
Статья принята: 08.07.2021
Статья опубликована: 13.08.2021

# ACUTE KIDNEY INJURY IN PATIENTS WITH PNEUMONIA WITH A/H1N1 INFLUENZA

**Malyarchikov A.V.,**
**Shapovalov K.G.,**
**Lukyanov S.A.,**
**Tereshkov P.P. ,**
**Kazantseva L.S.**

Chita State Medical Academy
(Gorkogo str. 39A, 672090, Chita,
Russian Federation)

Corresponding author:
**Andrey V. Malyarchikov,**
e-mail: malyarchikov@bk.ru

## ABSTRACT

***Background.*** *A critical condition of any genesis may be accompanied by the development of multiple organ failure, one of the manifestations of which is acute renal injury. Often, the process is subclinical in nature and the «classical» approaches to diagnose renal damage by creatinine concentration, urea level and assessment of glomerular filtration rate may not fully reflect the degree of impaired renal function, while acute kidney injury is a well-known predictor of high hospital mortality among critically ill patients.*

***Aims.*** *The purpose of this study was to assess functional state of the kidneys by determining the serum concentration of the markers of kidney injury NGAL and Cystatin C in patients with pneumonia associated with influenza A/H1N1.*

***Materials and methods.*** *85 patients with pneumonia associated with influenza A/H1N1 were examined, 30 patients with severe pneumonia, 55 with non-severe pneumonia. The control group was formed by 15 healthy donors. The serum concentration of NGAL and Cystatin C molecules was determined by flow cytometry on a Beckman Coulter analyzer (USA), using a Human Immune Checkpoint Panel 1 multiplex assay kit (Biolegend, USA). The glomerular filtration rate was calculated using the CKD-EPI formula.*

***Results.*** *It was found that in patients with severe pneumonia with the influenza A/H1N1, the concentration of NGAL increased 3.8 times compared with the control group, the concentration of Cystatin C increased 1.4 times, the glomerular filtration rate did not change.*

***Conclusion.*** *Timely diagnosis of subclinical kidney injury makes it possible to objectify the severity of the condition, make adjustments to therapy, which can help to an increase in the survival rate of critically ill patients.*

***Key words:*** *Influenza A/H1N1, AKI, multiple organ failure, NGAL, Cystatin C.*

**For citation:** Malyarchikov A.V., Shapovalov K.G., Lukyanov S.A., Tereshkov P.P., Kazantseva L.S. Acute kidney injury in patients with pneumonia with A/H1N1 influenza. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6 (3): 53–59. doi: 10.29413/ABS. 2021–6.3.5

Received: 20.04.2021
Accepted: 08.07.2021
Published: 13.08.2021

## ВВЕДЕНИЕ

Современная медицина критических состояний достигла высокого уровня, прежде всего, благодаря изменению подходов к интенсивной терапии. Внедрение новых методик, валидированных алгоритмов, а также, использование современного оборудования на всех этапах оказания медицинской помощи, позволяет эффективно, на качественно новом уровне, осуществлять интенсивную терапию всем категориям пациентов. Часто, критическое состояние сопровождается развитием полиорганной недостаточности (ПОН), одним из проявлений которой является острое почечное повреждение [1, 2, 5]. Кроме того, острое почечное повреждение – известный предиктор высокой госпитальной летальности [3, 5], в том числе при пневмонии, ассоциированной с гриппом A/H1N1 [6, 7]. «Классический» подход к диагностике почечной недостаточности по уровню креатинина и скорости клубочковой фильтрации, как и сам термин «острая почечная недостаточность», не в полной мере отражают суть процесса почечного повреждения, ввиду того, что гибель нефронов – это основа почечного повреждения, однако, не всегда приводящая к почечной недостаточности. При этом уровень креатинина позволяет диагностировать почечное повреждение при значительных его объемах, не всегда верно свидетельствуя о снижении фильтрационной функции почек, особенно, на ранней стадии почечного повреждения [5, 8]. В связи с этим, для диагностики раннего острого почечного повреждения в качестве специфических маркеров, в настоящее время перспективно определение содержания белков NGAL и Cystatin C [3, 5]. NGAL (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin) – липокалин, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой или липокалин – 2. В результате острого почечного повреждения концентрация NGAL возрастает в моче и в плазме [8]. При этом на молекулярном уровне происходит связывание участка промоторной области, регулирующей экспрессию гена NGAL с ядерным транскрипционным фактором NF-κB, что стимулирует транскрипцию гена NGAL, увеличивая его синтез, тем самым, оказывая протективное действие на поврежденные почечные клетки, способствуя их дальнейшей пролиферации [3, 8, 9].

Cystatin C – белок с молекулярной массой 13,4 кДа, является ингибитором цистеиновых протеаз, синтезируется всеми ядросодержащими клетками. Обладая низкой молекулярной массой, Cystatin C свободно фильтруется почками, после этого обратно всасывается, попадая в мочу в норме лишь в следовых количествах [4, 8]. В отличие от креатинина, Cystatin C не подвержен канальцевой секреции и его уровень в сыворотке обратно пропорционален скорости гломерулярной фильтрации в почках – при снижении функции почек отмечается возрастание его уровня в крови [8, 9, 10].

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить функциональное состояние почек, определив сывороточную концентрацию маркеров почечного повреждения NGAL и Cystatin C у больных пневмониями на фоне гриппа A/H1N1.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 85 больных пневмонией на фоне гриппа A/H1N1. Из них 30 пациентов с тяжелой пневмонией, 55 – с нетяжелой пневмонией. Пациенты находились на стационарном лечении в период подъема заболеваемости гриппом A/H1N1 в начале 2019 года. Диагноз грипп A/H1N1 подтверждался положительным результатом ПЦР-анализа. Для оценки тяжести пневмоний использовали Федеральные клинические рекомендации МЗ РФ «Внебольничная пневмония у взрослых», 2019 г. и критерии IDSA/ATS (при наличии одного «большого» или трех «малых» критериев пневмония расценивалась как «тяжелая»). Все пациенты с тяжелой пневмонией находились на лечении в ОРИТ. Для оценки органной дисфункции использовали шкалу SOFA. У 5 пациентов с тяжелой пневмонией (16,6%), согласно общепринятым критериям Sepsis-3, был верифицирован сепсис. Почечное повреждение диагностировали в соответствии с критериями Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Забор материала для исследования выполняли на 3-и сутки от момента госпитализации в стационар. Методом проточной цитофлуометрии на анализаторе Beckman Coulter (США), используя набор для мультиплексного анализа LEGENDplex™ Human Vascular Inflammation Panel 1 фирмы Biolegend (США), определяли сывороточную концентрацию молекул NGAL и Cystatin C. Скорость клубочковой фильтрации рассчитывали по формуле CKD-EPI. Возраст пациентов составил 48±15 лет. Мужчины составляли 47,8%, а женщины – 52,2%. Критериями исключения являлись: нестабильная гемодинамика, индекс массы тела >30, сахарный диабет, хронические заболевания почек, онкопатология. Группу контроля сформировали 15 здоровых доноров, сходных по половым и возрастным характеристикам. Исследование организовано в соответствии с этическими принципами, предъявляемыми Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki 1964 г. с поправками 2011 г.) и одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России. Статистический анализ проводили с помощью пакета программ Microsoft Excel и Statistica 10. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Me (Q1; Q3)). Оценка нормальности распределения данных осуществлялась с помощью критерия Шапиро – Уилка. Для оценки статистической значимости различий между исследуемыми группами использовали критерий Краскела – Уоллиса, а также критерий Манна – Уитни, при попарном сравнении групп, с применением поправки Бонферрони при оценке значения p.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

При расчете и анализе скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле CKD-EPI установлено, что у больных тяжелой и нетяжелой пневмонией на фоне гриппа A/H1N1 скорость клубочковой фильтрации не отличалась от СКФ контрольной группы (табл. 1).

**ТАБЛИЦА 1**

**СКОРОСТЬ КЛУБОЧКОВОЙ ФИЛЬТРАЦИИ У БОЛЬНЫХ ПНЕВМОНИЯМИ ПРИ ГРИППЕ A/H1N1 (ME (Q1; Q3)).**

**TABLE 1**

**GLOMERULAR FILTRATION RATE IN PATIENTS WITH PNEUMONIA ASSOCIATED WITH INFLUENZA A/H1N1 (ME (Q1; Q3)).**

| Показатель | Контроль (n-15) | Пациенты с нетяжелой пневмонией (n-55) | Пациенты с тяжелой пневмонией (n-30) |
|---|---|---|---|
| СКФ (CKD-EPI) мл/мин/1.73 м$^2$ | 104,88 (95,21;117,75) | 99,89 (98,24; 110,32) p=0,140 | 97,45 (90,39; 100,33) p=0,076 $p_1$=0,504 |

Примечание:

p – статистическая значимость различий относительно здоровых

$p_1$ – статистическая значимость различий между группами пациентов с тяжелой и нетяжелой пневмонией

При анализе уровня белка NGAL в крови установлено, что у больных нетяжелой пневмонией на фоне гриппа A/H1N1 концентрация NGAL увеличивалась в 4,1 [1,6; 7,1] раза (p<0,001) по сравнению с контрольной группой (табл. 2). Также установлено, что у больных тяжелой пневмонией на фоне гриппа A/H1N1 концентрация NGAL увеличивалась в 3,8 [1,7; 7,1] раза (p<0,001) по сравнению с контрольной группой (табл. 2). При этом не выявлено статистически значимых различий данного показателя у больных тяжелой и нетяжелой пневмонией на фоне гриппа A/H1N1 (p=0,924) (табл. 2).

**ТАБЛИЦА 2**

**КОНЦЕНТРАЦИЯ NGAL У БОЛЬНЫХ ПНЕВМОНИЯМИ ПРИ ГРИППЕ A/H1N1 (ME (Q1; Q3)).**

**TABLE 2**

**NGAL CONCENTRATION IN PATIENTS WITH PNEUMONIA ASSOCIATED WITH INFLUENZA A/H1N1 (ME (Q1; Q3)).**

| Показатель | Контроль (n-15) | Пациенты с нетяжелой пневмонией (n-55) | Пациенты с тяжелой пневмонией (n-30) |
|---|---|---|---|
| NGAL нг/мл | 65 (51,5; 89) | 268 (144,5; 370,25) p<0,001 | 247 (156; 367) p<0,001 $p_1$=0,924 |

Примечание:

p – статистическая значимость различий относительно здоровых

$p_1$ – статистическая значимость различий между группами пациентов с тяжелой и нетяжелой пневмонией

При исследовании уровня Cystatin C в крови выявлено, что у больных нетяжелой пневмонией на фоне гриппа A/H1N1 его концентрация увеличивалась в 1,4 [0,94; 2,4] раза (p<0,001) по сравнению со здоровыми (табл. 3). Кроме того, установлено, что у больных тяжелой пневмонией на фоне гриппа A/H1N1 концентрация Cystatin C также увеличивалась в 1,4 [0,78; 2,83] раза (p<0,001) по сравнению с контрольной группой (табл. 3). При этом не выявлено статистически значимых различий данного показателя у больных тяжелой и нетяжелой пневмонией на фоне гриппа A/H1N1 (p=0,911) (табл. 3).

**ТАБЛИЦА 3**

**КОНЦЕНТРАЦИЯ CYSTATIN C У БОЛЬНЫХ ПНЕВМОНИЯМИ ПРИ ГРИППЕ A/H1N1 (ME (Q1; Q3))**

**TABLE 3**

**CYSTATIN C CONCENTRATION IN PATIENTS WITH PNEUMONIA ASSOCIATED WITH INFLUENZA A/H1N1 (ME (Q1; Q3))**

| Показатель | Контроль (n-15) | Пациенты с нетяжелой пневмонией (n-55) | Пациенты с тяжелой пневмонией (n-30) |
|---|---|---|---|
| Cystatin C нг/мл (186,5; 267) | 223 | 325 (252,5; 454,25) p<0,001 | 332,5 (209,25; 528) p<0,001 $p_1$=0,911 |

Примечание:

p – статистическая значимость различий относительно здоровых

$p_1$ – статистическая значимость различий между группами пациентов с тяжелой и нетяжелой пневмонией

## ОБСУЖДЕНИЕ

За последние десятилетия изменился взгляд специалистов как на проблему полиорганной недостаточности у критических больных в целом, так и на проблему острого почечного повреждения, в частности [2, 5]. Сегодня стало очевидно, что почечное повреждение имеет место быть не только в тот момент времени, когда мы наблюдаем повышение уровня креатинина и снижение скорости клубочковой фильтрации, а несколько раньше, и имеющиеся маркёры позволяют диагностировать субклинические формы почечного повреждения [5, 10, 11]. Мы наблюдали статистически значимое увеличение концентрации белков Cystatin C и NGAL у больных пневмонией на фоне гриппа A/H1N1 на фоне нормальной скорости клубочковой фильтрации, что является маркером субклинического почечного повреждения, при этом, развитие почечной недостаточности может и не наступать, поскольку для этого необходима гибель, приблизительно, половины нефронов [2, 5, 11]. Кроме того, мобилизационные возможности почек способны свести к минимуму клиническое проявление почечного повреждения. В связи с этим, снижение скорости клубочковой фильтрации и увеличение концентрации креатинина становится значимым, когда процесс почечного повреждения носит выраженный характер [5, 8, 10]. На наш взгляд, причина субклинического острого почечного повреждения у этих пациентов кроется в почечной гипоперфузии на фоне системного воспалительного ответа и сепсиса. Аналогичная клиническая картина наблюдается и при других респираторных вирусных инфекциях, так, например, частота развития ОПП у пациентов с COVID-19 по данным исследователей составляет 30% и значимо влияет на тяжесть течения заболевания [13, 14, 15].

Кроме того, известно, что имеющееся острое почечное повреждение вносит существенный вклад в госпитальную летальность у пациентов, находящихся в критическом состоянии [2, 3]. Более того, тот факт, что респираторные вирусы могут поражать как альвеолоциты, так и эндотелиоциты, тоже привносит свой вклад в развитие органной дисфункции у этой категории пациентов [13]. Согласно опубликованным данным, грипп A/H1N1 может непосредственно приводить к развитию острого почечного повреждения [16, 17], однако, ряд исследователей полагают, что именно сочетание гипоперфузии, почечной вазоконстрикции и рабдомиолиза, в контексте синдрома системного воспалительного ответа, является многофакторным механизмом данного явления [18, 19]. На наш взгляд, несмотря на то, что у пациентов с тяжелой пневмонией на фоне гриппа A/H1N1 тяжесть состояния, чаще всего, обусловлена развитием дыхательной недостаточности, имеющееся субклиническое почечное повреждение способствует более тяжелому клиническому течению заболевания и является отражением развивающейся органной дисфункции. При этом, на фоне протезирования дыхания, острое почечное повреждение может выступать одним из основных компонентов развивающейся полиорганной недостаточности у критических пациентов, способствуя ухудшению состояния и увеличению летальности [5, 10]. Стоит отметить, что общепринятые подходы к диагностике почечного повреждения, основанные на определении скорости клубочковой фильтрации и уровню азотистых шлаков у пациентов, находящихся в критическом состоянии, не всегда в полной мере отражают реальную степень почечного повреждения [5]. Так, потеря мышечной массы и проводимая инфузионная терапия могут существенно искажать лабораторные значения концентрации креатинина [2, 5]. При этом своевременная диагностика субклинического почечного повреждения позволяет объективизировать тяжесть состояния пациентов и внести корректировки в терапию в попытке нивелировать развивающееся почечное повреждение, а также стратифицировать риски, что может способствовать увеличению выживаемости пациентов, находящихся в критическом состоянии. Кроме того, это позволяет уменьшать риск последующей ассоциации почечной дисфункции со смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний и перехода процесса в хроническую болезнь почек [2, 5].

## ВЫВОДЫ

У больных тяжелой пневмонией на фоне гриппа A/H1N1 концентрация NGAL увеличивалась в 3,8 раза, концентрация Cystatin C – в 1,4 раза, относительно здоровых, при этом скорость клубочковой фильтрации не изменялась. Имеющееся субклиническое почечное повреждение у больных пневмонией на фоне гриппа A/H1N1, наряду с дыхательной недостаточностью, является важным патогенетическим фактором развивающейся полиорганной недостаточности, внося существенный вклад в тяжесть течения и исход заболевания.

**Источник финансирования.**

Исследование выполнено при финансовом обеспечении ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России.

**Конфликт интересов**

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Строков А.Г., Поз Я.Л., Попцов В.Н., Шевченко А.О., Шмерко Н.П. Цистатин С в диагностике острого повреждения почек после трансплантации сердца. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2017;19 (1):17–21. doi.org/10.15825/1995-1191-2017-1-17-21

2. Соколов Д.В., Полушин Ю.С. Острое почечное повреждение в периоперационном периоде. *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2018; 15 (1): 46–54. doi: 10.21292/2078-5658-2018-15-1-46-54

3. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Кисина А.А., Румянцев А.Ш., Каюков И.Г. Национальные рекомендации. Острое повреждение почек: основные принципы диагностики, профилактики и терапии. Часть I. *Нефрология.* 2016;20 (1): 79–100

4. Аниконова Л.И., Радченко В.Г., Ряснянский В.Ю., Болдуева С.А., Гайковая Л.Б., Клюсова С.Н., Вавилова Т.В. Цистатин с как ранний биомаркер контраст-индуцированного острого почечного повреждения. *Нефрология.* 2012;16 (2):84–89. https://doi.org/10.24884/1561-6274-2012-16-2-84-89

5. Полушин Ю.С., Соколов Д.В. Нарушение почечной функции у пациентов в критическом состоянии. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2018; 15 (5): 54–64. doi: 10.21292/2078-5658-2018-15-5-54-64

6. Indhumathi E, Krishna Makkena V, Mamidi V, Jayaprakash V, Jayakumar M. Influenza A (H1N1) Virus Infection Associated Acute Kidney Injury – A Study from a Tertiary Care Center in South India. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2020 Jul-Aug; 31 (4):759–766. doi: 10.4103/1319–2442.292309. PMID: 32801236

7. Casas-Aparicio GA, León-Rodríguez I, Hernández-Zenteno RJ, Castillejos-López M, Alvarado-de la Barrera C, Ormsby CE, Reyes-Terán G. Aggressive fluid accumulation is associated with acute kidney injury and mortality in a cohort of patients with severe pneumonia caused by influenza A H1N1 virus. PLoS One. 2018 Feb 15;13 (2):e0192592. doi: 10.1371/journal. pone. 0192592. PMID: 29447205; PMCID: PMC5813941

8. Ивкин А.А., Корнелюк Р.А., Шукевич Д.Л. Нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин как маркер острого почечного повреждения у детей после кардиохирургических операций. Сердечно-сосудистые заболевания. *Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН*. 2019; 20 (1): 26–32. doi: 10.24022/1810-0694-2019-20-1-26-32

9. Вельков В.В. Цистатин С и NGAL – маркеры преклинической ренальной дисфункции и субклинического острого повреждения почек. Лабораторная служба. 2015;4 (2): 38–43. doi.org/10.17116/labs20154238–43

10. Батюшин М.М., Руденко Л.И., Кастанаян А.А., Воробьев Б.И. Острое почечное повреждение: современный взгляд на проблему. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (7): 43–48. doi: 10.26442/2075-1753_2016.7.43-48

11. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Kidney Int. 2012; 2 (1):138. doi:10.1038/kisup. 2012.1

12. Makris K, Spanou L. Acute Kidney Injury: Definition, Pathophysiology and Clinical Phenotypes. *Clin Biochem Rev*. 2016;37 (2): 85–98

13. Ng JJ, Luo Y, Phua K, Choong AMTL. Acute kidney injury in hospitalized patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *J Infect*. 2020; 81 (4): 647–679. doi:10.1016/j. jinf. 2020.05.009

14. Palevsky PM. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Issues related to kidney disease and hypertension. Oct 02, 2020. Доступнона:https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-issues-related-to-kidney-disease-and-hypertension#H3752979725 [Дата доступа: 10.04.2021]

15. Robbins-Juarez SY. Outcomes for Patients with COVID-19 and Acute Kidney Injury: *A Systematic Review and Meta-Analysis. Kidney Int Rep.* 2020;5 (8):1149. doi: 10.1016/j. ekir. 2020.06.013

16. Pettilä V, Webb SA, Bailey M, Howe B, Seppelt IM, Bellomo R. Acute kidney injury in patients with influenza A (H1N1) 2009. Intensive Care Med. 2011 May;37 (5):763–7. doi: 10.1007/s00134-011-2166-8. Epub 2011 Mar 11. PMID: 21394631

17. Sevignani G, Soares MF, Marques GL, Ehrenfried de Freitas AK, Gentili A, Chula DC, et al. Insuficiência renal aguda em pacientes infectados pelo H1N1: correlação clínico-histológica em uma série de casos. *Brazilian Journal of Nephrology.* 2013; 35 (3): 185–190. doi.org/10.5935/0101–2800.20130030

18. Sood MM, Rigatto C, Zarychanski R, Komenda P, Sood AR, Bueti J, et al. Acute kidney injury in critically ill patients infected with 2009 pandemic influenza A (H1N1): report from a Canadian Province. *Am J Kidney Dis.* 2010; 55:848-55. doi: 10.1053/j. ajkd. 2010.01.011

19. Carmona F, Carlotti AP, Ramalho LN, Costa RS, Ramalho FS. Evidence of Renal Infection in Fatal Cases of 2009 Pandemic Influenza A (H1N1). *Am J Clin Pathol*. 2011;136 (3): 416–23. doi: 10.1309/AJCP1Y6LLHWSKYHW

## REFERENCES

1. Strokov AG, Poz YaL, Poptsov VN, Shevchenko AO, Shmerko NP. Cystatin C in the diagnosis of acute kidney injury after heart transplantation. *Bulletin of transplantology and artificial organs.* 2017; 19 (1): 17–21. doi.org/10.15825/1995-1191-2017-1-17-21 (In Russ.)

2. Sokolov DV, Polushin YuS. Acute renal injury in the perioperative period. *Messenger of ANESTHESIOLOGY AND RESUSCITATION*. 2018; 15 (1): 46–54. doi: 10.21292/2078-5658-2018-15-1-46-54 (In Russ.)

3. Smirnov AV, Dobronravov VA, Kisina AA, Rumyantsev ASh, Kayukov IG. National guidelines. Acute kidney injury: basic principles of diagnosis, prevention and therapy. Part I. *Nephrology*. 2016; 20 (1): 79–100 (In Russ.)

4. Anikonova LI, Radchenko VG, Ryasnyansky VYu, Boldueva SA, Gaykovaya LB, Klusova SN, Vavilova TV. Cystatin c as early biomarker for contract induced acyte kidney injuri. *Nephrology (Saint-Petersburg).* 2012; 16 (2):84–89. (In Russ.) doi.org/10.24884/1561-6274-2012-16-2-84-89

5. Polushin YuS, Sokolov DV Renal dysfunction in critically ill patients. *Messenger of ANESTHESIOLOGY AND RESUSCITATION.* 2018; 15 (5): 54–64. doi: 10.21292/2078-5658-2018-15-5-54-64 (In Russ.)

6. Indhumathi E, Krishna Makkena V, Mamidi V, Jayaprakash V, Jayakumar M. Influenza A (H1N1) Virus Infection Associated Acute Kidney Injury – A Study from a Tertiary Care Center in South India. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2020; 31 (4): 759–766. doi: 10.4103/1319-2442.292309

7. Casas-Aparicio GA, León-Rodríguez I, Hernández-Zenteno RJ, Castillejos-López M, Alvarado-de la Barrera C, Ormsby CE, Reyes-Terán G. Aggressive fluid accumulation is associated with acute kidney injury and mortality in a cohort of patients with severe pneumonia caused by influenza A H1N1 virus. *PLoS One.* 2018; 13 (2):e0192592. doi: 10.1371/journal. pone. 0192592

8. Ivkin AA, Kornelyuk RA, Shukevich DL. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of acute kidney injury in children after cardiac surgery. Cardiovascular diseases. *Byulleten' NTSSSKH im. A.N. Bakuleva RAMN*. 2019; 20 (1): 26–32. doi: 10.24022/1810-0694-2019-20-1-26-32 (In Russ.)

9. Vel'kov VV. Cystatin C and NGAL – markers of preclinical renal dysfunction and subclinical acute kidney injury. *Laboratory service*. 2015; 4 (2): 38–43. doi.org/10.17116/labs20154238-43 (In Russ.)

10. Batyushin MM, Rudenko LI, Kastanayan AA, Vorobiev BI. Acute kidney injury: a modern perspective on the problem. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (7): 43–48. doi: 10.26442/2075-1753_2016.7.43-48 (In Russ.)

11. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int.* 2012; 2 (1):138. doi:10.1038/kisup. 2012.1

12. Makris K, Spanou L. Acute Kidney Injury: Definition, Pathophysiology and Clinical Phenotypes. *Clin Biochem Rev.* 2016; 37 (2):85–98

13. Ng JJ, Luo Y, Phua K, Choong AMTL. Acute kidney injury in hospitalized patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *J Infect.* 2020; 81 (4): 647–679. doi:10.1016/j. jinf. 2020.05.009

14. Palevsky PM et al Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Issues related to kidney disease and hypertension. UpToDate. Oct 02, 2020. Available at: https://www. uptodate. com / contents / coronavirus-disease-2019-covid-19-issues-related-to-kidney-disease-and-hypertension#H3752979725 [Date of access:10.04.21]

15. Robbins-Juarez SY. Outcomes for Patients With COVID-19 and Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Kidney Int Rep.* 2020; 5 (8):1149. doi: 10.1016/j. ekir. 2020.06.013

16. Pettilä V, Webb SA, Bailey M, Howe B, Seppelt IM, Bellomo R. Acute kidney injury in patients with influenza A (H1N1) 2009. *Intensive Care Med.* 2011; 37 (5): 763–7. doi: 10.1007/s00134-011-2166-8

17. Sevignani G, Soares MF, Marques GL, Ehrenfried de Freitas AK, Gentili A, Chula DC, et al. Insuficiência renal aguda em pacientes infectados pelo H1N1: correlação clínico-histológica em uma série de casos. *Brazilian Journal of Nephrology.* 2013; 35 (3): 185–190. doi.org/10.5935/0101–2800.20130030

18. Sood MM, Rigatto C, Zarychanski R, Komenda P, Sood AR, Bueti J, et al. Acute kidney injury in critically ill patients infected with 2009 pandemic influenza A (H1N1): report from a Canadian Province. *Am J Kidney Dis.* 2010; 55:848–55. doi: 10.1053/j. ajkd. 2010.01.011

19. Carmona F, Carlotti AP, Ramalho LN, Costa RS, Ramalho FS. Evidence of Renal Infection in Fatal Cases of 2009 Pandemic Influenza A (H1N1). *Am J Clin Pathol.* 2011;136:416–23. doi: 10.1309/AJCP1Y6LLHWSKYHW.

**Сведения об авторах**

***Малярчиков Андрей Викторович*** – к.м.н., заведующий кафедрой симуляционно-тренингового обучения ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России; e-mail: malyarchikov@bk. ru. https://orcid.org/0000-0003-0559-797X

***Шаповалов Константин Геннадьевич –*** д.м.н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России; e-mail: shkg26@mail. ru. https://orcid.org/0000-0002-3485-5176

***Лукьянов Сергей Анатольевич*** – к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России; e-mail: lukyanov-sergei@mail. ru. https://orcid.org/0000-0001-7997-9116

***Терешков Павел Петрович*** – к.м.н., старший научный сотрудник НИИ медицинской экологии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России; e-mail: tpp69156@mail. ru. http://orcid.org/0000-0002-8601-3499

***Казанцева Людмила Сергеевна –*** соискатель кафедры анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России; e-mail: mila-kazantseva93@mail. ru. https://orcid. org/0000-0002-9816-9714

**Information about the authors**

***Andrey V. Malyarchikov*** – Cand. Sc. (Med), Head of Simulation Training Department, Chita State Medical Academy; e-mail: malyarchikov@bk.ru. https://orcid.org/0000-0003-0559-797X

***Konstantin G. Shapovalov –*** Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care, Chita State Medical Academy; e-mail: shkg26@mail.ru. https://orcid.org/0000-0002-3485-5176

***Sergey A. Lukyanov*** – Cand. Sc. (Med), Associate Professor of the Department of Propedeutics of Internal Diseases, Chita State Medical Academy; e-mail: lukyanov-sergei@mail.ru. https://orcid. org/0000-0001-7997-9116

***Pavel P. Tereshkov*** – Cand. Sc. (Med), Senior Researcher, Research Institute of Medical Ecology, Chita State Medical Academy; e-mail: tpp69156@mail.ru. http://orcid.org/0000-0002-8601-3499

***Lyudmila S. Kazantseva*** – Applicant for the Department of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care, Chita State Medical Academy, e-mail: mila-kazantseva93@mail.ru. https://orcid.org/0000-0002-9816-9714

**Вклад авторов в написание статьи**:

Малярчиков А. В. – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста

Шаповалов К. Г. – концепция и дизайн исследования, статистическая обработка данных, написание текста

Лукьянов С. А. – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала.

Терешков П. П. – лабораторная часть

Казанцева Л. С. – сбор и обработка материала

# ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ
# INFECTIOUS DISEASES

## ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СИНТЕТИЧЕСКИХ СЕЛЕНОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО И ИММУННОГО СТАТУСА ПРИ ВАКЦИНАЛЬНЫХ ПРОЦЕССАХ, ВЫЗВАННЫХ ЖИВЫМИ АТТЕНУИРОВАННЫМИ ВАКЦИНАМИ ПРОТИВ ОСОБО ОПАСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

**Юрьева О.В.,**
**Дубровина В.И.,**
**Пятидесятникова А.Б.**

ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора, Иркутск, Российская Федерация
(664047, Иркутская область, г. Иркутск, ул. Трилиссера, 78, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
**Юрьева Ольга Викторовна**,
e-mail: olga.yur1963@gmail.com

### РЕЗЮМЕ

*В настоящей обзорной статье проведен анализ сведений, посвященных роли селена в регуляции метаболического и иммунного статуса макроорганизма. Рассмотрены данные об эндогенных функциональных селенсодержащих молекулах, к которым относятся селеноцистеин, селенометионин, а также селенопротеины. Представлены данные о патологиях, связанных с дефицитом этого микроэлемента, его иммунотропных свойствах и адъювантных эффектах. Показана роль селенопротеинов в регуляции окислительно-восстановительных процессов. Проанализированы данные об иммунотропной активности соединений, содержащих селен и перспективах их использования в качестве адъювантов. Последний раздел посвящен анализу литературных данных о биологических свойствах синтетических соединений селена, обладающих активностью, имитирующей каталитическую активность селенопротеинов. Проведенный в настоящей работе анализ сведений о функциональной активности селенопротеинов свидетельствует об их ключевой роли в регуляции метаболических и иммунных процессов, а также в поддержании гомеостаза. Представленные в обзоре сведения о биологической активности и механизмах действия новых синтетических малотоксичных органических соединений селена могут послужить основой для разработки неспецифических средств метаболической и иммунной коррекции вакцинальных процессов, вызванных как живыми аттенуированными вакцинами, так и искусственно созданными.*

***Ключевые слова:*** *синтетические селенорганические соединения; миметики селенопротеинов; коррекция метаболического и иммунного статуса.*

**Для цитирования:** Юрьева О.В., Дубровина В.И., Пятидесятникова А.Б. Перспективы использования синтетических селенорганических соединений для коррекции метаболического и иммунного статуса при вакцинальных процессах, вызванных живыми аттенуированными вакцинами против особо опасных инфекций. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6 (3): 60–69. doi: 10.29413/ABS. 2021–6.3.6

Статья поступила: 07.04.2021
Статья принята: 27.05.2021
Статья опубликована: 13.08.2021

# PROSPECTS FOR THE USE OF SYNTHETIC ORGANOSELENIUM COMPOUNDS FOR THE CORRECTION OF METABOLIC AND IMMUNE STATUS DURING VACCINATION WITH LIVE ATTENUATED VACCINES AGAINST ESPECIALLY DANGEROUS INFECTIONS

**Yurieva O.V.,**
**Dubrovina V.I.,**
**Pyatidesyatnikova A.B.**

Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rospotrebnadzor, Irkutsk, the Russian Federation (Trilissera st, 78, 664047, Irkutsk region, Irkutsk, Russian Federation)

Corresponding author:
**Olga V. Yurieva,**
e-mail: olga.yur1963@gmail.com

## ABSTRACT

*This review article analyzes the data on the role of selenium in the regulation of the metabolic and immune status of a macroorganism. The data on endogenous functional selenium-containing molecules, which include selenocysteine, selenomethionine, and selenoproteins, are considered. The data on the pathologies associated with the deficiency of this microelement, its immunotropic properties and adjuvant effects are presented. The role of selenoproteins in the regulation of redox processes has been shown. The data on the immunotropic activity of compounds containing selenium and the prospects for their use as adjuvants are analyzed. The last section is devoted to the analysis of literature data on the biological properties of synthetic selenium compounds with an activity that mimics the catalytic activity of selenoproteins. The analysis of the data on the functional activity of selenoproteins carried out in this work indicates their key role in the regulation of metabolic and immune processes, as well as in maintaining homeostasis. The information presented in this review on the biological activity and mechanisms of action of new synthetic low-toxic organic compounds of selenium can serve as a basis for the development of nonspecific means of metabolic and immune correction of vaccinal processes caused by both live attenuated vaccines and artificially created ones.*

***Key words:*** *synthetic organoselenium compounds; selenoprotein mimetics; correction of metabolic and immune status.*

**For citation:** Yurieva O.V., Dubrovina V.I., Pyatidesyatnikova A.B. Prospects for the use of synthetic organoselenium compounds for the correction of metabolic and immune status during vaccination with live attenuated vaccines against especially dangerous infections. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(3): 60-69 . doi: 10.29413/ABS.2021-6.3.6

Received: 07.04.2021
Accepted: 27.05.2021
Published: 13.08.2021

Эффективность специфической профилактики инфекционных заболеваний, в том числе особо опасных, в значительной степени зависит от эффективности и безопасности вакцин. Поиски неспецифических факторов для оптимизации иммуногенеза при вакцинации проводились на протяжении всей истории вакцинопрофилактики. Для повышения эффективности специфической иммунопрофилактики в качестве адъювантов (лат. *adjuvants* – помогающий) использовали различные субстанции и соединения как природного, так и синтетического происхождения. Практически все сертифицированные вакцины против особо опасных инфекций представляют собой аттенуированные штаммы патогенов, обладающие остаточной вирулентностью. Исследования в области совершенствования вакцинопрофилактики длительное время были связаны с поиском отдельных иммуногенных субстанций и молекулярных структур микробного происхождения, не вызывающих побочные реакции. Многие иммунобиологические препараты, содержащие антигены конструировали по принципу корпускул, имитирующих размер и морфологию возбудителя, пригодную для захвата макрофагами. Целью работы по созданию таких препаратов также явилось возможность иммобилизации молекул антигенов и их адресной доставки. Как показали исследования, эффективность иммунных реакций при вакцинации может быть повышена не только за счет иммобилизации антигенов. Кроме того, полученные в результате исследований искусственные иммунобиологические препараты для специфической профилактики особо опасных инфекций по своей эффективности уступали живым вакцинам. В связи с этим, появился интерес к поиску новых методов оптимизации вакцинального процесса, вызванного живыми вакцинами. По мере накопления сведений о механизмах иммуногенеза и влиянии неспецифических факторов на вакцинальный процесс, появилось понятие «иммунологические адъюванты». Эти вещества представляют собой иммунотропные субстанции или соединения природного или синтетического происхождения. Привнесение в вакцинальный процесс дополнительных факторов, способных влиять на иммуногенез, позволит уменьшить дозу живой вакцины, и, таким образом, снизить ее реактогенность [1]

Одним из ключевых факторов, ассоциированных с реактогенностью живых вакцин, является накопление активных форм кислорода (АФК). Повышение уровня АФК может привести к активации перекисного окисления липидов (ПОЛ) и развитию аллергических и воспалительных реакций. В случае осложнения вакцинального процесса, антиоксидантная система макроорганизма не справляется с накопившимися АФК и развивается интоксикация, которая может привести к формированию иммунодефицитных состояний [2]. Среди соединений, способных повышать антиоксидантный и противовоспалительный потенциал организма, особое место занимают селенорганические соединения [3, 4].

Антиоксидантная и противовоспалительная активность селена (Se) хорошо изучена. Вместе с тем, последние исследования показали, что некоторые селенорганические соединения обладают иммунотропными свойствами [5].

Цель настоящей работы – анализ литературных данных об иммунотропной активности селенорганических соединений с целью оценки перспективы их использования в качестве адъювантов при вакцинации против особо опасных инфекций.

## ПАТОЛОГИИ, СВЯЗАННЫЕ С ДЕФИЦИТОМ ДИЕТИЧЕСКОГО СЕЛЕНА

Известно, что многие патологии, в том числе инфекционные, связанны с воспалительным процессом, который в свою очередь опосредован образованием избыточной концентрации АФК. Хорошо изучено корригирующее действие препаратов Se на воспалительный процесс. Установлено, что дефицит Se и подавление экспрессии селенопротеинов является причиной повышения уровня воспалительных цитокинов во многих тканях. Показан гепатопротекторный эффект дрожжей, обогащенных селеном на хроническое повреждение печени у крыс, вызванное тетрахлоридом углерода [6]. Препарат Se модулировал воспалительный процесс у пациентов с респираторным дистресс-синдромом путем восстановления антиоксидантного потенциала легких, компенсируя воспалительные реакции через интерлейкин (IL) – 1β, уровни IL-6 и значительно улучшили дыхательную механику [7].

Таким образом, Se участвует в большинстве физиологических и биохимических процессов в клетке, поэтому очевидно, что он обладает большим потенциалом для воздействия на иммунную систему. Адекватные уровни Se необходимы для активности практически всех компонентов иммунной системы.

## ИММУНОТРОПНЫЕ СВОЙСТВА И АДЪЮВАНТНЫЕ ЭФФЕКТЫ SE

К настоящему времени накоплено достаточно данных, свидетельствующих о том, что изменения в статусе Se могут влиять не только на воспалительные, но и на иммунные реакции. Препараты Se стимулируют многие компоненты иммунной системы, включая пролиферацию Т-клеток, активность натуральных киллеров (NK), функции врожденных иммунных клеток, например, активацию макрофагов, экспрессию рецепторов интерлейкина. Препараты Se влияют на сдвиг баланса Т-хелперов 1/Т-хелперов 2 (Th1/Th2) в сторону Th1. Показано, что при адекватном уровне, Se может способствовать пролиферации и дифференцировке наивных CD4-позитивных Т-лимфоцитов в сторону Th1, поддерживая, таким образом, напряженный клеточный иммунный ответ и др. [5]. Se также ингибировал индуцированный сальмонеллой апоптоз куриных макрофагов [8].

В последнее десятилетие появляется все больше исследований, посвященных изучению иммуноадъювантных свойств соединений, содержащих селен. Препарат Se повышал выработку антител в организме при вакцинации против гриппа у пожилых людей. Авторы полагают, что Se способен индуцировать оптимальный иммунный ответ при вакцинации против гриппа у пожилых людей [9]. Наночастицы Se (SeNPS) совместно с поверхностным антигеном гепатита В индуцировали устойчивое повышение уровня цитокинов Th1 и интерферона-γ (IFN-γ) у мышей. Как известно, Th1 способствуют развитию клеточного иммунного ответа, активируя макрофаги [10].

Совместное введение Se с противодифтерийной вакциной оказывало положительное влияние на образование титров антител против дифтерии, чем повышало эффективность самой вакцины. Среди эффектов повышения статуса Se, авторы данной работы перечисляют усиление вторичного гуморального иммунного ответа, активацию, увеличение количества фагоцитов, цитотоксических лимфоцитов (NK-клеток) и активированных лимфоцитов, что позволяет обобщить роль Se в поддержании статуса клеточного иммунитета [11].

Исследован иммуноадъювантный эффект наночастиц селена в ассоциированной с лизатом опухоли молочной железы вакцине (SeNP) [12]. У мышей, инъецированных SeNP, отмечали значительное увеличение уровня IFN-γ, IL-2, IL-12 и снижение трансформирующего фактора роста (TGF) – β в сыворотке крови. Авторы данной работы полагают, что SeNP можно рассматривать в качестве иммуноадъюванта при вакцинации против рака молочной железы [12].

Вакцина против псевдобешенства свиней aPrV, введенная совместно с селенитом натрия, вызывала значительно более активный иммунный ответ, чем вакцина, введенная без него. Se способствовал усилению продукции специфических иммуноглобулинов (Ig), секреции Th1 (IFN-γ, IL-2, IL-12) и $Th^2$-типа (IL-4, IL-6, IL-10), цитолитической активности NK-клеток и пролиферации лимфоцитов. Кроме того, вакцина совместно с селенитом натрия обеспечивала гораздо более высокую устойчивость мышей к заражению вирусом полевого вируса псевдобешенства (fPrV) [13].

Селенит натрия в сочетании с сапонинами женьшеня (GSLS-Se) повышал эффективность живой двухвалентной вакцины против псевдочумы птиц и вируса инфекционного бронхита (IBV). Селенсодержащий препарат GSLS-Se повышал титры NDV и IBV специфических антител, способных нейтрализовать возбудителей. GSLS-Se также активировал пролиферацию лимфоцитов и выработку IFN-γ и IL-4. Кроме того, препарат способствовал более ранней и более продолжительной продукции антител [14].

Изучены адъювантные свойства мицелл из неионогенных детергентов, липосом и наночастиц селена, содержащих внеклеточные и внутриклеточные антигены слабо вирулентного α-гемолитического штамма *Escherichia coli* B-5, используемого для иммунизации экспериментальных животных. Авторы полагают, что мицеллы, липосомы и наночастицы селена могут быть использованы для иммунизации клеточными и внеклеточными антигенами *E. coli* [15].

Известно, что живые вакцины, в том числе против особо опасных инфекций, обладают остаточной вирулентностью. При изучении патоморфологических изменений, вызванных аттенуированными и авирулентными штаммами возбудителей, прослеживается определенное сходство с морфологическими изменениями при экспериментальном инфекционном процессе. Учитывая ключевую роль свободнорадикального окисления в реализации патогенных свойств возбудителей, можно предположить, что реактогенные свойства живых вакцин обусловлены аналогичными механизмами [4]. Как было сказано выше, низкий потенциал компенсаторных ресурсов организма может привести к иммуносупрессии. Вероятно, при разработке способов метаболической коррекции инфекционных и вакцинальных процессов могут быть использованы общие принципы. Выше было отмечено, что одним из корригирующих методов неспецифических метаболических и функциональных патологий является привнесение в вакцинальный или инфекционный процесс соединений, обладающих способностью повышать антиоксидантный потенциал макроорганизма. К таким соединениям относятся препараты, содержащие селен [5].

## ЭНДОГЕННЫЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СЕЛЕНЗАВИСИМЫЕ МОЛЕКУЛЫ

В настоящее время сформировано представление о том, что биологические эффекты Se в основном реализуются благодаря его включению в селенопротеины, которые в свою очередь участвуют в процессах активации, пролиферации и дифференцировки иммунных клеток. Предполагают, что биодоступный Se, поступающий в организм, преобразуется в селеноводород, затем селенофосфат $H_2SePO_{3^-}$, служащий донором активного Se для Sec-синтазы (SecS). Субстратом для SecS фосфорилированный промежуточный продукт PSer-тРНК $^{[Ser]\ Sec}$. Продукт SecS Sec-тРНК $^{[Ser]\ Sec}$ вовлекается в синтез селенопротеинов при помощи SECIS элементов. Семейство селенопротеинов обладает широким диапазоном функций и распределено по всем органам и тканям организма [5, 16, 17].

У людей идентифицировано 25 селенопротеинов, 24 из которых идентичны селенопротеинам грызунов [18], в связи с чем, грызуны представляют интерес в качестве модели для изучения роли селенопротеинов в иммунных реакциях.

Изучены и охарактеризованы связанные с функционированием иммунной системы селензависимые ферменты глутатионпероксидазы (GPX1, GPX2, GPX3, GPX4, GPX6). Эта группа селенопротеинов совместно с восстановленным глутатионом (GSH), является частью естественной внутренней защиты организма от АФК [19]. Строгая зависимость функционирования глутатионпероксидаз от GSH характерна не для всех изофер-

ментов этого семейства. GPX1 наряду с GSH в качестве тиолового косубстрата может использовать гамма-глутамилцистеин [20]. Se включен в активные центры глутатионпероксидаз и участвует в каталитическом разрушении АФК ($O_{2^-}$, $H_2O_2$,) и гидропероксида фосфолипидов. GPX1 и GPX4 являются одними из самых распространенных селенопротеинов в клетках и тканях иммунной системы. Дисульфидную связь окисленного глутатиона (GSSG), до его сульфгидрильной формы, GSH восстанавливает глутатионредуктаза [21].

Еще одно хорошо охарактеризованное подсемейство селенопротеинов – тиоредоксинредуктазы (TXNRD1, TXNRD2, TXNRD3), восстанавливающие тиоредоксин (TXN) (небольшой активный окислительно-восстановительный белок). Система TXN/TXNRD представляет собой один из значимых механизмов регуляции окислительно-восстановительного статуса клеток [22]. Наиболее распространенная тиреодоксинредуктаза в макрофагах мышей является TXNRD1, где она участвует в инактивации АФК. Экспрессия этого селенопротеина индуцируется липополисахаридом (LPS) [23].

Семейство Se-зависимых ферментов йодтиронин-дейодиназ (DIO1, DIO2, DIO3) играет ключевую роль в регуляции активности гормонов щитовидной железы. Они катализируют удаление остатка йода из молекулы тироксина (T4), продуцируя активную (T3) или неактивную (реверсивный T3) форму трийодтиронина [24].

Метионин-R-сульфоксидредуктазы B1 (селенопротеин MSRB1) MSRB1 (человеческая), MSRB1 (мышиная), SELR (плодовая мушка) и др. совместно со своими антагонистами монооксигеназными доменами MICAL1 и MICAL2 осуществляют разборку и сборку актина, соответственно. При помощи MICAL1 и MICAL2 остатка метионина в актине специфически превращаются в метионин-R-сульфоксид 2 и восстанавливаются обратно до метионина с помощью селенопротеина MSRB1. Макрофаги, стимулируя экспрессию и активность MSRB1, используют этот окислительно-восстановительный механизм в процессе клеточной активации как часть врожденного иммунитета (F-актин участвует в таких динамических процессах, как движение клетки, фагоцитоз, мышечное сокращение и др.) [25].

Селенопротеин F (SELENOF) является резидентным белком (резидентная тиоредоксиноподобная оксидоредуктаза) эндоплазматической сети (ER). Он содержит в активном центре селеноцистеин и функционирует как тиолдисульфидная изомераза, участвующая в образовании дисульфидных связей ER и может быть функционально связан со свертыванием гликопротеина, но эта его функция до конца не понятна [26].

Селенопротеин H (SELENOH) функционирует как оксидоредуктаза, и, как было показано, защищает нейроны от повреждения путем ингибирования апоптоза клеток, а также стимулирует митохондриальный биогенез и функцию митохондрий, подавляет клеточное старение посредством поддержания генома и редокс-регуляции. Этот белок является селенопротеином, также содержащим редкую аминокислоту селеноцистеин (SeC) в своем каталитическом центре [27]. Некоторые авторы предполагают, что SELENOH участвует не только в окислительно-восстановительной регуляции, а также в онкогенезе, являясь ключевым регулятором клеточного цикла (предотвращают неконтролируемую пролиферацию) [28].

Селенопротеин I (SELENOI) – трансмембранный белок, принадлежит к семейству этаноламинфосфатидилтрансфераз. Он участвует в биосинтезе фосфолипидов, катализируя образованием фосфатидилэтаноламина, который в свою очередь участвует в формировании и поддержании везикулярных мембран, регуляции липидного обмена и сворачивании белков. Этот белок представляет собой селенопротеин, содержащий SeC в своем каталитическом центре [29].

Селенопротеин K (SELENOK) – трансмембранный белок, локализованный в ER, который участвует в транспорте $Ca^2$ в иммунных клетках. Играет важную роль в пролиферации T-лимфоцитов, а также миграции T-клеток и нейтрофилов. SELENOK участвует в деградации растворимых гликозилированных белков ER, также необходим для ковалентного присоединения жирных кислот и экспрессии CD36 T-клеток. SELENOK принимает участие в поглощении макрофагами липопротеинов низкой плотности. Необходим для стабильности функции белка гетеротетрамера ITPR1, обеспечивающего высвобождение Ca из ER, а также играет важную роль в защите клеток от апоптоза, вызванного стрессом [30].

Селенопротеин M, кодируемый SELENOM, SELM, SEPMSEP15 – тиоредоксин-подобный ER-резидентный белок. Функция этого белка мало изучена. Он локализован в перинуклеарной области, активно экспрессируется в мозге и может быть вовлечен в нейродегенеративные нарушения. Трансгенные мыши с целенаправленной делецией этого гена значительно прибавляют в весе, что указывает на роль этого гена в регуляции массы тела и энергетического обмена. Этот белок представляет собой селенопротеин, содержащий аминокислоту SeC. Появляются сведения об участии селенопротеина M в онкогенезе [31].

Селенопротеин N (SELENON, SELN) – трансмембранный белок, локализован в ER. Играет важную роль в защите клеток от окислительного стресса и регуляции гомеостаза кальция, необходимого для нормального мышечного развития. Мутации гена SELN приводят к миопатиям [32].

Селенопротеин O (SELENOO, SELO) – митохондриальный белок, выполняющий окислительно-восстановительную функцию [33].

Селенопротеин P (SELENOP, SELP) секретируется в плазму для транспорта Se в ткани [5].

Селенопротеин S (SELENOS, SELS) участвует в процессе деградации белков просвета ER, а также в переносе неправильно свернутых белков из ER в цитозоль, где они разрушаются протеосомой [34].

Селенопротеин T (SELENOT, SELT) содержит SeC и обладает активностью, подобной тиреодоксинредук-

тазной. Показана роль SELT в передаче сигнала аденилатциклазы (цАМФ) в гипофизе. Сверхэкспрессия SELT индуцирует увеличение концентрации Ca (2+) в клетке [35].

Очевидно, что селенопротеины выполняют разнообразные биологические функции, большинство из которых связаны с регуляцией окислительно-восстановительных процессов. Физиологическая роль многих селенопротеинов детально не изучена, однако очевидно, что функционирование практически всех систем организма зависит от статуса Se.

## СИНТЕТИЧЕСКИЕ ОРГАНИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ СЕЛЕНА, ИМИТИРУЮЩИЕ КАТАЛИТИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ СЕЛЕНОПРОТЕИНОВ

Реализация биологических эффектов производных Se с аминокислотами, обусловлены их включением в каталитические центры селенопротеинов [5, 16, 17]. Многие соединения характеризуются узким диапазоном между дефицитными и токсичными дозами, что в значительной степени ограничивает их практическое применение. Поэтому создание новых органических производных Se и изучение биологической активности является весьма важной задачей, особенно из-за их способности имитировать активность природных функциональных молекул, обладающих важными биологическими свойствами (антиоксидантными, противоопухолевыми, противовоспалительными и иммунотропными).

Эбселен (2-фенил-1,2-бензизоселеназол-3 (2H)-он) и его производные являются одними из первых хорошо изученных синтетических органических соединений Se, свойства которых были исследованы [36]. Это гетероциклическое соединение обладает противовоспалительными, антиатеросклеротическими и цитопротекторными свойствами, имитируя каталитическую активность глутатионпераксидазы (GPx). Фермент GPx, как часть сложной системы метаболической детоксикации, играет ключевую роль в восстановлении пероксидов и их побочных продуктов до воды и спиртов. Механизмы реакции фермента глутатионпероксидазы и эбселена с тиолами, пероксидами идентичны.

Эбселен обратимо взаимодействует с тиолами без образования селеноводорода, поэтому является менее токсичным соединением. Благодаря этим свойствам, эбселен используют в качестве стандарта для сравнения с экспериментальными органоселеновыми препаратами с точки зрения GPx подобной активности. Предварительные исследования показали, что эбселен также ингибирует активность протеаз SARS-CoV-2 [37]. Авторы полагают, что препарат ингибирует вирусные протеазы за счет образования ковалентной связи с тиоловой группой цистеина в их активном центре [37]. Эбселен обладает широким спектром биологической активности. Однако, плохая растворимость в воде затрудняет практическое применение препарата. Для улучшения растворимости и активности эбселена, многие исследования были сосредоточены на получении его производных [38].

Селенопиран (9-фенил-сим-нонагидро-10-селенаантрацен), также как эбселен, обладает самостоятельной GPs подобной функциональной активностью. Кроме того, он способен включаться в метаболизм с последующим постепенным высвобождением Se, поэтому этот препарат рассматривают еще и как пролонгированную форму селена [39].

4,4-ди- [3- (5-метилпиразо-лил)] селенид (ДМДПС, Селекор, Селедант) относится к малотоксичным органическим соединениям селена. При введении этого препарата снижается уровень одного из продуктов перекисного окисления липидов малонового диальдегида (МДА) в крови. Выявлены иммуномодулирующее и нейропротекторный эффекты препарата. Однако, пути метаболизма ДМДПС изучены слабо [39].

Разработка новых и доступных методов синтеза селенорганических соединений позволила перейти к применению эффективных и малотоксичных селенорганических препаратов [40, 41]. Новый ранее неизвестный экспериментальный селенорганический препарат – 2,6-дипиридиний-9-селенабицикло [3.3.1] нонан дибромид (974zh), синтезированный в институте химии имени Фаворского СО РАН, снижал патологическую реакцию в органах экспериментальных животных в ответ на введение живых туляремийной и бруцеллезной вакцин, которые, как известно, обладают высокой реактогенностью [4]. Препарат 974zh также индуцировал снижение соотношения цАМФ/цГМФ в тимусе и селезенке экспериментальных животных, что свидетельствует о повышении пролиферативного потенциала органов [42]. Более того, показано, что исследуемый препарат способен повышать иммунный ответ и протективные свойства макроорганизма на введение вакцинного штамма *Yersinia pestis* EV, в том числе, при снижении на порядок иммунизирующей дозы (от $10^4$ до $10^3$ м. к.). Исследуемый препарат не проявлял токсичность в дозе 5 мг/кг живой массы [43]. Низкая токсичность препарата 974zh также, как и других малотоксичных препаратов селена (селенопирана, эбселена и диметилдипиразолилселенида), очевидно обусловлена его низкой биосовместимостью. Механизм действия соединения 974zh пока не известен.

Таким образом, регуляция иммуногенеза и патогенеза, в том числе вакцинального, может быть опосредована биологической активностью экзогенных низкомолекулярных синтетических селенорганических соединений, способных имитировать каталитическую активность селенопротеинов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный в настоящей работе анализ сведений о роли биологической активности Se, свидетельствуют о том, что селензависимые эндогенные молекулы (селенопротеины) играют ключевую роль в регуляции метаболических и иммунных процессов и поддержании гомеостаза.

Вместе с тем, современные исследования показывают, что Se может проявлять свои биологические эффекты не только в каталитических центрах селензависимых ферментов, но также в составе экзогенных низкомолекулярных органических производных, способных имитировать каталитическую активность селенопротеинов, и таким образом, модулировать вакцинальный иммуногенез и патогенез.

Сведения о биологической активности и механизмах действия новых синтетических малотоксичных органических соединений селена могут послужить основой для поиска неспецифических средств метаболической и иммунной коррекции вакцинальных процессов, вызванных живыми аттенуированными вакцинами против особо опасных инфекций.

**Конфликт интересов**

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА


1. Awate S, Babiuk LA, Mutwiri G. Mechanisms of action of adjuvants. *Front Immunol*. 2013; 4:114. doi: 10.3389/fimmu. 2013.00114
2. Afanas'eva GA, Chesnokova NP. On pathogenetic significance of activation of lipid peroxidation in the mechanisms of disturbance of blood rheologic properties in experimental intoxication induced by fraction FII of vaccinal EV strain of Y. pestis. *Vestn Ross Akad Med Nauk*. 2009; (2):14–8.
3. Русецкая Н. Ю. Бородулин В. Б. Биологическая активность селенорганических соединений при интоксикации солями тяжелых металлов. *Биомедицинская химия*. 2015; 61 (4): 449–461. doi: 10.18097/PBMC20156104449
4. Юрьева О. В., Дубровина В. И., Потапов В. А., Мусалов М. В., Старовойтова Т. П., Иванова Т. А. и др. Влияние синтетического селенорганического препарата на степень патоморфологических изменений органов белых мышей, иммунизированных туляремийной и бруцеллезной вакцинами. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2019; 168 (7): 76–79
5. Avery JC, Hoffmann PR. Selenium, Selenoproteins, and Immunity. *Nutrients*. 2018; 10 (9): 1203. doi: 10.3390/nu10091203
6. Hamid M, Abdulrahim Y, Dandan Liu, Gang Qian, Khan A, Kehe Huang. The Hepatoprotective Effect of Selenium-Enriched Yeast and Gum Arabic Combination on Carbon Tetrachloride-Induced Chronic Liver Injury in Rats. *J Food Sci*. 2018; 83 (2): 525–534. doi: 10.1111/1750–3841.14030
7. Mahmoodpoor A, Hamishehkar H, Shadvar K, Ostadi Z, Sanaie S, Saghaleini SH, et al.. The Effect of Intravenous Selenium on Oxidative Stress in Critically Ill Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. *Immunol Invest*. 2019; 48 (2): 147–159. doi: 10.1080/08820139.2018.1496098
8. Zhexi Liu, Jianwei Huang, Yijuan Nie, Qazi I H, Yutao Cao, Linli Wang, et al. Selenium Treatment Enhanced Clearance of Salmonella in Chicken Macrophages (HD11). *Antioxidants (Basel, Switzerland)*. 2019; 8 (11): 532. doi:10.3390/antiox8110532
9. Janbakhsh A, Mansouri F, Vaziri S, Sayad B, Afsharian M, et al. The effect of selenium on immunogenicity of influenza vaccine in the elderly: A case-control double-blinded clinical trial. *J Kermanshah Univ Med Sci*. 2016; 20 (1): e69746. doi: 10.22110/jkums. v20i1.3122
10. Mahdavi M, Mavandadnejad F, Yazdi MH, Faghfuri E, Hashemi H, Homayouni-Oreh S, et al. Oral administration of synthetic selenium nanoparticles induced robust Th1 cytokine pattern after HBs antigen vaccination in mouse model. *J Infect Public Health*. 2017; 10 (1): 102–109. doi: 10.1016/j.jiph. 2016.02.006
11. Hawkes WC, Kelley DS, Taylor PC. The effects of dietary selenium on the immune system in healthy men. *Biol Trace Elem Res*. 2001; 81 (3): 189–213. doi: 10.1385/BTER: 81:3:189
12. Yazdi MH, Varastehmoradi B, Faghfuri E, Mavandadnejad F, Mahdavi M, Shahverdi AR. Adjuvant Effect of Biogenic Selenium Nanoparticles Improves the Immune Responses and Survival of Mice Receiving 4T1 Cell Antigens as Vaccine in Breast Cancer Murine Model. *J Nanosci Nanotechnol*. 2015; 5 (12): 10165–10172. doi: 10.1166/jnn. 2015.11692
13. Yong Wang, Xuemei Cui, Lijia Yuan, Maqbool B, Wei Xu, Shanshan He, et al. A Solution with Ginseng Saponins and Selenium as Vaccine Diluent to Increase Th1/Th2 Immune Responses in Mice. *J Immunol Res*. 2020; ID 2714257. doi: 10.1155/2020/2714257
14. Ma X, Bi S, Wang Y, Chi X, Hu S. Combined adjuvant effect of ginseng stem-leaf saponins and selenium on immune responses to a live bivalent vaccine of Newcastle disease virus and infectious bronchitis virus in chickens. *Poult Sci*. 2019; 98 (9): 3548-3556. doi: 10.3382/ps/pez207
15. Gabalov KP, Rumina MV, Tarasenko TN, et al. The adjuvant effect of selenium nanoparticles, Triton X-114 detergent micelles, and lecithin liposomes for Escherichia coli antigens. *Appl Biochem Microbiol*. 2017; 53: 587–593. doi: 10.1134/S0003683817050040
16. Zhang Z, Xuejiao Gao, Yongguo Cao, Haichao Jiang, Tiancheng Wang, Xiaojing Song, et al. Selenium Deficiency Facilitates Inflammation Through the Regulation of TLR4 and TLR4-Related Signaling Pathways in the Mice Uterus. *Inflammation*. 2015; 38 (3): 1347–1356. doi: 10.1007/s10753-014-0106-9
17. Hugo V, Serrao B, Scortecci JF. Why Selenocysteine Is Unique? Front. *Mol. Biosci*. 2020; 7 (2): 1–3. DOI: 10.3389/fmolb. 2020.00002.
18. Kryukov GV, Castellano S, Novoselov SV, Lobanov AV, Zehtab O, Guigo R, et al. Characterization of mammalian selenoproteomes. *Science*. 2003; 300: 1439–1443. doi: 10.1126/science. 1083516
19. Xin Gen Lei, Wen-Hsing Cheng, McClung JP. Metabolic regulation and function of glutathione peroxidase-1. *Annu Rev Nutr*. 2007;27: 41–61. doi: 10.1146/annurev. nutr. 27.061406.093716
20. Разыграев А. В., Матросова М. О., Титович И. А. Роль глутатионпероксидаз в ткани эндометрия: факты, гипотезы, перспективы изучения. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2017; 66 (2): 104–111. doi: 10.17816/JOWD662104-111
21. Carlson BA, Yoo MH, Shrimali RK, Irons R, Gladyshev VN, Hatfield DL, et al. Role of selenium-containing proteins in T-cell and macrophage function. *Proc Nutr Soc*. 2010; 69 (3): 300–310. doi: 10.1017/S002966511000176X
22. Crosley LK, Méplan C, Nicol F, Rundlöf AK, Arnér ES, Hesketh JE, Arthur JR. Differential regulation of expression of cytosolic and mitochondrial thioredoxin reductase in rat liver and kidney. *Arch Biochem Biophys*. 2007; 459 (2): 178–88. doi: 10.1016/j. abb. 2006.12.029
23. Лямина С. В., Малышев И. Ю. Поляризация макрофагов в современной концепции формирования иммунного ответа. *Фундаментальные исследования*. 2014; 10 (5): 930–935
24. Артыкбаева Г. М. Роль дейодиназ 1-го и 2-го типа в метаболизме тиреоидных гормонов. *Проблемы эндокринологии*. 2016; 2: 46–52. doi.org/10.14341/probl201662246-52
25. Lee BC, Péterfi Z, Hoffmann FW, Moore RE, Kaya A, Avanesov A, et al. MsrB1 and MICALs regulate actin assembly and macrophage function via reversible stereoselective methionine

oxidation. *Mol Cell.* 2013; 51 (3): 397–404. doi: 10.1016/j. molcel. 2013.06.019

26. Xiaoxiang Zheng, Bingyu Ren, Heng Wang, Ruikun Huang, Jun Zhou, Hongmei Liu, et al. Hepatic proteomic analysis of selenoprotein F knockout mice by iTRAQ: An implication for the roles of selenoprotein F in metabolism and diseases. *J Proteomics*. 2020; 215:103653. doi: 10.1016/j. jprot. 2020.103653

27. Yim SH, Everley RA, Schildberg FA, Lee SG, Orsi A, Barbati ZR, et al. Role of Selenof as a Gatekeeper of Secreted Disulfide-Rich Glycoproteins. *Cell Rep.* 201823 (5), 1387–1398. doi: 10.1016/j.celrep. 2018.04.009

28. Bertz M, Kühn K, Koeberle SC, Müller MF, Hoelzer D, Thies K, et al. Selenoprotein H controls cell cycle progression and proliferation of human colorectal cancer cells. *Free Radic Biol Med.* 2018; 127: 98–107. doi: 10.1016/j. freeradbiomed. 2018.01.010

29. Horibata Y, Elpeleg O, Eran A, Hirabayashi Y, Savitzki D, Tal G, et al. EPT1 (selenoprotein I) is critical for the neural development and maintenance of plasmalogen in humans. *J Lipid Res.* 2018; 59 (6): 1015–1026. doi: 10.1194/jlr. P081620

30. Marciel MP, Hoffmann PR. Molecular Mechanisms by Which Selenoprotein K Regulates Immunity and Cancer. *Biol Trace Elem Res*. 2019; 192 (1): 60–68. doi: 10.1007/s12011-019-01774-8

31. Hao Jiang, Qian Qian Shi, Li Yuan Ge, Qian Feng Zhuang, Dong Xue, et al. Selenoprotein M stimulates the proliferative and metastatic capacities of renal cell carcinoma through activating the PI3K/AKT/mTOR pathway. *Cancer Med.* 2019; 8 (10): 4836–4844. doi: 10.1002/cam4.2403

32. Ziyaee F, Shorafa E, Dastsooz H, Habibzadeh P, Nemati H, Saeed A, Silawi M, Farazi Fard MA, Faghihi MA, Dastgheib SA. A novel mutation in SEPN1 causing rigid spine muscular dystrophy 1: a Case report. *BMC Medical Genetics.* 2019; 20 (1): 13. doi: 10.1186/s12881-018-0743-1. PMID: 30642275

33. Han SJ, Lee BC, Yim SH, Gladyshev VN, Lee SR. Characterization of mammalian selenoprotein o: a redox-active mitochondrial protein. *PLoS One*. 2014; 9 (4): e95518 doi: 10.1371/journal. pone. 0095518

34. Shanshan Yu, Jianling Du. Selenoprotein S: a therapeutic target for diabetes and macroangiopathy?. *Cardiovasc Diabetol*. (2017). doi: 10.1186/s12933-017-0585-8

35. Pitts MW, Hoffmann PR. Endoplasmic reticulum-resident selenoproteins as regulators of calcium signaling and homeostasis. *Cell Calcium.* 2018; 70: 76–86. doi: 10.1016/j.ceca. 2017.05.001

36. Barbosa NV, Nogueira CW, Nogara PA, de Bem AF, Aschner M, Rocha JBT. Organoselenium compounds as mimics of selenoproteins and thiol modifier agents. *Metallomics.* 2017; 9 (12): 1703–1734. doi: 10.1039/c7mt00083a

37. Zhenming Jin, Xiaoyu Du, Yechun Xu, Yongqiang Deng, Meiqin Liu, Yao Zhao, et al. Structure of Mpro from SARS-CoV-2 and discovery of its inhibitors. *Nature.* 2020; 582: 289–293. doi: 10.1038/s41586-020-2223-y

38. Zmudzinski M, Rut LW, Olech K, Granda J, Giurg M, Grabowska MB, et al. Ebselen derivatives are very potent dual inhibitors of SARS-CoV-2 proteases – PLpro and Mpro in in vitro studies. 2020. *(preprint)*. doi: 10.1101/2020.08.30.273979

39. Полубояринов П. А., Елистратов Д. Г., Швец В. И. Метаболизм и механизм токсичности селенсодержащих препаратов, используемых для коррекции дефицита микроэлемента селена. Т*онкие химические технологии.* 2019; 14 (1): 5–24. doi: 10.32362/2410-6593-2019-14-1-5-24

40. Potapov VA, Musalov MV, Musalova MV, Amosova SV. Recent Advances in Organochalcogen Synthesis Based on Reactions of Chalcogen Halides with Alkynes and Alkenes. *Current Organic Chemistry*. 2016; 20: 136–145

41. Мусалов М. В., Потапов В. А., Мусалова М. В., Амосова С. В. Регионселективный синтез бис [(2,3-дигидро-1-бензофуран-2-ил) метил] селенида. *Журн. органической химии.* 2014; 50 (11): 1712–1713

42. Юрьева О. В., Дубровина В. И. Роль сигнальных систем циклических нуклеотидов в регуляции иммуно- и патогенеза. *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН.* 2012; 84 (2): 159–163

43. Юрьева О. В., Дубровина В. И., Потапов В. А., Мусалов М. В., Старовойтова Т. П., Иванова Т. А. и др. Результаты исследования иммунотропных свойств экспериментального синтетического селенорганического соединения. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2020; 169 (1): 45–48

## REFERENCES

1. Awate S, Babiuk LA, Mutwiri G. Mechanisms of action of adjuvants. *Front Immunol.* 2013; 4:114. doi: 10.3389/fimmu. 2013.00114

2. Afanas'eva GA, Chesnokova NP. On pathogenetic significance of activation of lipid peroxidation in the mechanisms of disturbance of blood rheologic properties in experimental intoxication induced by fraction FII of vaccinal EV strain of Y. pestis. *Vestn Ross Akad Med Nauk*. 2009; (2):14–8. (In Russ.)

3. Rusetskaya NY, Borodulin VB. Biological activity of organoselenium compounds under intoxication with salts of heavy metals. *Biomeditsinskaya chimiya.* 2015; 61 (4): 449–461. doi: 10.18097/PBMC20156104449 (In Russ.)

4. Yurieva OV, Dubrovina VI, Potapov VA, Musalov MV, Starovoitova TP, Ivanova TA et al. The effect of a synthetic organoselenium preparation on the degree of pathomorphological changes in the organs of white mice immunized with tularemia and brucellosis vaccines. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2019; 168 (7): 76–79. (In Russ.)

5. Avery JC, Hoffmann PR. Selenium, Selenoproteins, and Immunity. *Nutrients.* 2018; 10 (9): 1203. doi: 10.3390/nu10091203

6. Hamid M, Abdulrahim Y, Dandan Liu, Gang Qian, Khan A, Kehe Huang. The Hepatoprotective Effect of Selenium-Enriched Yeast and Gum Arabic Combination on Carbon Tetrachloride-Induced Chronic Liver Injury in Rats. *J Food Sci.* 2018; 83 (2): 525–534. doi: 10.1111/1750–3841.14030

7. Mahmoodpoor A, Hamishehkar H, Shadvar K, Ostadi Z, Sanaie S, Saghaleini SH, et al. The Effect of Intravenous Selenium on Oxidative Stress in Critically Ill Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. *Immunol Invest.* 2019; 48 (2): 147–159. doi: 10.1080/08820139.2018.1496098

8. Zhexi Liu, Jianwei Huang, Yijuan Nie, Qazi I H, Yutao Cao, Linli Wang, et al. Selenium Treatment Enhanced Clearance of Salmonella in Chicken Macrophages (HD11). *Antioxidants (Basel, Switzerland)*. 2019; 8 (11): 532. doi:10.3390/antiox8110532

9. Janbakhsh A, Mansouri F, Vaziri S, Sayad B, Afsharian M, et al. The effect of selenium on immunogenicity of influenza vaccine in the elderly: A case-control double-blinded clinical trial. *J Kermanshah Univ Med Sc*i. 2016; 20 (1): e69746. doi: 10.22110/jkums. v20i1.3122

10. Mahdavi M, Mavandadnejad F, Yazdi MH, Faghfuri E, Hashemi H, Homayouni-Oreh S, et al. Oral administration of synthetic selenium nanoparticles induced robust Th1 cytokine pattern after HBs antigen vaccination in mouse model. *J Infect Public Health*. 2017; 10 (1): 102–109. doi: 10.1016/j.jiph. 2016.02.006

11. Hawkes WC, Kelley DS, Taylor PC. The effects of dietary selenium on the immune system in healthy men. *Biol Trace Elem Res.* 2001; 81 (3): 189–213. doi: 10.1385/BTER: 81:3:189

12. Yazdi MH, Varastehmoradi B, Faghfuri E, Mavandadnejad F, Mahdavi M, Shahverdi AR. Adjuvant Effect of Biogenic Selenium Nanoparticles Improves the Immune Responses and Survival of Mice Receiving 4T1 Cell Antigens as Vaccine in Breast Cancer

Murine Model. *J Nanosci Nanotechnol.* 2015; 5 (12): 10165–10172. doi: 10.1166/jnn. 2015.11692

13. Yong Wang, Xuemei Cui, Lijia Yuan, Maqbool B, Wei Xu, Shanshan He, et al. A Solution with Ginseng Saponins and Selenium as Vaccine Diluent to Increase Th1/Th2 Immune Responses in Mice. *J Immunol Res.* 2020; ID 2714257. doi: 10.1155/2020/2714257

14. Ma X, Bi S, Wang Y, Chi X, Hu S. Combined adjuvant effect of ginseng stem-leaf saponins and selenium on immune responses to a live bivalent vaccine of Newcastle disease virus and infectious bronchitis virus in chickens. *Poult Sci*. 2019; 98 (9): 3548–3556. doi: 10.3382/ps/pez207

15. Gabalov KP, Rumina MV, Tarasenko TN, et al. The adjuvant effect of selenium nanoparticles, Triton X-114 detergent micelles, and lecithin liposomes for Escherichia coli antigens. *App lBiochem Microbiol*. 2017; 53: 587–593. doi: 10.1134/S0003683817050040

16. Zhang Z, Xuejiao Gao, Yongguo Cao, Haichao Jiang, Tiancheng Wang, Xiaojing Song, et al. Selenium Deficiency Facilitates Inflammation Through the Regulation of TLR4 and TLR4-Related Signaling Pathways in the Mice Uterus. *Inflammation*. 2015; 38 (3): 1347–1356. doi: 10.1007/s10753-014-0106-9

17. Hugo V, Serrao B, Scortecci JF. Why Selenocysteine Is Unique? Front. *Mol. Biosci*. 2020; 7 (2): 1–3. doi: 10.3389/fmolb. 2020.00002

18. Kryukov GV, Castellano S, Novoselov SV, Lobanov AV, Zehtab O, Guigo R, et al. Characterization of mammalian selenoproteomes. *Science*. 2003; 300: 1439–1443

19. Xin Gen Lei, Wen-Hsing Cheng, McClung JP. Metabolic regulation and function of glutathione peroxidase-1. *Annu Rev Nutr.* 2007; 27: 41–61. doi: 10.1146/annurev.nutr. 27.061406.093716

20. Razygraev AV, Matrosova MO, Titovich IA. Significance of glutathione peroxidases in endometrium function: facts, hypotheses, and research perspectives. *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2017; 66 (2): 104–111. doi: 10.17816/JOWD662104–111. (In Russ.)

21. Carlson BA, Yoo MH, Shrimali RK, Irons R, Gladyshev VN, Hatfield DL, et al. Role of selenium-containing proteins in T-cell and macrophage function. *Proc Nutr Soc.* 2010; 69 (3): 300–310. doi: 10.1017/S002966511000176X

22. Crosley LK, Méplan C, Nicol F, Rundlöf AK, Arnér ES, Hesketh JE, Arthur JR. Differential regulation of expression of cytosolic and mitochondrial thioredoxin reductase in rat liver and kidney. *Arch Biochem Biophys.* 2007; 459 (2): 178–88. doi: 10.1016/j. abb. 2006.12.029. Epub 2007 Jan 22. PMID: 17291446

23. Lyamina SV, Malyshev IYu. Polarization of Macrophages in the Modern Concept of Formation of the Immune Response. *Basic research*. 2014; 10: 930–935. (In Russ.)

24. Artykbaeva G.M. The role of type 1 and type 2 deiodinases in thyroid hormone metabolism. *Endocrinology problems.* 2016; 2: 46–52. doi.org/10.14341/probl201662246–52 (In Russ.)

25. Lee BC, Péterfi Z, Hoffmann FW, Moore RE, Kaya A, Avanesov A, et al. MsrB1 and MICALs regulate actin assembly and macrophage function via reversible stereoselective methionine oxidation. *Mol Cell.* 2013; 51 (3): 397–404. doi: 10.1016/j.molcel. 2013.06.019

26. Xiaoxiang Zheng, Bingyu Ren, Heng Wang, Ruikun Huang, Jun Zhou, Hongmei Liu, et al. Hepatic proteomic analysis of selenoprotein F knockout mice by iTRAQ: An implication for the roles of selenoprotein F in metabolism and diseases. *J Proteomics*. 2020; 215:103653. doi: 10.1016/j. jprot. 2020.103653

27. Yim SH, Everley RA, Schildberg FA, Lee SG, Orsi A, Barbati ZR, et al. Role of Selenof as a Gatekeeper of Secreted Disulfide-Rich Glycoproteins. *Cell Rep.* 201823 (5), 1387–1398. doi: 10.1016/j. celrep. 2018.04.009

28. Bertz M, Kühn K, Koeberle SC, Müller MF, Hoelzer D, Thies K, et al. Selenoprotein H controls cell cycle progression and proliferation of human colorectal cancer cells. *Free RadicBiol Med*. 2018; 127: 98–107. doi: 10.1016/j. freeradbiomed. 2018.01.010

29. Horibata Y, Elpeleg O, Eran A, Hirabayashi Y, Savitzki D, Tal G, et al. EPT1 (selenoprotein I) is critical for the neural development and maintenance of plasmalogen in humans. *J Lipid Res*. 2018; 59 (6): 1015–1026. doi: 10.1194/jlr. P081620

30. Marciel MP, Hoffmann PR. Molecular Mechanisms by Which Selenoprotein K Regulates Immunity and Cancer. *Biol Trace Elem Res*. 2019; 192 (1): 60–68. doi: 10.1007/s12011-019-01774-8

31. Hao Jiang, Qian Qian Shi, Li Yuan Ge, Qian Feng Zhuang, Dong Xue, et al. Selenoprotein M stimulates the proliferative and metastatic capacities of renal cell carcinoma through activating the PI3K/AKT/mTOR pathway. *Cancer Med*. 2019; 8 (10): 4836–4844. doi: 10.1002/cam4.2403

32. Ziyaee F, Shorafa E, Dastsooz H, Habibzadeh P, Nemati H, Saeed A, Silawi M, Farazi Fard MA, Faghihi MA, Dastgheib SA. A novel mutation in SEPN1 causing rigid spine muscular dystrophy 1: a Case report. *BMC Medical Genetics*. 2019; 20 (1):13. doi: 10.1186/s12881-018-0743-1. PMID: 30642275

33. Han SJ, Lee BC, Yim SH, Gladyshev VN, Lee SR. Characterization of mammalian selenoprotein o: a redox-active mitochondrial protein. *PLoS One*. 2014; 9 (4): e95518. doi: 10.1371/journal. pone. 0095518

34. Yu Ss, Du Jl. Selenoprotein S: a therapeutic target for diabetes and macroangiopathy?. *Cardiovasc Diabetol* (2017). doi: 10.1186/s12933-017-0585-8

35. Pitts MW, Hoffmann PR. Endoplasmic reticulum-resident selenoproteins as regulators of calcium signaling and homeostasis. *Cell Calcium*. 2018; 70: 76–86. doi: 10.1016/j. ceca. 2017.05.001

36. Barbosa NV, Nogueira CW, Nogara PA, de Bem AF, Aschner M, Rocha JBT. Organoselenium compounds as mimics of selenoproteins and thiol modifier agents. *Metallomics*. 2017; 9 (12): 1703–1734. doi: 10.1039/c7mt00083a

37. Zhenming Jin, Xiaoyu Du, Yechun Xu, Yongqiang Deng, Meiqin Liu, Yao Zhao, et al. Structure of Mpro from SARS-CoV-2 and discovery of its inhibitors. *Nature*. 2020; 582: 289–293. doi: 10.1038/s41586-020-2223-y

38. Zmudzinski M, Rut LW, Olech K, Granda J, Giurg M, Grabowska MB, et al. Ebselen derivatives are very potent dual inhibitors of SARS-CoV-2 proteases – PLpro and Mpro in in vitro studies. 2020. (*preprint*). doi: 10.1101/2020.08.30.273979

39. Poluboyarinov PA, Elistratov DG, Shvets VI. Metabolism and mechanism of toxicity of selenium-containing drugs used to correct the deficiency of the microelement selenium. *Fine chemical technologies*. 2019; 14 (1): 5–24. doi: 10.32362/2410-6593-2019-14-1-5-24 (In Russ.)

40. Potapov VA, Musalov MV, Musalova MV, Amosova SV. Recent Advances in Organochalcogen Synthesis Based on Reactions of Chalcogen Halides with Alkynes and Alkenes. *Current Organic Chemistry.* 2016; 20: 136–145

41. Musalov MV, Potapov VA, Musalova MV, Amosova SV. Regioselective synthesis of bis [ (2,3-di-hydro-1-benzofuran-2-yl) methyl] selenide. Journal. *Organic chemistry*. 2014; 50 (11): 1712–1713 (In Russ.)

42. Yurieva OV, Dubrovina VI. The role of signaling systems of cyclic nucleotides in the regulation of immuno- and pathogenesis. *Bulletin of the All-Russian Scientific Center of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2012; 84 (2): 159–163. (In Russ.)

43. Yurieva OV, Dubrovina VI, Potapov VA, Musalov MV, Starovoitova TP, Ivanova TA, et al. Results of a study of the immunotropic properties of an experimental synthetic organoselenium compound. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2020; 169 (1): 45–48. (In Russ.)

**Сведения об авторах**

***Юрьева Ольга Викторовна*** – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории патофизиологии ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора; 664047, г. Иркутск, ул. Трилиссера, 78; тел.: 8 (3952) 22-01-35, факс: 8 (3952) 22-01-40; e-mail: olga.yur1963@gmail.com. https://orcid.org/0000-0001-7357-2219

***Дубровина Валентина Ивановна*** – доктор биологических наук, заведующая лабораторией патофизиологии ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора; 664047, г. Иркутск, ул. Трилиссера, 78; тел.: 8 (3952) 22-01-35, факс: 8 (3952) 22-01-40, e-mail: dubrovina-valya@mail.ru. http://orcid.org/0000-0001-8561-6207

***Пятидесятникова Анна Борисовна*** – младший научный сотрудник ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора; 664047, г. Иркутск, ул. Трилиссера, 78; тел.: 8 (3952) 22-01-35, факс: 8 (3952) 22-01-40; e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru. https://orcid.org/0000-0002-6381-4517

**Information about the author**

***Olga V. Yurieva*** – Cand. Sc. (Biol.), Senior Research Officer of Pathophysiological Laboratory of Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rospotrebnadzor; e-mail: olga.yur1963@gmail.com. https://orcid.org/0000-0001-7357-2219

***Valentina I. Dubrovina*** – Dr. Sc. (Biol.), Head of Pathophysiological Laboratory of Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rospotrebnadzor; e-mail: dubrovinavalya@mail.ru. http://orcid.org/0000-0001-8561-6207

***Anna B. Pyatidesyatnikova*** – Junior Research Officer of Pathophysiological Laboratory of Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rospotrebnadzor; e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru. https://orcid.org/0000-0002-6381-4517

# РОЛЬ БЕЛКОВ MRP8 (S100A8) И MRP14 (S100A9) В РАЗВИТИИ КРИТИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ У БОЛЬНЫХ ПНЕВМОНИЕЙ НА ФОНЕ ГРИППА A/H1N1

**Малярчиков А.В.,**
**Шаповалов К.Г.,**
**Лукьянов С.А.,**
**Казанцева Л.С.**

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (672000, г. Чита, ул. Горького, 39А, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
**Малярчиков Андрей Викторович,**
e-mail: malyarchikov@bk.ru

## РЕЗЮМЕ

***Актуальность.*** *Современная медицина критических состояний активно развивается, и бурный прогресс тесно связан с достижениями молекулярной биологии, иммунологии, патологической физиологии. Изучение роли отдельных молекулярных структур в реализации реакций врожденного и адаптивного иммунитета, лежащими в основе патогенеза критических состояний является актуальным научным направлением и представляет интерес.*

***Цель работы.*** *Оценить вклад белкового комплекса MRP-8/14 в развитие системного воспаления, определив его плазменную концентрацию у больных пневмониями на фоне гриппа A/H1N1.*

***Материалы и методы.*** *Обследовано 85 больных с пневмонией на фоне гриппа A/H1N1. Из них 30 пациентов с тяжелой пневмонией, 55 – с нетяжелой пневмонией. Методом проточной цитофлуометрии на анализаторе (Beckman Coulter, США) определяли плазменную концентрацию белкового комплекса MRP-8/14 (S100A8/A9).*

***Результаты.*** *Установлено, что у больных тяжелой пневмонией на фоне гриппа A/H1N1 концентрация MRP-8/14 увеличивалась в 1,9 раза по сравнению со здоровыми. При этом в группе пациентов с наступившим летальным исходом концентрация MRP-8/14 увеличивалась в 2,1 раза.*

***Заключение.*** *Повышение уровня MRP-8/14 у больных тяжелой пневмонией на фоне гриппа A/H1N1, с одной стороны, отражает тяжесть течения системного воспаления, с другой стороны, молекулы MRP-8 и MRP-14, выступая в качестве молекулярных паттернов, ассоциированных с повреждениями (DAMPs), стимулируют провоспалительный ответ и вносят вклад в развитие критического состояния. В связи с этим, белковый комплекс MRP-8/14 может рассматриваться как потенциальная точка приложения фармакологического воздействия в интенсивной терапии критических состояний.*

***Ключевые слова:*** *Кальпротектин, MRP-8/14, грипп A/H1N1, пневмония, системное воспаление.*

**Для цитирования:** Малярчиков А.В., Шаповалов К.Г., Лукьянов С.А., Казанцева Л.С. Роль белков MRP8 (S100A8) и MRP14 (S100A9) в развитии критического состояния у больных пневмонией на фоне гриппа A/H1N1. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6 (3): 70–76. doi: 10.29413/ABS. 2021–6.3.7

Статья поступила: 21.05.2021
Статья принята: 09.07.2021
Статья опубликована: 13.08.2021

# ROLE OF PROTEINS MRP8 (S100A8) AND MRP14 (S100A9) IN THE DEVELOPMENT OF CRITICAL CONDITION IN PATIENTS WITH PNEUMONIA WITH A/H1N1 INFLUENZA

**Malyarchikov A.V.,**
**Shapovalov K.G.,**
**Lukyanov S.A.,**
**Kazantseva L.S.**

Chita State Medical Academy
(Gorkogo str. 39A, 672090, Chita,
Russian Federation)

Corresponding author:
**Andrey V. Malyarchikov,**
e-mail: malyarchikov@bk.ru

## ABSTRACT

***Background.*** *Today, the critical care medicine is actively developing, and rapid progress is closely related to the achievements of molecular biology, immunology, and pathological physiology. The study of the role of individual molecular structures in the realization of the reactions of innate and adaptive immunity, which underlie the pathogenesis of critical conditions, is an urgent scientific direction and is of interest.*

***Aims.*** *To assess the contribution of the protein complex MRP-8/14 to the development of systemic inflammation by determining its plasma concentration in patients with pneumonia with influenza A/H1N1.*

***Materials and methods.*** *85 patients with pneumonia associated with influenza A/H1N1 were examined. Of these, 30 patients with severe pneumonia, 55 with non-severe pneumonia. The plasma concentration of the S100A8/A9 protein complex (MRP-8/14) was determined by flow cytometry on an analyzer (Beckman Coulter, USA).*

***Results.*** *It was found that in patients with severe pneumonia with influenza A/H1N1, the concentration of MRP-8/14 increased in 1.9 times compared with healthy. At the same time, in patients with severe pneumonia with influenza A/H1N1 with a fatal outcome, the concentration of MRP-8/14 increased in 2.1 times.*

***Conclusion.*** *An increase in the level of MRP-8/14 in patients with severe pneumonia associated with influenza A/H1N1, on the one hand, reflects the severity of the course of systemic inflammation, on the other hand, the molecules MRP-8 and MRP-14, acting as damage-associated molecular patterns (DAMPs) stimulate a pro-inflammatory response and contribute to the development of critical state. Thereby, the protein complex MRP-8/14 can be considered as a potential point of application of pharmacological action in the intensive care of critical conditions.*

***Key words:*** *Calprotectin, MRP-8/14, influenza A/H1N1, pneumonia, systemic inflammation.*

**For citation:** Malyarchikov A.V., Shapovalov K.G., Lukyanov S.A., Kazantseva L.S. Role of proteins MRP8 (S100A8) and MRP14 (S100A9) in the development of critical condition in patients with pneumonia with A/H1N1 influenza. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(3): 70-76. doi: 10.29413/ABS.2021-6.3.7

Received: 21.05.2021
Accepted: 09.07.2021
Published: 13.08.2021

## ВВЕДЕНИЕ

Современная медицина критических состояний активно развивается, и бурный прогресс тесно связан с достижениями молекулярной биологии, иммунологии, патологической физиологии [1, 2, 3]. Ведущей патофизиологической составляющей различных критических состояний, является системное воспаление, основу которого составляет сложный каскад молекулярно-клеточных про- и противовоспалительных взаимодействий, приводящих к гиперцитокинемии и развитию органной дисфункции [1, 2], в том числе, у больных тяжелой пневмонией при гриппе A/H1N1 [4]. Изучение роли отдельных молекулярных структур в реализации реакций врожденного и адаптивного иммунитета, лежащими в основе патогенеза критических состояний, является актуальным научным направлением и представляет интерес [1, 2, 5, 6]. Одними из таких молекулярных структур являются белки MRP-8 (S100A8) и MRP-14 (S100A9), это кальций- и цинк- связывающие белки, играющие важную роль в регуляции воспалительных процессов и иммунного ответа. Белки образуют гетеродимер, известный как кальпротектин (S100A8/A9; MRP-8/14), который обладает широким спектром внутри- и внеклеточных функций [7, 8]. Внутриклеточные функции включают облегчение переноса и метаболизма арахидоновой кислоты лейкоцитов, модуляцию тубулин-зависимого цитоскелета во время миграции фагоцитов и активацию нейтрофильной NADPH-оксидазы (NOX) [9, 10]. Гетеродимер S100A8/A9 активирует NADPH – оксидазу, облегчая сборку ферментного комплекса на клеточной мембране, перенося арахидоновую кислоту в ферментный комплекс, а S100A8 способствует сборке фермента, напрямую связываясь с цитозольным фактором нейтрофилов 2 (NCF2/P67PHOX) [10]. Внеклеточные функции MRP-8/14 включают провоспалительные, противомикробные, кроме того, белки способны проявлять активность по улавливанию окислителей и выступать индукторами апоптоза [7, 11]. Провоспалительная активность включает привлечение лейкоцитов, стимулирование продукции цитокинов и хемокинов, а также регуляцию адгезии и миграции лейкоцитов. При этом, белки S100A8 и S100A9 являются молекулярными паттернами, ассоциированными с повреждениями (DAMPs) и способны инициировать неинфекционный воспалительный ответ посредством связывания с Toll-подобным рецептором 4 (TLR4) и рецептором конечных продуктов гликирования (RAGE) [7, 12]. Связывание с TLR4 и RAGE активирует сигнальные пути MAP-киназы и ядерного транскрипционного фактора NF-κB, инициируя синтез цитокинов, что приводит к усилению провоспалительного каскада [12].

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить вклад белкового комплекса MRP-8/14 в развитие системного воспаления, определив его плазменную концентрацию у больных пневмониями на фоне гриппа A/H1N1.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 85 больных пневмонией на фоне гриппа A/H1N1. Из них 30 пациентов с тяжелой пневмонией, 55 – с нетяжелой пневмонией. У 16 пациентов с тяжелой пневмонией наступил летальный исход. Пациенты находились на стационарном лечении в период подъема заболеваемости гриппом A/H1N1 в начале 2019 года. Критерии включения в исследование: пациенты с пневмонией на фоне гриппа A/H1N1. Диагноз грипп A/H1N1 подтверждался положительным результатом ПЦР-анализа. Для оценки тяжести пневмоний использовали шкалы CURB/CRB-65, SMART-COP, а также Федеральные клинические рекомендации МЗ РФ «Внебольничная пневмония у взрослых», 2019 г. и критерии IDSA/ATS. Все пациенты с тяжелой пневмонией находились на лечении в ОРИТ. Для оценки органной дисфункции использовали шкалу SOFA. У 5 пациентов с тяжелой пневмонией (16,6%), согласно общепринятым критериям Sepsis-3, был верифицирован сепсис. Забор материала для исследования выполняли на 3-и сутки от момента госпитализации в стационар. Методом проточной цитофлуометрии на анализаторе Beckman Coulter (США), используя набор для мультиплексного анализа LEGENDplex™ Human Vascular Inflammation Panel 1 фирмы Biolegend (США), определяли плазменную концентрацию молекулы MRP-8/14. Возраст пациентов (Me (Q1; Q3)) составил 52 [42; 65] года. Среди пациентов с тяжелой пневмонией мужчины составляли 43,3% (13 пациентов), а женщины – 56,7% (17), среди пациентов с нетяжелой пневмонией: мужчины – 45,4% (25), женщины – 54,6% (30). Критериями исключения являлись: нестабильная гемодинамика, ИМТ>30, сахарный диабет, хронические заболевания почек, онкопатология. Группу контроля сформировали 15 здоровых доноров, схожих по половым и возрастным характеристикам. Этическая экспертиза: исследование организовано в соответствии с этическими принципами, предъявляемыми Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki 1964 г. с поправками 2011 г.) и одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (протокол №81 от 28.10.2016). Статистический анализ выполнялся с помощью пакета программ Microsoft Excel и Statistica 10. Данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала (Q1; Q3). Оценка нормальности распределения данных осуществлялась с помощью критерия Шапиро – Уилка. Для оценки статистической значимости различий между исследуемыми группами использовали критерий Краскела – Уоллиса, а также критерий Манна – Уитни, при попарном сравнении групп, с применением поправки Бонферрони при оценке значения p.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

При исследовании уровня MRP-8/14 установлено, что у больных тяжелой пневмонией концентрация

**ТАБЛИЦА 1**

**КОНЦЕНТРАЦИЯ MRP-8/14 У БОЛЬНЫХ ПНЕВМОНИЯМИ ПРИ ГРИППЕ A/H1N1 (ME (Q1; Q3)).**

**TABLE 1**

**CONCENTRATION OF MRP-8/14 IN PATIENTS WITH PNEUMONIA ASSOCIATED WITH INFLUENZA A / H1N1 (ME (Q1; Q3)).**

| Показатель | Тяжелая пневмония (n-30) | Нетяжелая пневмония (n-55) | Контроль (n-15) |
|---|---|---|---|
| MRP-8/14 нг/мл | 880 (605; 1033,7) p=0,016 p1>0,05 | 891,5 (550,5; 1067,5) p=0,011 | 457 (325; 905) |

Примечание:

p – статистическая значимость различий по сравнению со здоровыми

$p_1$ – статистическая значимость различий между группой пациентов с нетяжелой пневмонией и группой пациентов с тяжелой пневмонией.

белка увеличивалась в 1,9 раза по сравнению с контрольной группой (табл. 1). Одновременно, у больных нетяжелой пневмонией при гриппе A/H1N1 уровень MRP-8/14 также возрастал в 1,9 раза (табл. 1). При этом не выявлено статистически значимых отличий в значениях концентрации MRP-8/14 у больных тяжелой и нетяжелой пневмонией при гриппе A/H1N1 (табл. 1).

При этом, нами выявлено, что в группе больных тяжелой пневмонией на фоне гриппа A/H1N1, у которых наступил летальный исход, концентрация MRP-8/14 увеличивалась более выраженно, в 2,1 раза по сравнению с контрольной группой (табл. 2) и на 10% по сравнению с больными тяжелой пневмонией на фоне гриппа A/H1N1, у которых летальный исход не наступил (табл. 2).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Каскад про- и противовоспалительных взаимодействий является одной из патофизиологических составляющих многих критических состояний. За последние десятилетия взгляд на патогенез критических состояний сконцентрирован на молекулярном уровне [2, 13]. Идентифицированы всевозможные молекулярные структуры, играющие роль в воспалительном каскаде взаимодействий, отслежены молекулярные сигнальные пути, показана значимость участия систем врожденного и адаптивного иммунитета, а также ряда белковых молекул в патогенезе критических состояний [1, 2, 5]. Несмотря на это, поиски «идеальных» маркеров системного воспаления при критических состояниях не прекращаются [2, 5, 14]. Одним из кандидатов в такие маркеры является белковый комплекс S100A8/A9 [27, 28]. Ряд исследований, свидетельствуют об увеличении концентрации S100A8/A9 (MRP-8/14) при различных состояниях, сопровождающихся развитием системного воспаления, в том числе, при пневмониях [7, 9, 15]. Также продемонстрировано, что уровни кальпротектина значительно повышены у пациентов с COVID-19, у которых развивается тяжелая форма заболевания, и это имеет прогностическое значение [16, 17].

Мы зафиксировали статистически значимое увеличение концентрации кальпротектина у больных тяжелыми пневмониями на фоне гриппа A/H1N1, что отражает тяжесть течения пневмонии и укладывается в клинику системного воспалительного ответа [8, 15]. При этом, S100A8 и S100A9, являясь молекулярными паттернами, связанными с повреждениями (DAMPs), действуют как эндогенные активаторы передачи сигналов TLR и во время инфицирования вирусом гриппа A, экспрессия белков S100A8/A9 повышается в неповрежденных, инфицированных вирусом гриппа, клетках, тем самым усиливая провоспалительный ответ и гибель клеток [12, 18]. Также, молекула S100A9 регулирует вирус-ассоциированное воспаление посредством активации сигнальной сети DDX21-TRIF-S100A9-TLR4-MyD88 [12]. Оба фактора, S100A8 и S100A9 индуцируют секрецию нескольких провоспалительных цитокинов,

**ТАБЛИЦА 2**

**КОНЦЕНТРАЦИЯ MRP-8/14 У БОЛЬНЫХ ТЯЖЕЛОЙ ПНЕВМОНИЕЙ НА ФОНЕ ГРИППА A/H1N1 С НАСТУПИВШИМ ЛЕТАЛЬНЫМ ИСХОДОМ В 10-ДНЕВНЫЙ ПЕРИОД (ME (Q1; Q3)).**

**TABLE 2**

**CONCENTRATION OF MRP-8/14 IN PATIENTS WITH SEVERE PNEUMONIA ASSOCIATED WITH INFLUENZA A/H1N1 WITH A FATAL OUTCOME WITHIN A 10-DAY PERIOD (ME (Q1; Q3)).**

| Показатель | Тяжелая пневмония (летальный исход) (n-16) | Тяжелая пневмония (n-14) | Контроль (n-15) |
|---|---|---|---|
| MRP-8/14 нг/мл | 960 (695; 1082,5) p=0,015 p1=0,034 | 864 (596,2; 991,7) | 457 (325; 905) |

Примечание:

p – статистическая значимость различий по сравнению со здоровыми

$p_1$ – статистическая значимость различий между группой больных тяжелой пневмонией фоне гриппа A/H1N1 у которых летальный исход не наступил

включая IL-6, TNFα и IL-1β, путем стимуляции продукции активных форм кислорода (ROS). Они, в свою очередь, активируют ядерный транскрипционный фактор NF-κB, что приводит к секреции и экспрессии цитокинов, а также к активации инфламмасомы NLRP3 [8]. После активации инфламмасомы NLRP3 прокаспаза-1 рекрутируется в комплекс инфламмасомы и автоматически расщепляется на домены рекрутирования и активации каспазы, фрагменты p10 и p20, соответственно. Две молекулы фрагмента p10 затем связываются с двумя фрагментами p20, образуя активный гетеротетрамерный фермент каспаза-1, который расщепляет про-IL-1β до IL-1β и фактор-предшественник до IL-18, обеспечивая их секрецию, что активирует провоспалительный каскад [8, 14, 19].

Являясь активатором сигнального воспалительного каскада, комплекс MRP-8/14 представляет интерес как фармакологическая мишень. На сегодняшний день, генно-инженерные препараты, такие как ингибиторы янус-киназ, ингибиторы цитокиновых рецепторов, антицитокиновые препараты, применяются не только при онкологической патологии, но и при аутоиммунных заболеваниях. Эти препараты успешно применяют у больных с тяжелой формой COVID-19, блокируя иммунную дисрегуляцию, способствуя улучшению результатов лечения и снижению летальности у пациентов, находящихся в критическом состоянии [20, 21, 22, 23]. Одновременно с этим исследуется эффективность применения другой группы препаратов – моноклональных антител для блокирования, так называемых, иммунных чек-поинтов (PD-1; PD–L1) при критических состояниях, в частности, получены результаты на модели сепсиса мышей, свидетельствующие о снижении летальности при использовании атезолизумаба [24]. Что касается комплекса S100A8/A9, то исследования показывают, что экспериментальный препарат Tasquinimod, пероральный хинолин-3-карбоксамид связывается с S100A9 и комплексом S100A8/A9 в присутствии $Zn^2$+ и блокирует взаимодействие S100A9 с TLR4 или RAGE, ингибируя высвобождение TNF-α в S100A9 – зависимой модели in vivo [25]. Также, инолин-3-карбоксамид был использован с обнадеживающими результатами при воспалительных заболеваниях, таких как диабет 1 типа [11], СКВ (болезнь Либмана-Сакса) [26]. Таким образом, повышение уровня MRP-8/14 у больных тяжелой пневмонией на фоне гриппа A/H1N1, с одной стороны, отражает тяжесть состояния, с другой стороны, молекулы MRP-8 и MRP-14, выступая в качестве молекулярных паттернов, ассоциированных с повреждениями (DAMPs), стимулируют провоспалительный ответ, занимая одну из ключевых позиций в патогенезе системного воспаления и развития критического состояния у данной категории пациентов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Повышение плазменной концентрации белкового комплекса MRP-8/14 у больных тяжелой пневмонией на фоне гриппа A/H1N1 ассоциировано с тяжестью заболевания. Вероятно, MRP-8/14 может рассматриваться как потенциальная точка приложения фармакологического воздействия в интенсивной терапии критических состояний, что является, вполне осязаемым достижением персонифицированной медицины, наряду с успешно применяемыми сегодня ингибиторами янус-киназ, ингибиторами цитокиновых рецепторов, антицитокиновыми препаратами.

**Источник финансирования:**

Исследование выполнено при финансовом обеспечении ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России.

**Конфликт интересов**

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гусев Е. Ю., Черешнев В. А. Иммунологические и патофизиологические механизмы системного воспаления. *Медицинская иммунология*. 2012; 1–2. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/immunologicheskie-i-patofiziologicheskie-mehanizmy-sistemnogo-vospaleniya. [дата обращения: 04.04.2021]

2. Гусев Е. Ю., Зотова Н. В., Лазарева М. А. Цитокиновый ответ и другие отличительные особенности критических фаз системного воспаления при сепсисе. *Медицинская иммунология*. 2014; 2. URL: https://cyberleninka. ru/article/n/tsitokinovyy-otvet-i-drugie-otlichitelnye-osobennosti-kriticheskih-faz-sistemnogo-vospaleniya-pri-sepsise. [дата обращения: 04.04.2021]

3. Насонов Е. Л, Александрова Е. Н, Новиков А. А. Аутоиммунные ревматические заболевания – проблемы иммунопатологии и персонифицированной терапии. *Вестник РАМН*. 2015; 70 (2): 169–82. doi: 10.15690/vramn, v70i2.1310

4. Полушин Ю. С., Храпов К. Н., Майская М. Ю., Дикарев К. В. Вирусная пневмония гриппа А (H1N1), осложненная ОРДС. *Общая реаниматология*. 2010; 6 (3):15. doi.org/10.15360/1813-9779-2010-3-15

5. Ханова М. Ю., Григорьев Е. В. Роль рецепторов PD-1 и PD–L1 в развитии системного воспалительного ответа и методы иммуноадъювантной терапии. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2019; 23 (3): 76–83. doi.org/10.21688/1681-3472-2019-3-76-83

6. Щербо С. Н. Тенденции развития и технологии современной лабораторной медицины. *Лабораторная медицина*. 2013; (12): 39–44

7. Ma Y, Fan D, Xu S, Deng J, Gao X, Guan S, et al. Calprotectin in spondyloarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Int Immunopharmacol*. 2020; 88: 106948. doi: 10.1016/j. intimp. 2020.106948

8. Simard JC, Cesaro A, Chapeton-Montes J, et al. S100A8 and S100A9 induce cytokine expression and regulate the NLRP3 inflammasome via ROS-dependent activation of NF-κB (1.). *PLoS One*. 2013; 8 (8):e72138. doi:10.1371/journal. pone. 0072138

9. Foley Ch, MacDermott E, Killeen O. Myeloid-related proteins 8 and 14: potential biomarkers of disease activity of arthritis in children with trisomy 21. *Rheumatology*. 2015; 54 (2), doi.org/10.1093/rheumatology/keu521

10. Kerkhoff C, Nacken W, Benedyk M, Dagher MC, Sopalla C, Doussiere J. The arachidonic acid-binding protein S100A8/A9 promotes NADPH oxidase activation by interaction with p67phox and Rac-2. *FASEB J*. 2005; 19 (3):467–9. doi: 10.1096/fj. 04-2377fje

11. Coutant R, Landais P, Rosilio M, Johnsen C, Lahlou N, Chatelain P, et al. Low dose linomide in type I juvenile diabetes of recent onset: a randomised placebo-controlled

double blind trial. *Diabetologia.* 1998; 41 (9):1040-6. doi:10.1007/s001250051028

12. Tsai SY, Segovia JA, Chang TH, Morris IR, Berton MT, Tessier PA, et al. DAMP molecule S100A9 acts as a molecular pattern to enhance inflammation during influenza A virus infection: role of DDX21-TRIF-TLR4-MyD88 pathway. *PLoS Pathog.* 2014; 10 (1):e1003848. doi: 10.1371/journal. ppat. 1003848

13. Черешнев В. А., Гусев Е. Ю. Иммунологические и патофизиологические механизмы системного воспаления. *Медицинская иммунология.* 2012; 14 (1-2): 9–20

14. Артемьева О. В., Ганковская Л. В. Воспалительное старение как основа возраст-ассоциированной патологии. Медицинская иммунология. 2020;22 (3): 419–432. doi.org/10.15789/1563–0625-IAT-1938

15. Liu HY, Xiang HX, Xiang Y, Xu Z, Feng CM, Fei J, et al. The associations of serum S100A9 with the severity and prognosis in patients with community-acquired pneumonia: a prospective cohort study. BMC Infect Dis. 2021; 21 (1): 327. doi: 10.1186/s12879-021-06020-y

16. Mahler M, Meroni PL, Infantino M, Buhler KA, Fritzler MJ. Circulating Calprotectin as a Biomarker of COVID-19 Severity. Expert Rev Clin Immunol. 2021; 13:1–13. doi: 10.1080/1744666X. 2021.1905526

17. Udeh R, Advani S, de Guadiana Romualdo LG, Dolja-Gore X. Calprotectin, an Emerging Biomarker of Interest in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Med. 2021; 10 (4): 775. doi: 10.3390/jcm10040775

18. Al-Garawi A, Husain M, Ilieva D, Humbles AA, Kolbeck R, Stampfli MR, et al. Shifting of immune responsiveness to house dust mite by influenza A infection: genomic insights. J Immunol. 2012; 188 (2): 832–43. doi: 10.4049/jimmunol. 1102349

19. Franchi L, Eigenbrod T, Muñoz-Planillo R, Nuñez G. The inflammasome: a caspase-1-activation platform that regulates immune responses and disease pathogenesis. Nat Immunol. 2009; 10 (3): 241–7. doi: 10.1038/ni. 1703

20. Безопасность применения ремдесивира и тоцилизумаба при лечении COVID-19. Безопасность и риск фармакотерапии. 2020; 8 (3):160–162. doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-3-160-162

21. Насонов Е. Л. Коронавирусная болезнь-2019 (COVID-19): значение ингибиторов IL-6. Пульмонология. 2020; 30 (5): 629–644. doi: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-629-644

22. Смирнов В. С., Тотолян А. А. Некоторые возможности иммунотерапии при коронавирусной инфекции. Инфекция и иммунитет. 2020; 10 (3): 446–458. doi: 10.15789/2220–7619-SPO-1470

23. Сташкив В. И., Замятина К. А., Шантаревич М. Ю., Никитина И. В., Кармазановский Г. Г., Ревишвили А. Ш. КТ-семиотика пневмонии у пациентов с COVID-19, получающих терапию тоцилизумабом: обзор зарубежной литературы. Медицинская визуализация. 2020; 24 (2): 96–97. doi.org/10.24835/1607-0763-2020-2-96-97

24. Chen J, Chen R, Huang S, Zu B, Zhang S. Atezolizumab alleviates the immunosuppression induced by PD–L1-positive neutrophils and improves the survival of mice during sepsis. Mol Med Rep. 2021; 23 (2):1. doi: 10.3892/mmr. 2020.11783

25. Bjork P, Bjork A, Vogl T, Stenstrom M, Liberg D, Olsson A, et al. Identification of human S100A9 as a novel target for treatment of autoimmune disease via binding to quinoline-3-carboxamides. PLoS Biol. 2009; 7 (4): e97. doi: 10.1371/journal. pbio. 1000097

26. Bengtsson AA, Sturfelt G, Lood C, Rönnblom L, van Vollenhoven RF, Axelsson B, et al. Pharmacokinetics, tolerability, and preliminary efficacy of paquinimod (ABR-215757), a new quinoline-3-carboxamide derivative: studies in lupus-prone mice and a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, repeat-dose, dose-ranging study in p. Arthritis Rheumatol. 2012; 64 (5):1579–88. doi:10.1002/art. 33493

27. van Zoelen MA, Vogl T, Foell D, Van Veen SQ, van Till JW, Florquin S, et al. Expression and role of myeloid-related protein-14 in clinical and experimental sepsis. Am J Respir Crit Care Med. 2009; 180 (11): 1098–106. doi: 10.1164/rccm. 200810-1552OC

28. Wang S, Song R, Wang Z, Jing Z, Wang S, Ma J. S100A8/A9 in Inflammation. Front Immunol. 2018; 9: 1298. doi: 10.3389/fimmu. 2018.01298

## REFERENCES

1. Gusev EYu, Chereshnev VA. Immunological and pathophysiological mechanisms of systemic inflammation. Medical Immunology/Meditsinskaya Immunologiya. 2012; 1–2. URL: https://cyberleninka. ru/article/n/immunologicheskie-i-patofiziologicheskie-mehanizmy-sistemnogo-vospaleniya. [date of access: 04/04/2021]. (In Russ.)

2. Gusev EYu, Zotova NV, Lazareva MA. Cytokine response and other distinctive features of critical phases of systemic inflammation in sepsis. Medical Immunology/Meditsinskaya Immunologiya. 2014; 2. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/tsitokinovyy-otvet-i-drugie-otlichitelnye-osobennosti-kriticheskih-faz-sistemnogo-vospaleniya-pri-sepsise [date of access: 04/04/2021]. (In Russ.)

3. Nasonov EL, Aleksandrova EN, Novikov AA. Autoimmune rheumatic diseases – problems of immunopathology and personalized therapy. Vestnik RAMN. 2015; 70 (2):169–82. doi: 10.15690/vramn, v70i$^2$.1310. (In Russ.)

4. Polushin YuS, Khrapov KN, Maiskaya MYu, Dikarev KV. Viral Pneumonia Influenza A (H1N1) Complicated by Acute Viral Respiratory Distress Syndrome. General Reanimatology. 2010;6 (3):15. doi.org/10.15360/1813-9779-2010-3-15. (In Russ.)

5. Khanova MYu, Grigoryev EV. Roles of PD-1 and PD–L1 receptors in the development of systemic inflammatory response and immunoadjuvant therapy. Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya. Circulation Pathology and Cardiac Surgery. 2019; 23 (3):76–83. doi.org/10.21688/1681-3472-2019-3-76-83. (In Russ.)

6. Shcherbo SN. Development trends and technologies of modern laboratory medicine. Laboratornaya Meditsina. 2013; (12): 39–44 (In Russ.)

7. Ma Y, Fan D, Xu S, Deng J, Gao X, Guan S, et al. Calprotectin in spondyloarthritis: A systematic review and meta-analysis. Int Immunopharmacol. 2020; 88: 106948. doi: 10.1016/j. intimp. 2020.106948

8. Simard JC, Cesaro A, Chapeton-Montes J, et al. S100A8 and S100A9 induce cytokine expression and regulate the NLRP3 inflammasome via ROS-dependent activation of NF-κB (1.). PLoS One. 2013; 8 (8):e72138. doi:10.1371/journal. pone. 0072138

9. Foley Ch, MacDermott E, Killeen O. Myeloid-related proteins 8 and 14: potential biomarkers of disease activity of arthritis in children with trisomy 21. Rheumatology. 2015; 54 (2), doi.org/10.1093/rheumatology/keu521

10. Kerkhoff C, Nacken W, Benedyk M, Dagher MC, Sopalla C, Doussiere J. The arachidonic acid-binding protein S100A8/A9 promotes NADPH oxidase activation by interaction with p67phox and Rac-2. FASEB J. 2005; 19 (3):467–9. doi: 10.1096/fj. 04-2377fje

11. Coutant R, Landais P, Rosilio M, Johnsen C, Lahlou N, Chatelain P, et al. Low dose linomide in type I juvenile diabetes of recent onset: a randomized placebo-controlled double-blind trial. Diabetologia. 1998; 41 (9): 1040-6. doi: 10.1007/s001250051028

12. Tsai SY, Segovia JA, Chang TH, Morris IR, Berton MT, Tessier PA, et al. DAMP molecule S100A9 acts as a molecular pattern to enhance inflammation during influenza A virus

infection: role of DDX21-TRIF-TLR4-MyD88 pathway. PLoS Pathog. 2014; 10 (1):e1003848. doi: 10.1371/journal. ppat. 1003848

13. Chereshnev VA, Gusev EYu. Immunologicheskie i patofiziologicheskie mekhanizmy sistemnogo vospaleniya [Immunological and pathophysiological mechanisms of systemic inflammation]. Meditsinskaya immunologiya/ Medical Immunology. 2012; 14 (1–2): 9–20 (In Russ.)

14. Artemyeva OV, Gankovskaya LV. Inflammaging as the basis of age-associated diseases. Medical Immunology. 2020; 22 (3): 419–432. doi.org/10.15789/1563–0625-IAT-1938. (In Russ.)

15. Liu HY, Xiang HX, Xiang Y, Xu Z, Feng CM, Fei J, Fu L, Zhao H. The associations of serum S100A9 with the severity and prognosis in patients with community-acquired pneumonia: a prospective cohort study. *BMC Infect Dis.* 2021; 21 (1): 327. doi: 10.1186/s12879-021-06020-y

16. Mahler M, Meroni PL, Infantino M, Buhler KA, Fritzler MJ. Circulating Calprotectin as a Biomarker of COVID-19 Severity. *Expert Rev Clin Immunol.* 2021; 13:1–13. doi: 10.1080/1744666X. 2021.1905526

17. Udeh R, Advani S, de Guadiana Romualdo LG, Dolja-Gore X. Calprotectin, an Emerging Biomarker of Interest in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2021; 10 (4): 775. doi: 10.3390/jcm10040775

18. Al-Garawi A, Husain M, Ilieva D, Humbles AA, Kolbeck R, Stampfli MR, et al. Shifting of immune responsiveness to house dust mite by influenza A infection: genomic insights. *J Immunol.* 2012; 188 (2): 832–43. doi: 10.4049/jimmunol.1102349

19. Franchi L, Eigenbrod T, Muñoz-Planillo R, Nuñez G. The inflammasome: a caspase-1-activation platform that regulates immune responses and disease pathogenesis. *Nat Immunol.* 2009; 10 (3): 241–7. doi: 10.1038/ni. 1703

20. Safety of Remdesivir and Tocilizumab in COVID-19 Treatment. *Safety and Risk of Pharmacotherapy.* 2020; 8 (3): 160–162. doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-3-160-162. (In Russ.)

21. Nasonov EL. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): The Importance of IL-6 Inhibitors. *Pul'monologiya.* 2020; 30 (5): 629–644. doi: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-629-644. (In Russ.)

22. Smirnov VS, Totolyan AA. Some possibilities of immunotherapy for coronavirus infection. *Russian Journal of Infection and Immunity.* 2020; 10 (3): 446–458. doi: 10.15789/2220–7619-SPO-1470 (In Russ.)

23. Stashkiv VI, Zamyatina KA, Shantarevich MYu, Nikitina IV, Karmazanovsky GG, Revishvili AS. CT findings in patients with COVID-19 pneumonia after treatment with tocilizumab: foreign literature review. *Medical Visualization.* 2020; 24 (2): 96–104. doi.org/10.24835/1607-0763-2020-2-96-97. (In Russ.)

24. Chen J, Chen R, Huang S, Zu B, Zhang S. Atezolizumab alleviates the immunosuppression induced by PD–L1-positive neutrophils and improves the survival of mice during sepsis. *Mol Med Rep.* 2021; 23 (2):1. doi: 10.3892/mmr. 2020.11783

25. Bjork P, Bjork A, Vogl T, Stenstrom M, Liberg D, Olsson A, et al. Identification of human S100A9 as a novel target for treatment of autoimmune disease via binding to quinoline-3-carboxamides. *PLoS Biol.* 2009; 7 (4):e97. doi:10.1371/journal. pbio.1000097

26. Bengtsson AA, Sturfelt G, Lood C, Rönnblom L, van Vollenhoven RF, Axelsson B, et al. Pharmacokinetics, tolerability, and preliminary efficacy of paquinimod (ABR-215757), a new quinoline-3-carboxamide derivative: studies in lupus-prone mice and a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, repeat-dose, dose-ranging study in p. *Arthritis Rheumatol.* 2012; 64 (5):1579–88. doi:10.1002/art. 33493

27. van Zoelen MA, Vogl T, Foell D, Van Veen SQ, van Till JW, Florquin S, et al. Expression and role of myeloid-related protein-14 in clinical and experimental sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009; 180 (11): 1098–106. doi: 10.1164/rccm. 200810-1552OC

28. Wang S, Song R, Wang Z, Jing Z, Wang S, Ma J. S100A8/A9 in Inflammation. *Front Immunol.* 2018; 9:1298. doi:10.3389/fimmu. 2018.01298

**Сведения об авторах**

***Малярчиков Андрей Викторович*** – к.м.н., заведующий кафедрой симуляционно-тренингового обучения ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России; e-mail: malyarchikov@bk.ru. https://orcid.org/0000-0003-0559-797X (ответственный за переписку)

***Шаповалов Константин Геннадьевич*** – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России; e-mail: shkg26@mail.ru. https://orcid.org/0000-0002-3485-5176

***Лукьянов Сергей Анатольевич*** – к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России; e-mail: lukyanov-sergei@mail.ru. https://orcid.org/0000-0001-7997-9116

***Казанцева Людмила Сергеевна*** – соискатель кафедры анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России; e-mail: mila-kazantseva93@mail.ru. https://orcid. org/0000-0002-9816-9714

**Information about the authors**

***Andrey V. Malyarchikov*** – Cand. Sc. (Med), Head of Simulation Training Department, Chita State Medical Academy; e-mail: malyarchikov@bk.ru. https://orcid.org/0000-0003-0559-797X

***Konstantin G. Shapovalov*** – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care, Chita State Medical Academy; e-mail: shkg26@mail.ru. https://orcid.org/0000-0002-3485-5176

***Sergey A. Lukyanov*** – Cand. Sc. (Med), Associate Professor of the Department of Propedeutics of Internal Diseases, Chita State Medical Academy; e-mail: lukyanov-sergei@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-7997-9116

***Lyudmila S. Kazantseva*** – Applicant for the Department of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care, Chita State Medical Academy; e-mail: mila-kazantseva93@mail.ru. https://orcid.org/0000-0002-9816-9714

# МОРФОЛОГИЯ, ФИЗИОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ
# MORPHOLOGY, PHYSIOLOGY AND PATHOPHYSIOLOGY

## РОЛЬ «БЕЛКОВ СТАРОСТИ» И МАРКЕРОВ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ В РАЗВИТИИ СИНДРОМА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

**Дамдинов Р.И.,**
**Шаповалов К.Г.,**
**Троицкая Н.И.**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (672000, г. Чита, ул. Горького, 39А, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
**Дамдинов Руслан Иванович**,
e-mail: ruslan75.ru@mail.ru

### РЕЗЮМЕ

***Обоснование***. *Сахарный диабет на протяжении десятилетий является самым распространенным эндокринным заболеванием в мире. Темпы роста данного заболевания стали носить характер мировой пандемии. При сахарном диабете резко возрастают риски развития макрососудистых осложнений, что зачастую приводит к таким серьезным осложнениям, как диабетическая стопа.*

***Цель исследования:*** *определение уровней «белков старости» и маркеров дисфункции эндотелия, характерных для синдрома диабетической стопы.*

***Материалы и методы***. *Исследование проводилось в Лаборатории экспериментальной и клинической биохимии и иммунологии НИИ Молекулярной медицины Читинской государственной медицинской академии и включало определение содержания маркеров дисфункции эндотелия (гомоцистеин, эндотелин, $NO_x$, $NO_2$, $NO_3$), MMP-9, GDF-15/MIC-1, CCL11 путем твердофазного иммуноферментного анализа.*

***Результаты исследования***. *Для синдрома диабетической стопы характерен уровень GDF-15/MIC-1 равный 1440 пг/мл и более, и уровень $NO_x$, составляющий 20 мкмоль/л и более. При достижении указанных пороговых значений, вероятность развития синдрома диабетической стопы у больных сахарным диабетом, возрастает в 10 и 4 раза соответственно, что подтверждено результатами статистического анализа в программе IBM SPSS Statistics Version 25.0.*

***Выводы.*** *Увеличение уровня белка GDF-15/MIC-1 и метаболитов оксида азота у больных с сахарным диабетом II типа можно считать предикторами синдрома диабетической стопы. Включение данных показателей в структуру регрессионной модели позволяет диагностировать доклиническую стадию синдрома диабетической стопы, что в перспективе позволит оптимизировать тактику ведения и лечения данных пациентов.*

***Ключевые слова:*** *сахарный диабет, синдром диабетической стопы, белки старости, дисфункция эндотелия, GDF-15/MIC-1.*

**Для цитирования:** Дамдинов Р.И., Шаповалов К.Г., Троицкая Н.И. Роль «белков старости» и маркеров дисфункции эндотелия в развитии синдрома диабетической стопы. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6 (3): 77–85. doi: 10.29413/ABS. 2021–6.3.8

Статья поступила: 29.09.2020
Статья принята: 08.07.2021
Статья опубликована: 13.08.2021

# THE ROLE OF «OLD AGE PROTEINS» AND ENDOTELIAL DYSFUNCTION MARKERS IN DIABETIC FOOT SYNDROME DEVELOPMENT

**Damdinov R.I. ,**
**Shapovalov K.G.,**
**Troitskaya N. I.**

Chita State Medical Academy,
(Gorky St., 39A, 672000, Chita, Russian Federation)

Corresponding author:
**Ruslan I. Damdinov,**
e-mail: ruslan75.ru@mail.ru

## ABSTRACT

***Background.*** *Diabetes mellitus has been the most common endocrine disease in the world for decades. The growth rate of this disease has become a global pandemic. With diabetes, the risk of developing macrovascular complications increases dramatically, this often leads to serious complications such as diabetic foot.*

***The aim*** *of the study was to determine the levels of «old age proteins» and markers of endothelial dysfunction characteristic to the diabetic foot syndrome.*

***Materials and methods.*** *The study was carried out in the Laboratory of experimental and clinical biochemistry and immunology of the research Institute of Molecular medicine of the Chita State Medical Academy and included determining of endothelial dysfunction markers (homocysteine, endothelin, $NO_x$, $NO_2$, $NO_3$), MMP-9, GDF-15/MIC-1, CCL11 by solid-phase enzyme immunoassay.*

***Result.*** *Diabetic foot syndrome is characterized by the level of GDF-15/MIC-1 equal to 1440 PG/ml or more, and by $NO_x$ that equal to 20 mmol/l or more. When these thresholds are reached, the probability of developing diabetic foot syndrome in diabetic patients increases in 10 and 4 times, respectively, which is confirmed by the results of statistical analysis in the IBM SPSS Statistics Version 25.0 program.*

***Conclusions****. Increased levels of GDF-15/MIC-1 protein and nitric oxide metabolites in patients with type II diabetes can be considered as predictors of diabetic foot syndrome. The inclusion of these indicators in the structure of the regression model allows us to diagnose the preclinical stage of diabetic foot syndrome, which in the future will allow us to optimize the management and treatment of these patients.*

***Key words:*** *diabetes mellitus, diabetic foot syndrome, old age proteins, endothelial dysfunction, GDF-15/MIC-1*.

**For citation:** Damdinov R.I., Shapovalov K.G., Troitskaya N. I. The role of «old age proteins» and endotelial dysfunction markers in diabetic foot syndrome development. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(3): 77-85. doi: 10.29413/ABS.2021-6.3.8

Received:29.09.2020
Accepted: 08.07.2021
Published: 13.08.2021

## ОБОСНОВАНИЕ

В настоящее время самым распространенным эндокринным заболеванием в мире является сахарный диабет (СД), темпы роста которого приобрели масштаб мировой эпидемии. Согласно данным Международной Диабетической Федерации, численность пациентов с СД в возрасте 20–79 лет в мире на 1 января 2018 г. превысила 425 млн. [1, 2, 3, 4]. В Российской Федерации по данным регистра больных, СД на 1 января 2019 г. на диспансерном учете состояло 4,58 млн. человек (3,1% от общей численности населения), из них 92% (4,2 млн.) людей имеют СД 2 типа, 6% (256 тыс.) – СД 1 типа и 2% (90 тыс.) – другие типы СД, в том числе 8006 человек имели гестационный СД [5, 6, 7]. Однако эти данные недооценивают реальное количество пациентов, поскольку учитывают только выявленные и зарегистрированные случаи заболевания. Так, результаты обширного российского эпидемиологического исследования (NATION) подтверждают, что по обращаемости в рутинной клинической практике диагностируется лишь 54% СД 2 типа, а у 46% пациентов СД выявляется только посредством активного скрининга [6]. Таким образом, реальная численность пациентов с СД в Российской Федерации составляет не менее 9 млн. человек (около 6% населения).

В структуре соматической заболеваемости он занимает третье место, уступая лишь сердечно-сосудистой и онкологической патологиям. Среди всех форм преобладает диабет второго типа. Количество больных сахарным диабетом постоянно увеличивается в связи с ростом численности и «старением» населения, урбанизацией территорий, малоподвижным образом жизни, а также увеличением распространенности ожирения и гестационного сахарного диабета [7, 8].

Сахарный диабет является одним из основных предикторов развития макрососудистых осложнений. Кроме того, быстрыми темпами растет частота диабетической нейропатии, которая приводит к неблагоприятному течению эндокринной патологии, в том числе, к развитию синдрома диабетической стопы. В 2016 г. частота регистрации синдрома диабетической стопы (все стадии) в РФ составила 4,7% при СД 1 типа (473,6 на 10 тыс. взрослого населения) и 1,9% при СД 2 типа (194,8 на 10 тыс. взрослого населения). Распространенность синдрома диабетической стопы (СДС) в РФ в динамике 2013–2016 гг. имела тенденцию к некоторому снижению: частота СД 1 типа уменьшилась с 506,3 до 473,6 на 10 тыс. взрослых больных, частота СД 2 типа – с 214,60 до 194,8 на 10 тыс. взрослых больных. [9]. Причем у больных с синдромом диабетической стопы при наличии язв 5-летняя смертность составляет 43–55% [10]. Лечение не всегда эффективно и часто заканчивается ампутациями, которые проводят в 17–45 раз чаще, чем в общей популяции. Часто ампутации необходимо выполнять высоко – на уровне голени и бедра, что повышает послеоперационную летальность до 50% и ведет к инвалидизации больного [11, 12, 13]. Таким образом, синдром диабетической стопы является основной причиной госпитализации больных сахарным диабетом и серьезной социально-экономической проблемой [14].

Цитокины CCL11 и GDF-15/MIC-1 являются маркерами нарушения функций нервной, сердечно-сосудистой и иммунной систем [15, 16, 17]. Так, группа исследователей из медицинской школы Стэндфордского университета показала в эксперименте на мышах, что инъекции плазмы крови старых мышей молодым особям приводят к уменьшению количества пролиферирующих нейронов [15]. Такие изменения вызывали ухудшение способности молодых животных к решению пространственно-навигационных задач и снижению когнитивных функций. Дальнейшее изучение этой проблемы выявило белок, вызывающий данные изменения. Им оказался эозинофильный хемокин CCL11 (эотаксин), состоящий из 74 аминокислотных остатков и имеющий молекулярную массу 7,4 кДа. Прогрессивное увеличение уровня данного белка наблюдается по мере старения [15, 16, 17.]. Кроме того, в настоящее время выявлены взаимосвязи между уровнем эотаксина CCL11 и различными гемодинамическими и осциллярными индексами у женщин с гипертонической болезнью [18]. Исследования уровня белка GDF-15/MIC-1 в крови указывают на возможность прогнозирования тяжести течения ряда заболеваний, их осложнений, а также определения вероятности летального исхода, за что данный белок получил наименование «предиктор смерти» [19, 20, 21, 22].

Локальное нарушение микроциркуляции считается одним из ключевых звеньев патогенеза сахарного диабета и его осложнений, определяющих местные изменения тканей, общее состояние больных и их долговременный прогноз [23]. Поврежденные эндотелиальные клетки сосудов запускают ряд патологических процессов, приводящих к развитию диабетических макроангиопатий [24]. Исходя из определения дисфункции эндотелия как стойкого изменения структуры и/или функциональной активности эндотелия, приводящего к нарушению регуляции сосудистого тонуса, тромбозу и другим осложнениям [25], можно сделать вывод о влиянии состояния эндотелия на показатели микроциркуляции в конечностях и развитие сосудистых осложнений. Активно изучается роль дисфункции эндотелия в развитии атеросклероза, облитерирующего эндартериита, отморожений и другой патологии [26, 27].

Целью исследования явилась оценка уровня «белков старости» GDF-15/MIC-1 и CCL11 и маркеров дисфункции эндотелия при развитии синдрома диабетической стопы.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на базе ГУЗ «Краевая клиническая больница» и ГУЗ «Городская клиническая больница № 1» г. Чита в 2017–2020 гг., включало ретроспективный анализ 59 случаев госпитализации пациентов с сахарным диабетом 2 типа, выразивших добровольное согласие на участие в нашем исследо-

вании. Было выделено 3 исследуемые группы: 1 группа включала исследование содержания GDF-15/MIC-1 и CCL11 и маркеров дисфункции эндотелия у 21 относительно здорового человека, 2 группа – у 29 больных сахарным диабетом 2 типа без развития диабетической стопы, 3 группа – у 30 больных с синдром диабетической стопы. Группы сопоставимы по возрасту, полу и сопутствующей соматической патологии. Возраст обследуемых в 1 группе составил 65,0 [64,7; 67,1] лет, во 2 группе – 61,5 [60,0; 64,6] лет, в 3 группе – 66,0 [64,4; 68,8] лет (H = 3,14, df = 2, p = 0,21). Критерием включения в исследование явилось наличие сахарного диабета 2 типа. Критерии исключения: возраст обследуемых менее 50 и более 70 лет, туберкулез, кахексия различной этиологии, злокачественные новообразования, болезни крови, анемия, хроническая почечная недостаточность, сепсис, синдром зависимости от алкоголя, ХОБЛ, ревматизм, обострение хронических заболеваний, гинекологические заболевания у женщин. Всем пациентам с сахарным диабетом проводилось общее и специальное лабораторное и клиническое обследование, регламентированное действующими приказами и клиническими рекомендациями. Работа выполнена в соответствии с требованиями Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2013 г.), все участники исследования подписали добровольное информированное согласие. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, протокол №74 от 06.11.15 г.

Исследования проводились в Лаборатории экспериментальной и клинической биохимии и иммунологии НИИ Молекулярной медицины Читинской государственной медицинской академии (директор института – профессор, д. м. н. Ю. А. Витковский). Содержание маркеров дисфункции эндотелия (гомоцистеин, эндотелин, $NO_x$, $NO_2$, $NO_3$), MMP-9, GDF-15/MIC-1, CCL11 выполнялось методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА-ридер «Expert 96», ACSY, Великобритания). В сыворотке крови определяли концентрацию эндотелина с помощью реактивов «Biomedica», нитрита ($NO_2$), нитрата ($NO_3$), белка CCL11, матриксной металлопротеиназы 9 (MMP 9) – с помощью реактивов фирмы «RnDSystems», белка GDF-15/MIC-1 – наборы фирмы «BioVendor», гомоцистеина с использованием реактивов «Axis-Shield».

При проведении статистического анализа, авторы руководствовались принципами Международного комитета редакторов медицинских журналов (ICMJE) и рекомендациями «Статистический анализ и методы в публикуемой литературе» (SAMPL) [28, 29]. Оценка нормальности распределения признаков проводилась с помощью критерия Шапиро-Уилка. Учитывая распределение признаков, отличное от нормального, полученные данные представлены в виде медианы, первого и третьего квартилей: Me [$Q_1$; $Q_3$]. Для сравнения трех исследуемых групп по одному количественному признаку применялся критерий Краскела-Уоллиса (H). При наличии статистически значимых различий проводилось попарное сравнение с помощью критерия Манна-Уитни (U) с поправкой Бонферрони. Во всех случаях значение p< 0,05 считали статистически значимым [30]. Оценка статистической значимости различий номинальных значений проводилась за счет построения произвольной таблицы сопряженности с использованием критерия хи-квадрат Пирсона. Зависимость относительных показателей оценивалась путем сравнения полученного значения критерия хи-квадрат с критическим (определяло уровень значимости p). Учитывая наличие результативных и факторных признаков, ретроспективный характер исследования, оценка значимости различий показателей проводилась за счет определения отношения шансов. Статистическая значимость отношения шансов (p) оценивалась исходя из значений 95% доверительного интервала [31]. Для определения вероятности развития синдрома диабетической стопы, в зависимости от значений значимых параметров, использовалась бинарная логистическая регрессия. Диагностическая ценность разработанной модели определена путем построения ROC-кривой с последующим определением площади под ней [32]. Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ «IBM SPSS StatisticsVersion 25.0» (International Business Machines Corporation, license No. Z125-3301-14, США).

**ТАБЛИЦА 1**

**УРОВЕНЬ «БЕЛКОВ СТАРОСТИ» GDF-15/MIC-1 И CCL11 В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ, DF = 2**

**TABLE 1**

**THE LEVEL OF THE «OLD AGE PROTEINS» GDF/MIC AND CCL11 IN THE STUDY GROUPS, DF = 2**

| Исследуемый белок, пг/мл<br>The protein under study, pg/ml | 1 группа<br>Group 1<br>n = 21 | 2 группа<br>Group 2<br>n = 29 | 3 группа<br>Group 3<br>n = 30 | Статистическая значимость<br>Statistical significance |
|---|---|---|---|---|
| GDF-15/MIC-1 | 1695,5<br>[1007,0; 2384,0] | 3286,3<br>[2642,7; 3929,8] | 3791,8<br>[3134,5; 4449,1] | H = 20,32<br>p < 0,001 |
| CCL11 | 85,5 [77,3; 93,7] | 74,7 [67,3; 82,1] | 77,9 [71,6; 84,1] | H = 2,72<br>p = 0,26 |

**ТАБЛИЦА 2**

**УРОВЕНЬ МАРКЕРОВ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ, DF = 2**

**TABLE 2**

**LEVEL OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION MARKERS IN THE STUDY GROUPS DF = 2**

| Исследуемые маркеры<br>Markers under study | 1 группа<br>Group 1<br>n = 21 | 2 группа<br>Group 2<br>n = 29 | 3 группа<br>Group 3<br>n = 30 | Статистическая значимость<br>Statistical significance |
|---|---|---|---|---|
| Homocysteine, мкмоль/л | 5,9 [5,3; 6,5] | 6,6 [6,2; 7,1] | 6,7 [6,2; 7,2] | H = 1,14<br>p = 0,56 |
| Эндотелин, фмоль/мл | 1,2 [0,8; 1,6] | 1,1 [1,0; 1,3] | 1,3 [1,0; 1,6] | H = 1,13<br>p = 0,57 |
| $NO_x$, мкмоль/л | 21,3 [19,8; 22,8] | 17,9 [16,5; 19,3] | 21,1 [19,7; 22,4] | H = 3,23<br>p = 0,20 |
| $NO_2$, мкмоль/л | 13,8 [12,9; 14,7] | 11,7 [10,8; 12,6] | 12,2 [11,3; 13,0] | H = 2,59<br>p = 0,27 |
| $NO_3$, мкмоль/л | 7,5 [6,4; 8,6] | 6,2 [5,0; 7,4] | 8,9 [7,8; 10,1] | H = 0,66<br>p = 0,72 |
| MMP-9, нг/мл | 696,4 [484,7; 908,0] | 857,4 [565,2; 1149,6] | 894,1 [602,8; 1185,3] | H = 0,18<br>p = 0,91 |

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что уровень белка GDF-15/MIC-1у больных сахарным диабетом практически в 2 раза превышает таковой у группы контроля (U = 119,0, p< 0,001). При развитии синдрома диабетической стопы уровень данного белка превышает референсные значения в 2,2 раза (U = 96,0, p< 0,001) (табл. 1).

Уровень GDF-15/MIC-1 статистически значимо различался у пациентов 1 и 3 группы (U = 467,0, p = 0,005). Однако между значениями GDF-15/MIC-1 у пациентов 1 и 2 группы (U = 539,5, p = 0,06), а также пациентов 2 и 3 группы (U = 371,0, p = 0,33) отсутствовали статистически значимые различия. Таким образом, обращает на себя внимание тот факт, что увеличение уровня GDF-15/MIC-1 является более патогномоничным для развития синдрома диабетической стопы. Изменения уровня эотаксина CCL11 являются неспецифическими, поэтому не следует рассматривать его в качестве предиктора синдрома диабетической стопы (p>0,05).

При оценке уровня маркеров дисфункции эндотелия обращает на себя внимание отсутствие статистически значимых различий в исследуемых группах (табл. 2).

С целью проведения бинарной логистической регрессии выполнено преобразование наиболее значимых количественных параметров (p< 0,3) в номинальные данные (табл. 3).

Уровень GDF-15/MIC-1, равный 1440 пг/мл и более, в 1 группе встречается в 9,5% (2/21), во 2 группе – в 58,6% (17/29), в 3 группе – в 93,3% (28/30) случаев ($\chi^2$ = 35,80, df = 2, p< 0,001). Вероятность развития синдрома диабетической стопы у больных сахарным диабетом при уровне GDF-15/MIC-1, составляющем 1440 пг/мл и более, возрастает практически в 10 раз (OR = 9,88, 95% CI 1,97–49,62). Уровень значимости дан-

**ТАБЛИЦА 3**

**АЛГОРИТМ ПРЕОБРАЗОВАНИЯ НАИБОЛЕЕ ЗНАЧИМЫХ КОЛИЧЕСТВЕННЫХ ПЕРЕМЕННЫХ В НОМИНАЛЬНЫЕ ДАННЫЕ**

**TABLE 3**

**ALGORITHM FOR CONVERTING THE MOST SIGNIFICANT QUANTITATIVE VARIABLES INTO NOMINAL DATA**

| Показатель<br>Indicator | Алгоритм преобразования Algorithm for converting | |
|---|---|---|
| | 0 | 1 |
| GDF-15/MIC-1, пг/мл | Менее 1440 | 1440 и более |
| CCL11, пг/мл | Более 88 | 88 и менее |
| $NO_x$, мкмоль/л | Менее 20 | 20 и более |
| $NO_2$, мкмоль/л | Более 13 | 13 и менее |

**ТАБЛИЦА 4**

**ЗНАЧИМОСТЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В СТРУКТУРЕ ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ**

**TABLE 4**

**INDICATORS SIGNIFICANCE IN THE STRUCTURE OF THE DIAGNOSTIC MODEL**

| Модель | B | Среднеквадратичная ошибка | Вальд | Степень свободы | Значимость | Exp (B) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Константа | -2,45 | 0,89 | 7,59 | 1 | 0,006 | 0,09 |
| GDF | 2,5 | 0,89 | 8,01 | 1 | 0,005 | 12,55 |
| $NO_x$ | 1,6 | 0,73 | 4,77 | 1 | 0,03 | 4,91 |

ной взаимосвязи соответствует p < 0,05, так как 95% ДИ OR не включает в себя единицу. Содержание эотаксина CCL11, равное 88 пг/мл и менее, в 1 группе встречается в 61,9% (13/21), во 2 группе – в 62,1% (18/29), в 3 группе – в 60,0% (18/30) случаев ($\chi^2$ = 0,05, df = 2, p= 0,97). Уровень $NO_x$, превышающий 20 мкмоль/л, в 1 группе встречается в 52,4% (11/21), во 2 группе – в 17,2% (5/29), в 3 группе – 43,3% (13/30) случаев ($\chi^2$ = 7,55, df = 2, p = 0,02). Вероятность развития синдрома диабетической стопы у больных сахарным диабетом при уровне $NO_x$, составляющем 20 мкмоль/л и более, возрастает практически в 4 раза (OR = 3,67, 95% CI 1,10–12,24). Уровень значимости данной взаимосвязи соответствует p < 0,05, так как 95% ДИ OR не включает в себя единицу. Значение $NO_2$, равное 13 мкмоль/л и менее, в 1 группе встречается в 33,3% (7/21), во 2 руппе – в 48,3% (14/29), в 3 группе – в 60,0% (18/30) случаев ($\chi^2$ = 3,52, df = 2, p = 0,17). Учитывая отсутствие статистической значимости между уровнями CCL11 и $NO_2$ в исследуемых группах, решено отказаться от включения данных показателей в уравнение логистической регрессии.

На основании бинарной логистической регрессии, было получено уравнение вида: $RDF=\frac{100\%}{1+e^{2,45-2,5GDF-1,6NO_x}}$, где RDF – вероятность развития синдрома диабетической стопы; 2,45 – константа (регрессионный коэффициент b0); 2,5 и 1,6 – нестандартизованные коэффициенты b; GDF – уровень GDF-15/MIC-1, при значениях равных 1440 пг/мл и более, принимающий значение «1», в противном случае – «0»; $NO_x$ – уровень $NO_x$, при значениях равных 20 мкмоль/л и более, принимающий значение «1», в противном случае – «0»; e – основание натурального логарифма (e ~2,72). Вероятность более 50% считали высокой.

На основании анализа уравнения логистической регрессии определена значимость показателей в структуре диагностической модели (табл. 4).

Чувствительность разработанной диагностической модели составляет 0,93, специфичность – 0,59. Площадь под ROC-кривой составляет 0,68 (95% CI 0,54–0,82). Стандартная ошибка составляет 0,07 (рис. 1)

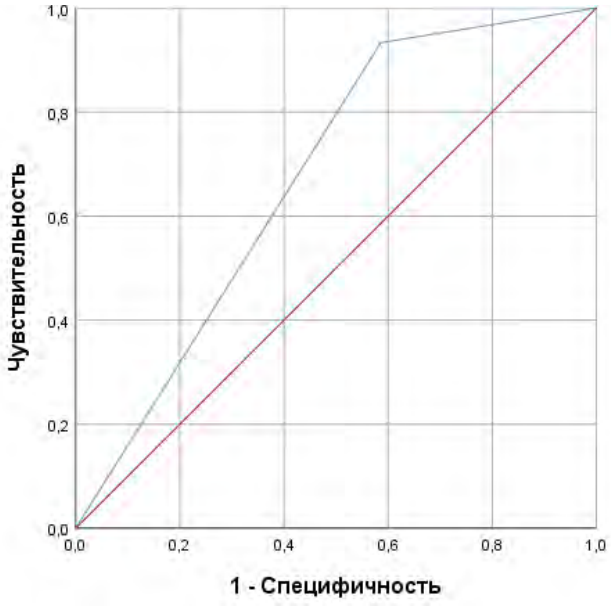



***РИС. 1.***
*Площадь под ROC-кривой*

***FIG. 1.***
*Area under the ROC-curve*

Несмотря на гипотетически функциональную связь между уровнем исследуемых маркеров и фактом развития синдрома диабетической стопы, полученная модель позволяет выполнить раннюю диагностику только около 70% истинно положительных случаев. Вероятно, данный факт обусловлен развитием диабетической стопы преимущественно на фоне нарушения внутриклеточного гомеостаза или различной длительности заболевания сахарным диабетом. Кроме того, ключевую роль в регуляции гомеостаза и сосудистого тонуса играет эндотелий. И у пациентов с сахарным диабетом, наряду с накоплением свободных радикалов, оказывающих повреждающее действие на целостность и функционирование эндотелиоцитов, снижение биодоступности оксида азота (NO) вследствие инсулинорезистентности, может привести к развитию эндотелиальной дисфункции. А она, в свою очередь, является системным явлением, при котором эндотелий не может поддерживать сосудистый гомеостаз. Дегенеративные процессы, начинаясь на клеточном и молекулярном уровнях, постепенно влияют на изменение функциональных возможностей всех органов и систем [33, 34]. Белки же старости являются неспецифическими маркерами повреждения эндотелия, который способствует развитию синдрома диабетической стопы у пациентов с сахарным диабетом.

Дальнейшая доработка и включение новых значимых параметров в модель, по мере изучения патогенеза диабетической стопы, позволит повысить ее чувствительность и специфичность.

## ВЫВОДЫ

Осложненное течение сахарного диабета 2 типа с развитием синдрома диабетической стопы сопровождается выраженными изменениями в крови уровня белка GDF-15/MIC-1 и метаболитов оксида азота. Разработанная диагностическая модель позволяет проводить раннее прогнозирование развития синдрома диабетической стопы.

**Конфликт интересов**

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Standards of Medical Care in Diabetes-2021: Improving Care and Promoting Health in Populations. *Diabetes Care*. 2021; 44 (1): 7–14. doi.org/10.2337/dc21-S001

2. Standards of Medical Care in Diabetes-2021: Summary of Revisions. *Diabetes Care*. 2021; 44 (1): 4–6. doi.org/10.2337/dc21-Srev

3. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет типа 1: реалии и перспективы. М.: *Медицинское информационное агентство*; 2016.

4. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas. 8th ed. Brussels*: IDF; 2017; 148

5. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Викулова О.К., Галстян Г.Р., Кураева Т.Л. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. *Сахарный диабет*. 2019; 22 (1): 10. doi: 10.14341/DM221S1

6. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). *Сахарный диабет*. 2016; 19 (2):104–112. doi: 10.14341/DM2004116–17

7. Ахметова Е.С., Ларева Н.В., Мудров В.А., Гергесова Е.Е. Особенности течения беременности при гестационном сахарном диабете и прогнозирование диабетической фетопатии. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2017; 66 (4): 14–24. doi.org/10.17816/JOWD66414–24

8. Дедов И.А., Шестакова М.В. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным федерального регистра сахарного диабета. *Сахарный диабет*. 2017; 20 (1): 13–41. doi.org/10.14341/DM8664

9. Галстян Г.Р., Викулова О.К., Исаков М.А., Железнякова А.В., Серков А.А., Егорова Д.Н. и др. Эпидемиология синдрома диабетической стопы и ампутаций нижних конечностей в Российской Федерации по данным Федерального регистра больных сахарным диабетом (2013–2016 гг.). *Сахарный диабет*. 2018; 21 (3): 170–177. doi: 10.14341/DM9688

10. Miyajima S, Shirai A, Yamamoto S. Risk factors for major amputations in diabetic foot gangrene patients. *Diabetes Res Clin Pract*. 2006; 7 (3): 272–279. doi.org/10.1016/j. diabres. 2005.07.005

11. Дедов И.И. Сахарный диабет: развитие технологий в диагностике, лечении и профилактике (пленарная лекция). *Сахарный диабе*т. 2010; (3): 6–13

12. Оболенский В.Н., Никитин В.Г., Леваль П.Ш., Ермолова Д.А., Молочников А.Ю., Ермолов А.А. Лечебно-диагностический алгоритм при синдроме диабетической стопы: стандарты и новые технологии. *РМЖ: хирургия*. 2012; (12): 585–598

13. Черданцев Д.В., Николаева Л.П., Степаненко А.В., Константинов Е.П. Диабетические макроангиопатии: методы восстановления кровотока. *Фундаментальные исследования*. 2010; (1): 95–99

14. Бродский И.Н., Деев Р.В. Место ангиогенной терапии в программе лечения пациентов с критической ишемией нижних конечностей. *Медицинский альманах. Хирургия.* 2013; 5 (29): 156–157. doi.org/10.21145

15. Villeda SA, Luo J, Mosher KI et al. The ageing systemic milieu negatively regulates neurogenesis and cognitive function. *Nature*. 2011; 477: 90–94. doi.org/10.1038/nature10357

16. Bitto A, Kaeberlein M. Rejuvenation: it's in our blood. *Cell Metab*. 2014; 20: 2–4. doi: 10.1016/j. cmet. 2014.06.007

17. Castellano JM, Kirby ED, Wyss-Coray T. Blood-Borne Revitalization of the Aged Brain. *JAMA Neurol.* 2015; 72 (10): 1191–1194. doi.org/10.1001/jamaneurol. 2015.1616

18. Кузник Б.И., Гусева Е.С., Давыдов С.О., Смоляков Ю.Н., Цыбиков Н.Н. Влияние «белка молодости» GDF11 и «белков старости» CCL11, GDF15, JAM-A на состояние кардиогемодинамических функций у женщин с гипертонической болезнью. *Артериальная гипертензия*. 2019; 25 (5): 527–539. doi.org/10.18705/1607-419X-2019-25-5-527-539

19. Corre J, Hebraud B, Bourin P. Concise review: growth differentiation factor 15 in pathology: a clinical role? *Stem Cells Transl Med*. 2013; 12: 946–952. doi.org/10.5966/sctm. 2013–0055

20. Corre J, Labat E, Espagnolle N, Hébraud B, Avet-Loiseau H, Rousse M. et al. Bioactivity and prognostic significance of growth differentiation factor GDF15 secreted by bone marrow mesenchymal stem cells in multiple myeloma. *Cancer Res*. 2012; 72: 1395–1406. doi.org/10.1158/0008–5472. CAN-11-0188

21. Eggers KM, Kempf T, Wallentin L, Wollert K, Lind L. Change in growth differentiation factor 15 concentrations over time independently predicts mortality in community-dwelling elderly individuals. *Clin Chem*. 2013; 59 (7): 1091–1098. doi.org/10.1373/clinchem. 2012.201210

22. Wiklund F, Bennet A, Magnusson P, Eriksson U, Lindmark F, Wu L. et al. Macrophage inhibitory cytokine-1 (MIC-1/GDF15): a new marker of all-cause mortality. *Aging Cell*. 2010; 9 (6): 1057–1064. doi.org/10.1111/j. 1474–9726.2010.00629

23. Левин Г. Я, Кудрицкий С. Ю, Изумрудов М.Р. Корреляция изменений гемореологии и микроциркуляции при синдроме диабетической стопы. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2011; 10 (3): 44–48. doi.org/10.24884/1682-6655-2011-10-3-44-48

24. Cifte M, Ertug H, Parlak M, Akcurin G, Kardelen F. Investigation of endothelial dysfunction and arterial stiffness in children with type 1 diabetes mellitus and the association with diastolic dysfunction. *DiabVaseDis Res*. 2014; 11 (1): 19–25. doi.org/10.1177/1479164113508564

25. Власов Т.Д., Петрищев Н.Н., Лазовская О.А. Дисфункция эндотелия. Правильно ли мы понимаем этот термин? *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2020; 17 (2): 76–84. doi.org/10.21292/2078-5658-2020-17-2-76-84

26. Воробьева Е.Н., Шумахер Г.И., Хорева М.А., Осипова И.В. Дисфункция эндотелия – ключевое звено в патогенезе атеросклероза. *Российский кардиологический журнал*. 2010; 82 (2): 84–91

27. Михайличенко М.И., Шаповалов К.Г., Мудров В.А., Груздева О.С. Динамика матриксных металлопротеиназ при местной холодовой травме. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4 (5): 79–83. doi.org/10.29413/ABS. 2019-4.5.13

28. International Committee of Medical Journal Editors. *Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals: writing and editing for biomedical publication*. 2011. Available from: http://www. icmje. org. [Date of access: 01.09.2020]

29. Lang TA, Altman DG. Statistical analyses and methods in the published literature: The SAMPL guidelines. *Medical Writing*. 2016; 25 (3): 31–36. doi.org/10.18243/eon/2016.9.7.4

30. Мудров В.А. Алгоритмы статистического анализа количественных признаков в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS. *Забайкальский медицинский вестник*. 2020; (1):140–150

31. Мудров В.А. Алгоритмы статистического анализа качественных признаков в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS. *Забайкальский медицинский вестник*. 2020; (1):151–163

32. Мудров В.А. Алгоритмы регрессионного анализа данных в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS. *Забайкальский медицинский вестник*. 2020; (2): 177–190

33. Булаева Н.И., Голухова Е.З. Эндотелиальная дисфункция и оксидативный стресс: роль в развитии кардиоваскулярной патологии. *Креативная кардиология*. 2013; 1: 14–22

34. Пузик С.Г. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе артериальной гипертензии и прогрессировании атеросклероза. *Семейная медицина*. 2018; 76 (2): 69–74

## REFERENCES

1. Standards of Medical Care in Diabetes-2021: Improving Care and Promoting Health in Populations. *Diabetes Care*. 2021; 44 (1): 7–14. doi.org/10.2337/dc21-S001

2. Standards of Medical Care in Diabetes-2021: Summary of Revisions. *Diabetes Care*. 2021; 44 (1): 4–6. doi.org/10.2337/dc21-Srev

3. Dedov II, Shestakova MV. Type 1 diabetes mellitus: realities and prospects. Moscow: *Medicinskoe informacionnoe agentstvo*. 2016 (In Russian)

4. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*. *8th ed. Brussels*: IDF. 2017; 148

5. Dedov II, Shestakova MV, MayorovA Yu, Vikulova OK, Galstyan GR, Kuraeva TL. et al. Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes*. 2016; 19 (2): 104–112. doi:10.14341/DM2004116–17

6. Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR. Prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). *Diabetes*. 2016; 19 (2):104–112. doi: 10.14341/DM2004116–17

7. Akhmetova ES, Lareva NV, Mudrov VA, Gergesova EE. Features of the course of pregnancy in gestational diabetes mellitus and prediction of diabetic fetopathy. *Journal of obstetrics and women's deseases*. 2017; 66 (4): 14–24. doi.org/10.17816/JOWD66414–24 (In Russian)

8. Dedov IA, Shestakova MV. Epidemiology of Diabetes Mellitus in the Russian Federation: Clinical and Statistical Analysis Based on Data from the Federal Register of Diabetes Mellitus. *Diabetes*. 2017; 20 (1): 13–41. doi.org/10.14341/DM8664 (In Russian)

9. Galstyan GR, Vikulova OK, Isakov MA, Zheleznyakova AV, Serkov AA, Egorova DN. et al. Epidemiology of diabetic foot syndrome and lower limb amputations in the Russian Federation according to the Federal Register of Diabetic Patients (2013–2016). *Diabetes*. 2018; 21 (3):170–177. doi: 10.14341/DM9688

10. Miyajima S, Shirai A, Yamamoto S. Risk factors for major amputations in diabetic foot gangrene patients. *Diabetes Res ClinPract*. 2006; 7 (3): 272–279. doi.org/10.1016/j. diabres. 2005.07.005

11. Dedov II. Diabetes mellitus: development of technologies in diagnosis, treatment and prevention (plenary lecture). *Diabetes*. 2010; (3): 6–13 (In Russian)

12. Obolensky VN, Nikitin VG, Leval PSh, Ermolova DA, Molochnikov AYu, Ermolov AA. Medical and diagnostic algorithm for diabetic foot syndrome: standards and new technologies. *Russian medical journal: surgery*. 2012; (12): 585–598 (In Russian)

13. Cherdantsev DV, Nikolaeva LP, Stepanenko AV, Konstantinov EP. Diabetic macroangiopathies: methods of restoring blood flow. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2010; (1): 95–99 (In Russian)

14. Brodsky IN, Deev RV. The place of angiogenic therapy in the treatment program for patients with critical lower limb ischemia. *Medicinskij al'manah. Hirurgiya*. 2013; 5 (29): 156–157. doi.org/10.21145 (In Russian)

15. Villeda S, Luo J, Mosher K et al. The ageing systemic milieu negatively regulates neurogenesis and cognitive function. *Nature*. 2011; 477: 90–94. doi.org/10.1038/nature10357

16. Bitto A, Kaeberlein M. Rejuvenation: it's in our blood. *Cell Metab*. 2014; 20: 2–4. doi.org/10.1016/j. cmet. 2014.06.007

17. Castellano JM, Kirby ED, Wyss-Coray T. Blood-Borne Revitalization of the Aged Brain. *JAMA Neurol*. 2015; 72 (10): 1191–1194. doi.org/10.1001/jamaneurol. 2015.1616

18. Kuznik BI, Guseva ES, Davydov SO, SmolyakovYuN, Tsybikov NN. Influence of «youth protein» GDF11 and «old age proteins» CCL11, GDF15, JAM-A on the state of cardiohemodynamic functions in women with essential hypertension. *Arterial'naya gipertenziya*. 2019; 25 (5): 527–539. doi.org/10.18705/1607-419X-2019-25-5-527-539 (In Russian)

19. Corre J, Hebraud B, Bourin P. Concise review: growth differentiation factor 15 in pathology: a clinical role? *Stem Cells Transl Med*. 2013; 12: 946–952. doi.org/10.5966/sctm. 2013–0055

20. Corre J, Labat E, Espagnolle N, Hébraud B, Avet-Loiseau H, Rousse M. et al. Bioactivity and prognostic significance of growth differentiation factor GDF15 secreted by bone marrow mesenchymal stem cells in multiple myeloma. *Cancer Res*. 2012; 72: 1395–1406. doi.org/10.1158/0008–5472. CAN-11–0188

21. Eggers KM, Kempf T, Wallentin L, Wollert K, Lind L. Change in growth differentiation factor 15 concentrations over time independently predicts mortality in community-dwelling elderly individuals. *Clin Chem*. 2013; 59 (7): 1091–1098. doi.org/10.1373/clinchem. 2012.201210

22. Wiklund F, Bennet A, Magnusson P, Eriksson U, Lindmark F, Wu L. et al. Macrophage inhibitory cytokine-1 (MIC-1/GDF15): a new marker of all-cause mortality. *Aging Cell*. 2010; 9 (6): 1057–1064. doi.org/10.1111/j. 1474–9726.2010.00629. x

23. Levin GYa, Kudritskiy SYu, Izumrudov MR. Correlation of changes in haemorheology and microcirculation in diabetic foot syndrome. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrocirkulyaciya*. 2011; 10 (3): 44–48. doi.org/10.24884/1682-6655-2011-10-3-44-48. (In Russian)

24. Cifte M, Ertug H, Parlak M, Akcurin G, Kardelen F. Investigation of endothelial dysfunction and arterial stiffness in children with type 1 diabetes mellitus and the association with diastolic dysfunction. *Diab Vase Dis Res*. 2014; 11 (1): 19–25. doi.org/10.1177/1479164113508564

25. Vlasov TD, Petrishchev NN, Lazovskaya OA. Endothelial dysfunction. Do we understand this term correctly? *Bulletin of Anesthesiology and Reanimatology*. 2020; 17 (2): 76–84. doi.org/10.21292/2078-5658-2020-17-2-76-84. (In Russian)

26. Vorobieva EN, Schumacher GI, Khoreva MA, Osipova IV. Endothelial dysfunction is a key link in the pathogenesis of atherosclerosis. *Russian journal of cardiology*. 2010; 82 (2): 84–91. (In Russian)

27. Mikhailichenko MI, Shapovalov KG, Mudrov VA, Gruzdeva OS. Dynamics of matrix metalloproteinases in local cold injury. *Acta biomedical scientifica*. 2019; 4 (5): 79–83. doi.org/10.29413/ABS. 2019–4.5.13. (In Russian)

28. International Committee of Medical Journal Editors. *Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals: writing and editing for biomedical publication*. 2011. Available from: http://www. icmje. org. [date of access: 01.09.2021]

29. Lang TA, Altman DG. Statistical analyses and methods in the published literature: The SAMPL guidelines. *Medical Writing*. 2016; 25 (3): 31–36. doi.org/10.18243/eon/2016.9.7.4

30. Mudrov VA. Statistical analysis algorithms of quantitative features in biomedical research using the SPSS software package. *Zabajkal'skij medicinskij vestnik*. 2020; (1): 140–150. (In Russian)

31. Mudrov VA. Statistical analysis algorithms of qualitative features in biomedical research using the SPSS software package. *Zabajkal'skij medicinskij vestnik*. 2020; (1):151–163. (In Russian)

32. Mudrov VA. Algorithms for performing data correlation analysis in biomedical research using the SPSS software package. *Zabajkal'skij medicinskij vestnik*. 2020; 2: 177–190. (In Russian)

33. Bulaeva NI, Golukhova EZ. Endothelial dysfunction and oxidative stress: a role in the development of cardiovascular pathology. *Creative cardiology*. 2013; 1: 14–22

34. Puzik SG. Endothelial dysfunction in the pathogenesis of arterial hypertension and the progression of atherosclerosis. *Family medicine.* 2018; 76 (2): 69–74

**Сведения об авторах**

***Дамдинов Руслан Иванович*** – ассистент кафедры анатомии с курсом топографической анатомии и оперативной хирургии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России. Адрес: 672090, г. Чита, ул. Горького, 39а; e-mail: ruslan75.ru@mail.ru. https://orcid.org/0000-0002-6682-8359

***Шаповалов Константин Геннадьевич*** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России. Адрес: 672090, г. Чита, ул. Горького, 39а; e-mail: shkg26@mail.ru. http://orcid.org/0000-0002-3485-5176

Т***роицкая Наталья Игоревна*** – ассистент кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России. Адрес: 672090, г. Чита, ул. Горького, 39а; e-mail: troicachita@mail. ru. http://orcid.org/0000-0002-8973-753X

**Information about the authors**

***Ruslan I. Damdinov*** – Assistant of the Department of Anatomy with a course in Topographic Anatomy and Operative Surgery, Chita State Medical Academy. Address: 672090, Chita, Gorky St., 39a, Russia; e-mail: ruslan75.ru@mail.ru. https://orcid.org/0000-0002-6682-8359

***Konstantin G. Shapovalov*** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care, Chita State Medical Academy. Address: 672090, Chita, Gorky St., 39a, Russia; e-mail: shkg26@mail.ru. http://orcid.org/0000-0002-3485-5176

***Natalia I. Troitskaya*** – Assistant of the Department of Hospital Surgery, Chita State Medical Academy. Address: 672090, Chita, Gorky St., 39a, Russia; e-mail: troicachita@mail. ru. http://orcid.org/0000-0002-8973-753X

# МИКРОБИОЛОГИЯ И ВИРУСОЛОГИЯ
# MICROBIOLOGY AND VIROLOGY

## ПОЛУЧЕНИЕ ГИПЕРИММУННЫХ ПСЕВДОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ СЫВОРОТОК

**Загоскина Т.Ю.,**
**Марков Е.Ю.,**
**Андреевская Н.М.,**
**Климов В.Т.,**
**Николаев В.Б.,**
**Крюкова А.В.,**
**Игумнова С.В.,**
**Долгова Т.М.,**
**Гаврилова О.В.,**
**Колесникова В.Ю.,**
**Чеснокова М.В.,**
**Попова Ю.О.,**
**Балахонов С.В.**

ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека
(664047, г. Иркутск,
ул. Трилиссера, 78, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
**Загоскина Татьяна Юрьевна,**
e-mail: t_y_z_@mail.ru

Статья получена: 24.05.2021
Статья принята: 30.06.2021
Статья опубликована: 13.08.2021

## РЕЗЮМЕ

***Актуальность.*** *Псевдотуберкулез остается серьезной проблемой здравоохранения, что диктует необходимость разработки простых и экспрессных методов диагностики этого заболевания. Эффективность последних во многом зависит от активности и специфичности диагностических сывороток. В настоящее время у нас в стране выпускается сыворотка диагностическая к Yersinia pseudotuberculosis О-моновалентная (серотип I, III) с регламентированной областью применения: для ориентировочной реакции агглютинации на стекле (ФБУН НИИЭМ им. Пастера, г. Санкт-Петербург). Получение псевдотуберкулезных сывороток для более широкой сферы их использования, в частности, в качестве источника специфических антител при конструировании диагностических иммунобиологических препаратов и тест-систем на псевдотуберкулез, является актуальным и востребованным в практике здравоохранения.*

***Цель исследования:*** *получение гипериммунных псевдотуберкулезных сывороток, перспективных для использования в практике лабораторных исследований на псевдотуберкулез.*

***Материалы и методы.*** *Животными-продуцентами псевдотуберкулезных сывороток служили кролики породы шиншилла в возрасте 3–6 мес., весом 2,5–3,0 кг. В качестве иммуногенов использовали корпускулярный антиген (КАг) – инактивированную кипячением суспензию клеток эпидемически значимого штамма Yersinia pseudotuberculosis 3704 O:1b, выделенного при вспышке псевдотуберкулеза в г. Зима Иркутской области, и препарат наружных мембран, содержащий липополисахарид, как основной поверхностный иммуноген данного штамма. Для адсорбции экспериментальных сывороток, с целью минимизации неспецифического реагирования, использовали гетерологичные микроорганизмы Escherichia coli, Salmonella typhimurium, Shigella flexneri и Y. enterocolitica O:3, имеющие сходство поверхностных антигенных структур с возбудителем псевдотуберкулеза. Наличие специфических антител в экспериментальных псевдотуберкулезных сыворотках определяли в развернутой реакции агглютинации (РА).*

***Результаты.*** *Подобраны оптимальные схемы иммунизации кроликов, позволившие получить гипериммунные сыворотки против антигенов Y. pseudotuberculosis 3704 O:1b с активностью в развернутой реакции агглютинации 1:3200–1:6400. В невысоких разведениях экспериментальных сывороток (1:100–1:400), полученных против корпускулярного антигена и антигенов наружных мембран, в РА наблюдалось перекрестное реагирование с гетерологичными штаммами (Escherichia coli, Salmonella typhimurium, Shigella flexneri, Y. enterocolitica O:3, S. enteritidis Gartnery). После адсорбции экспериментальных псевдотуберкулезных сывороток клетками гетерологичных штаммов перекрестное реагирование с указанными микроорганизмами в реакции агглютинации отсутствовало.*

***Заключение.*** *Полученные гипериммунные адсорбированные сыворотки против инактивированного кипячением корпускулярного антигена Y. pseudotuberculosis 3704 O:1b и антигенов наружных мембран, могут быть использованы в качестве источника специфических антител при конструировании диагностических иммунобиологических препаратов для выявления псевдотуберкулезного микроба, а также при мониторировании эпидситуации по заболеванию.*

***Ключевые слова:*** *Yersinia pseudotuberculosis, псевдотуберкулезный микроб, гипериммунные сыворотки, иммунизация, реакция агглютинации.*

**Для цитирования:** Загоскина Т.Ю., Марков Е.Ю., Андреевская Н.М., Климов В.Т., Николаев В.Б., Крюкова А.В., Игумнова С.В., Долгова Т.М., Гаврилова О.В., Колесникова В.Ю., Чеснокова М.В., Попова Ю.О., Балахонов С.В. Получение гипериммунных псевдотуберкулезных сывороток. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6 (3): 86–94. doi: 10.29413/ABS. 2021-6.3.9

# THE PRODUCTION OF HYPERIMMUNE PSEUDOTUBERCULOSIS SERA

**Zagoskina T.Yu.,**
**Markov E.Yu.,**
**Andreevskaya N.M.,**
**Klimov V.T.,**
**Nikolaev V.B.,**
**Kryukova A.V.,**
**Igumnova S.V.,**
**Dolgova T.M.,**
**Gavrilova O.V.,**
**Kolesnikova V.Yu.,**
**Chesnokova M.V.,**
**Popova Yu.O.,**
**Balakhonov S.V.**

Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rospotrebnadzor (Trilissera str. 78, 664047, Irkutsk, Russian Federation)

Corresponding author:
**Tatyana Yu. Zagoskina,**
e-mail: t_y_z_@mail.ru

## ABSTRACT

***Background.*** *Pseudotuberculosis remains a serious public health problem, which dictates the need to develop simple and rapid diagnostic methods for this disease. The effectiveness of the latter largely depends on the activity and specificity of the diagnostic sera. Currently, in our country, a diagnostic serum for Yersinia pseudotuberculosis O-monovalent (serotype I, III) is produced with a regulated area of application: for an approximate agglutination reaction on glass (Pasteur NIIEM, St. Petersburg). Preparation of pseudotuberculosis sera for a wider scope of their use, in particular, as a source of specific antibodies in the design of diagnostic immunobiological preparations and test systems for pseudotuberculosis, is relevant and in demand in healthcare practice.*

***Aims.*** *To obtain hyperimmune pseudotuberculosis sera, promising for use in the practice of laboratory studies for pseudotuberculosis.*

***Materials and methods.*** *Chinchilla rabbits aged 3–6 months, weighing 2.5–3.0 kg served as animal producers of pseudotuberculosis sera. As immunogens, we used a corpuscular antigen (CAg) - a suspension of cells of the epidemically significant Yersinia pseudotuberculosis 3704 O: 1b strain isolated by an outbreak of pseudotuberculosis in the town of Zima, Irkutsk region, inactivated by boiling, and a preparation obtained from the outer membranes, containing the main surface immunogen of the strain. For the adsorption of experimental sera, in order to minimize the nonspecific response, we used heterologous microorganisms Escherichia coli, Salmonella typhimurium, Shigella flexneri and Y. enterocolitica O:3, which have a similarity of surface antigenic structures with the causative agent of pseudotuberculosis. The presence of specific antibodies in experimental pseudotuberculosis sera was determined in a volumetric agglutination reaction.*

***Results.*** *Optimal schemes of rabbit immunization were selected, which made it possible to obtain hyperimmune sera against Y. pseudotuberculosis 3704 O:1b antigens with an agglutination activity of 1:3200-1:6400. In low dilutions of experimental sera (1:100–1:400), obtained against corpuscular antigen and outer membrane antigens (Escherichia coli, Salmonella typhimurium, Shigella flexneri, Y. enterocolitica O:3, S. enteritidis Gartnery) was observed in the agglutination reaction (AR). After the adsorption of experimental pseudotuberculosis sera by cells of heterologous strains, there was no cross-reaction with the indicated microorganisms in the agglutination reaction.*

***Conclusions.*** *The obtained hyperimmune adsorbed sera against the boiling-inactivated Y. pseudotuberculosis 3704 O: 1b corpuscular antigen and outer membrane antigens can be used as a source of specific antibodies in the design of diagnostic immunobiological preparations for the detection of pseudotuberculosis microbe, as well as in the monitoring of the epidemic situation.*

***Key words:*** *Yersinia pseudotuberculosis, pseudotuberculosis microbe, hyperimmune sera, immunization, agglutination reaction.*

**For citation:** Zagoskina T.Yu., Markov E.Yu., Andreevskaya N.M., Klimov V.T., Nikolaev V.B., Kryukova A.V., Igumnova S.V., Dolgova T.M., Gavrilova O.V., Kolesnikova V.Yu., Chesnokova M.V., Popova Yu.O., Balakhonov S.V. The production of hyperimmune pseudotuberculosis sera. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(3): 86-94. doi: 10.29413/ABS.2021-6.3.9

Received: 24.05.2021
Accepted: 30.06.2021
Published: 13.08.2021

В настоящее время около 70% всех регистрируемых болезней человека имеют инфекционную этиологию. Контроль над распространением инфекций в мире актуален в условиях современных темпов и масштабов миграции населения. Псевдотуберкулез относится к «эмерджентным» (от англ. emergency – непредвиденность, чрезвычайность) пищевым зоонозам [1, 2], эпидемические проявления которых возникают внезапно, без видимых предвестников. Важнейшей предпосылкой эффективности мероприятий, проводимых при возникновении эпидемических очагов, является своевременное обнаружение возбудителя с использованием экспресс-методов диагностики. В этом плане методы, направленные на детекцию специ – фических антигенов патогена как при исследовании клинического материала от больных, так и проб из объектов окружающей среды (пищевые продукты, вода, смывы и др.), являются наиболее перспективными. Достижение высокой чувствительности и специ – фичности подобных диагностических тест-систем в значительной мере зависит от качества используемых псевдотуберкулезных сывороток, которое в свою очередь обеспечивается надлежащим подбором животного-продуцента, иммуногена, схемы иммунизации. Получение псевдотуберкулезных сывороток осложняется высокой патогенностью возбудителя, что требует тщательного подбора антигена, его дозы и схемы иммунизации. Имеются литературные данные о перспективности получения гипериммунных сывороток крови кроликов к разным поверхностным антигенам *Yersinia pseudotuberculosis*, извлекаемым различными способами [3–6]. В настоящее время у нас в стране выпускается сыворотка диагностическая к *Yersinia pseudotuberculosis* О-моновалентная (серотип I, III) кроличья сухая для реакции агглютинации (РА) (ФБУН НИИЭМ им. Пастера г. Санкт-Петербург), однако она предназначена для серологической идентификации О-сероваринтов представителей вида *Y. pseudotuberculosis* в РА на стекле (ориентировочная РА).

В связи с этим, цель настоящего исследования заключалась в получении гипериммунных специфичных псевдотуберкулезных сывороток для более широкой сферы их использования, в частности, для получения специфических антител, необходимых при конструировании диагностических иммунобиологических препаратов и тест-систем на псевдотуберкулез, востребованных в практике здравоохранения.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работу с животными проводили, руководствуясь:

– ГОСТ 34088-2017 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за сельскохозяйственными животными». Применяется с 01.08.2018;

– директивой 2010/63/ЕИ Европарламента европейского союза от 22.09.2010 по охране животных, используемых в научных целях; международными рекомендациями (этический кодекс) по проведению медико-биологических исследований с использованием животных (CIOMS, Geneva, 1985);

– Европейской Конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 18.03.1986 г.);

– решением Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 г. № 79 «Об утверждении правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза», Минздрава РФ от 01.04.2016 г. № 199н «Об утверждении Правил лабораторной практики».

При выборе животного-продуцента гипериммунных сывороток исходили, прежде всего, из тропности микроорганизма к определенному виду животного, доступности модели, удобства работы с ним, подходящих условий содержания зараженных животных в специализированном подразделении института с учетом соблюдения требований биологической безопасности и экономичности процесса изготовления конечного продукта. Для получения псевдотуберкулезных сывороток использовали кроликов породы шиншилла, отбирая клинически здоровых животных в возрасте 3–6 мес. весом 2,5–3,0 кг. Перед иммунизацией кроликов выдерживали в течение месяца в карантине с последующим повторным клиническим обследованием.

Клетки штамма *Yersinia pseudotuberculosis* 3704 O:1b (музей живых культур ФКУЗ НИПЧИ Роспотребнадзора, Иркутск, Россия) выращивали при 28°С в течение 48 ч на агаре Хоттингера (рН 7,2), смывали забуференным (рН 7,2) физиологическим раствором (ЗФР). Препарат наружных мембран (НМ) получали из обработанных 9 М раствором мочевины клеток указанного штамма по описанной нами ранее методике [7].

Для проверки специфичности полученных сывороток, использовали штаммы *Escherichia coli* ATCC 25922, *Salmonella typhimurium* 21, *Shigella flexneri* 170, *Y. enterocolitica* O:3 И-76, *S. enteritidis* Gartnery (музей живых культур ФКУЗ НИПЧИ Роспотребнадзора, Иркутск, Россия), инактивированные кипячением на водяной бане в течение 20 мин.

В качестве антигенов для иммунизации животных апробированы два препарата, с целью выбора наиболее иммуногенного: 1-й – суспензия клеток эпидемически значимого штамма *Y. pseudotuberculosis* 3704 O:1b выделенного при вспышке псевдотуберкулеза в г. Зима Иркутской области, инактивированная кипячением на водяной бане в течение 60 мин (КАг); 2-й – препарат наружных мембран (НМ), изолированных дифференциальным центрифугированием лизатов клеток указанного штамма, содержащий липополисахариды, как основные иммуногенные компоненты микробной клетки возбудителя.

При иммунизации животных каждым препаратом апробировали две схемы, ранее положительно зарекомендовавшие себя при получении гипериммунных иерсиниозных и бруцеллезных гипериммунных сыво-

роток [8–11]. Кроликов-продуцентов разделили на четыре группы, по две группы на каждую схему.

Животным первой (кролики № 15, 16) и второй групп (кролики № 17, 18) применяли схему иммунизации №1. Для этого перед иммунизацией им вводили полный адъювант Фрейнда (ПАФ) по 0,5 мл в подушечки задних лап. Через 5–7 дней кроликам первой группы вводили НМ по 1,0 мг сухого вещества (по белку 0,55 мг) в объеме 0,4 мл в забуференном (pH 7,2) физиологическом растворе (ЗФР) с 1,2 мл ПАФ в каждый подколенный лимфатический узел, 2ой группы – суспензию КАг в концентрации $10^9$ м. к./мл в объеме 0,4 мл ЗФР (pH 7,2) с 1,2 мл ПАФ в каждый подколенный лимфатический узел. Через 3–5 дней кроликов иммунизировали в передние лапы в тех же дозах, но без добавления ПАФ.

Животным третьей (кролики № 19, 20) и четвертой групп (кролики № 21, 22) использовали схему иммунизации №2. Для этого инъекции препаратов осуществляли подкожно двукратно в четыре точки спины вдоль позвоночника с интервалом 3 дня в дозе из расчета по 1,0 мг НМ в 1,0 мл ЗФР (pH 7,2) с 1,0 мл ПАФ (группа №3), инъекции КАг – в концентрации $10^9$ м. к./мл в 1,0 мл ЗФР (pH 7,2) с 1,0 мл ПАФ (группа №4). Через 7 дней после последнего введения антигенов, у всех животных проводили забор крови для приготовления сыворотки, в которой определяли титр специфических антител в развернутой реакции агглютинации и их специфичность с использованием гетерологичных микроорганизмов.

Для адсорбции экспериментальных сывороток использовали гетерологичные микроорганизмы *E. coli, S. typhimurium, S. flexneri, Y. enterocolitica* O:3, лиофилизированные в пенициллиновых флаконах на аппарате LP-10 в течение 25 ч с предварительным 3-х часовым замораживанием при температуре минус 45°С. Адсорбцию проводили из расчета 7,5 мг каждого штамма на 1 мл сыворотки с 30 минутной экспозицией при 37°С и последующим центрифугированием сывороток при 3000 об./мин в течение 30 мин [12–13].

Наличие специфических антител в экспериментальных псевдотуберкулезных сыворотках определяли в развернутой РА, постановку которой осуществляли традиционным способом [14]. Для сравнения использовали сыворотку диагностическую к *Yersinia pseudotuberculosis* О-моновалентную (серотип I, III) кроличью сухую для реакции агглютинации на стекле (ФБУН НИИЭМ им. Пастера, г. Санкт-Петербург).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Как известно, антигенную специфичность псевдотуберкулезного микроба определяет термостабильный соматический О-антиген, который содержится в наружной мембране бактериальной клетки [15, 16]. При этом, говоря об антигенном спектре псевдотуберкулезного микроба, нельзя не отметить наличие структурного сходства отдельных поверхностных компонентов микробной клетки возбудителя с аналоги – чными макромолекулами некоторых других представителей семейства *Enterobacteriaceae*, что объясняет возможное перекрестное реагирование с близкородственными в антигенном отношении взятыми в работу гетерологичными микроорганизмами [17–21].

Нами проведена оценка активности (определен титр антител) и специфичности полученных экспериментальных сывороток против КАг и НМ псевдотуберкулезного микроба в развернутой РА.

Установлено, что специфическая активность экспериментальных псевдотуберкулезных сывороток, полученных от всех животных по обеим схемам иммунизации против КАг и НМ, в развернутой РА с гомологичным штаммом *Y. pseudotuberculosis* 3704 O:1b оказалась высокой, титр антител составил 1:3200–1:6400. Сыворотка производства ФБУН НИИЭМ им. Пастера (серии 3, 7) была менее активна – титр антител составил 1:800–1:1600 (таблица). Кроме того, результаты свидетельствуют о том, что использованная нами иммунизация кроликов по схеме №1 была эффективнее, так как получены сыворотки с более высоким титром специфических антител. Из двух апробированных для иммунизации антигенов наибольшая иммуногенная активность отмечена у КАг (таблица).

Анализ активности полученных сывороток в РА показал, что в невысоких разведениях экспериментальных сывороток (1:100–1:400), полученных по обеим схемам иммунизации против КАг и НМ в РА наблюдалось перекрестное реагирование с гетерологичными штаммами (таблица). Псевдотуберкулезная сыворотка производства ФБУН НИИЭМ им. Пастера (серии 3, 7) перекрестно реагировала только со штаммом *Escherichia coli* АТСС 25922 в разведении 1:100. На наш взгляд, это связано с тем, что при производстве указанной сыворотки этап адсорбции входит в технологическую схему получения препарата, которая, по коммерческим соображениям, не разглашается. По этой же причине сложно установить антиген возбудителя псевдотуберкулеза, используемый для получения сыворотки.

Для уменьшения перекрестного реагирования полученных экспериментальных псевдотуберкулезных сывороток, было принято решение об их адсорбции схожими по структуре поверхностных антигенов гетерологичными микроорганизмами. Данный этап необходим для минимизации риска получения ложноположительных результатов при дальнейшем их использовании в серологической диагностике псевдотуберкулеза.

В результате адсорбции специфичность всех экспериментальных псевдотуберкулезных сывороток в развернутой РА оказалась абсолютной (100%), перекрестное реагирование с гетерологичными микроорганизмами отсутствовало (таблица).

Исходя из полученных данных установлено, специ – фические антитела к возбудителю псевдотуберкулеза регистрировались в пределах 1:3200–1:6400; процесс адсорбции улучшил качество экспериментальных сы-

**ТАБЛИЦА**

**СПЕЦИФИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ПСЕВДОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ СЫВОРОТОК В РЕАКЦИИ АГГЛЮТИНАЦИИ ДО И ПОСЛЕ АДСОРБЦИИ ГЕТЕРОЛОГИЧНЫМИ МИКРОБНЫМИ КУЛЬТУРАМИ**

**TABLE**

**SPECIFIC ACTIVITY OF EXPERIMENTAL PSEUDOTUBERCULOSIS SERA IN THE AGGLUTINATION REACTION BEFORE AND AFTER ADSORPTION BY HETEROLOGOUS MICROBIAL CULTURES**

| Исследованные штаммы | Активность экспериментальных псевдотуберкулезных сывороток в реакции агглютинации до (1) и после адсорбции (2) | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1:100 | | 1:200 | | 1:400 | | 1:800 | | 1:1600 | | 1:3200 | | 1:6400 | |
| | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 |
| Кролик 15. Схема иммунизации № 1 НМ | | | | | | | | | | | | | | |
| *Y. ptbc* 3704 O:1b | 4+ | 4+ | 4+ | 4+ | 4+ | 4+ | 4+ | 4+ | 3+ | 3+ | 2+ | 2+ | ± | 1+ |
| *E. coli* ATCC 25922 | 3+ | - | 2/1+ | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| *Sh. flexneri* 170 | 3+ | - | + | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| *S. typhimurium* 21 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Кролик 16. Схема иммунизации № 1 НМ | | | | | | | | | | | | | | |
| *Y. ptbc* 3704 | 4+ | 4+ | 4+ | 4+ | 4+ | 4+ | 3+ | 4+ | 3+ | 3+ | 2+ | 2+ | - | 1+ |
| *E. coli* ATCC 25922 | 2/1+ | - | ± | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Кролик 17. Схема иммунизации № 1 КАг | | | | | | | | | | | | | | |
| *Y. ptbc* 3704 | 4+ | 4+ | 4+ | 4+ | 4+ | 4+ | 4+ | 4+ | 4/3+ | 4/3+ | 3/2+ | 3/2+ | 2/1+ | 2/1+ |
| *E. coli* ATCC 25922 | 2+ | - | 1+ | - | 1+ | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| *S. flexneri* 170 | 3+ | - | 3+ | - | 2+ | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| *S. typhimurium* 21 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Кролик 18. Схема иммунизации № 1 КАг | | | | | | | | | | | | | | |
| *Y. ptbc* 3704 | 4+ | 4+ | 4+ | 4+ | 4+ | 4+ | 4+ | 4+ | 3/2+ | 3+ | 2+ | 3/2+ | + | 2/1+ |
| *E. coli* ATCC 25922 | ± | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| *S. flexneri* 170 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| *S. typhimurium* 21 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Кролик 19. Схема иммунизации № 2 НМ | | | | | | | | | | | | | | |
| *Y. ptbc* 3704 | 4+ | 4+ | 4+ | 4+ | 4+ | 4+ | 3/2+ | 4/3+ | 2+ | 3/2+ | 1+ | 2/1+ | - | - |
| *E. coli* ATCC 25922 | 2/1+ | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Кролик 20. Схема иммунизации № 2 НМ | | | | | | | | | | | | | | |
| *Y. ptbc* 3704 | 4+ | 4+ | 4+ | 4+ | 3+ | 4+ | 3/2+ | 3+ | 2/1+ | 3/2+ | 1+ | 2/1+ | - | - |
| *E. coli* ATCC 25922 | 2+ | - | 1+ | - | ± | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| *S. flexneri* 170 | 1+ | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| *S. typhi murium* 21 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Кролик 21. Схема иммунизации № 2 КАг | | | | | | | | | | | | | | |
| *Y. ptbc* 3704 | 4+ | 4+ | 4+ | 4+ | 3+ | 4+ | 3+ | 3+ | 2+ | 3/2+ | 1+ | 2/1+ | - | - |
| *E. coli* ATCC 25922 | 1+ | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Кролик 22. Схема иммунизации № 2 КАг | | | | | | | | | | | | | | |
| *Y. ptbc* 3704 | 4+ | 4+ | 4+ | 4+ | 4+ | 4+ | 4+ | 4+ | 3+ | 3+ | 2+ | 2+ | - | ± |
| *E. coli* ATCC 25922 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| *S. flexneri* 170 | 3+ | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| *S. typhi murium* 21 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Сыворотка производства ФБУН НИИЭМ им. Пастера г. Санкт-Петербург (серия 3) | | | | | | | | | | | | | | |
| *Y. ptbc* 3704 | 4+ | Н | 4+ | Н | 3/2 | Н | 2+ | Н | ± | Н | - | Н | - | Н |
| *E. coli* ATCC 25922 | 2/1+ | Н | ± | Н | - | Н | - | Н | - | Н | - | Н | - | Н |

| | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| *S. flexneri* 170 | - | Н | - | Н | - | Н | - | Н | - | Н | - | Н | - | Н |
| *S. typhi murium* 21 | - | Н | - | Н | - | Н | - | Н | - | Н | - | Н | - | Н |
| Сыворотка производства ФБУН НИИЭМ им. Пастера г. Санкт-Петербург (серия 7) | | | | | | | | | | | | | | |
| *Y. ptbc* 3704 | 4+ | Н | 4+ | Н | 4+ | Н | 2+ | Н | 1+ | Н | ± | Н | - | Н |
| *E. coli* АТСС 25922 | 1+ | Н | - | Н | - | Н | - | Н | - | Н | - | Н | - | Н |
| *S. flexneri* 170 | - | Н | - | Н | - | Н | - | Н | - | Н | - | Н | - | Н |
| *S. typhi murium* 21 | - | Н | - | Н | - | Н | - | Н | - | Н | - | Н | - | Н |

Примечание – «Н» адсорбция сывороток не проводилась

вороток; перекрестное реагирование с гетерологи – чными микроорганизмами отсутствовало. Полученные нами сыворотки превзошли по качеству псевдотуберкулезную сыворотку (серии 3,7) производства ФБУН НИИЭМ им. Пастера г. Санкт-Петербург, предназначенную для постановки РА на стекле.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенные данные свидетельствуют о высокой чувствительности и специфичности полученных экспериментальных псевдотуберкулезных адсорбированных сывороток против корпускулярного антигена *Y. pseudotuberculosis* 3704 O:1b и антигенов наружных мембран, что позволяет расценивать их, как перспективные для использования в лабораторной диагностике заболевания, в том числе, при оперативном осуществлении микробиологического мониторинга эпидситуации по псевдотуберкулезу, а также в качестве источника специфических антител при конструировании диагностических иммунобиологических препаратов и тест-систем для детекции специфического патогена.

**Конфликт интересов**

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Сомова Л.М., Андрюков Б.Г., Плехова Н.Г. Проблема иерсиниозов в современном мире. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2015; 12 (4): 661–667.

2. Сомова Л.М., Андрюков Б.Г. К 60-летию открытия и изучения дальневосточной скарлатиноподобной лихорадки. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2019; (6): 85–89. doi: 10.36233/0372-9311-2019-6-85-89

3. Кокорина Г.И. Генотипы штаммов *Yersinia pseudotuberculosis* и их клиническое и диагностическое значение: Автореф. дис. канд. мед. наук. СПб., 2012. 22 с.

4. Хаджу А., Иващенко С.В., Козлов С.В., Щербаков А.А., Волков А.А., Староверов С.А. Сравнительный анализ антительной активности экспериментальной и коммерческих диагностических кишечноиерсиниозных сывороток // *Аграрный научный журнал*. 2015; 4: 45–48.

5. Иващенко С.В., Маниесон В.Э. Получение антител к диметилсульфоксид-антигену *Yersinia pseudotuberculosis* // *Новости науки в АПК*. 2018; 2–1 (11): 340–342. doi: 10.25930/b6qq8005

6. Симакова Д.И. Конструирование видоспецифического антигенного полимерного препарата для серологической диагностики псевдотуберкулеза: Автореф. дис. канд. биол. наук. Ростов-на-Дону, 2019; 22 с.

7. Крюкова А.В., Марков Е.Ю., Николаев В.Б., Попова Ю.О., Климов В.Т., Игумнова С.В. и др. Использование бактерицидного действия мочевины для выделения поверхностных структур *Yersinia pseudotuberculosis* O:1b и их физико-химические и антигенные свойства. *Дальневосточный журнал инфекционной патологии*. 2019; (37): 92–94.

8. Тюменцев С.Н., Андреевская Н.М., Тюменцева И.С., Калиновский А.И., Репина Л.П., Загоскина Т.Ю. Способ получения диагностических сывороток. Патент на изобретение 2010577 С15 А 61 К 39/40. Иркутский н.-и. противочум. ин-т Сибири и ДВ. Заявка № 5023123/13, 09.07.1991; Опубл. 15.04.94. Бюл. № 7. 4 с.

9. Михайлов Л.М., Андреевская Н.М., Михайлова В.А., Баранникова Н.Л., Токарева Л.Е., Ястремская К.Ю., Балахонов С.В. Получение гипериммунных сывороток к термоэкстрактам из бруцелл в S- и L-формах // *Проблемы особо опасных инфекций*. 2016; 4: 98–101. doi: 10.21055/0370-1069-2016-4-98-101

10. Михайлов Л.М., Баранникова Н.Л., Токарева Л.Е., Андреевская Н.М., Михайлова В.А., Кузнецов В.И., Ястремская К.Ю., Балахонов С.В. Получение моноспецифической бруцеллезной anti-abortus сыворотки на основе термоэкстракта из бруцелл в S-форме. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2017; 2: 78–80. doi: 10.21055/0370-1069-2017-2-78-80

11. Гефан Н.Г., Андреевская Н.М., Климов В.Т., Каретникова Э.С. Моноспецифические О-сыворотки для диагностики *Yersinia enterocolitica*. *Медицинская иммунология*. 1999; 3–4: 57.

12. Перетрухина А.Т., Блинова Е.И. Бактерийные и вирусные препараты. М.: Академия Естествознания, 2011; 311 с.

13. Смирнов В.В., Чаплинский В.Я., Андреева З.Н., Богоявленская Л.Б. Научные основы производства диагностических препаратов. Киев: Наукова Думка, 1980. С. 77, 94.

14. Никитин В.М. Справочник методов иммунологии. – Кишенев: Штиинца, 1982. – С. 8–15.

15. Kenyon JJ, Reeves PR. The Wzy O-antigen polymerase of *Yersinia pseudotuberculosis* O:2a has a dependence on the Wzz chain-length determinant for efficient polymerization. *FEMS Microbiol Lett*. 2013; 349 (2): 163–170. doi: 10.1111/1574-6968.12311

16. Kenyon JJ, Cunneen MM, Reeves PR. Genetics and evolution of *Yersinia pseudotuberculosis* O-specific polysaccharides: a novel pattern of O-antigen diversity. *FEMS Microbiol Rev.* 2017; 41 (2): 200–217. doi: 10.1093/femsre/fux002

17. Смирнов И.В. Возбудитель иерсиниоза и близкие к нему микроорганизмы. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2004; 6 (1): 10–21.

18. Chart H, Cheasty T. The serodiagnosis of human infections with Yersinia enterocolitica and *Yersinia pseudotuberculosis*. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2006; 47 (3): 391–397. doi: 10.1111/j. 1574-695X. 2006.00100. x

19. Ogasawara M, Kobayashi S, Arai S, Laheji K, Hill JL, Kono DH, Yu DT. A heat-modifiable outer membrane protein carries an antigen specific for the species Yersinia enterocolitica and *Yersinia pseudotuberculosis*. *J Immunol.* 1985; 135 (2): 1430–1436

20. Whittington RJ, Saunders VF, Egerton JR. Antigenic cross-reactions between the causative agent of ovine footrot, Dichelobacter nodosus, and other bacteria. *Small Ruminant Research.* 1996; 22 (1): 55–67. doi: 10.1016/0921–4488 (96) 00862-0

21. Jain R, Tuteja U, Batra HV. Characterization and utilization of monoclonal antibodies reactive to *Yersinia pseudotuberculosis*. *Southeast Asian J. Trop.Med. Public Health*. 2003; 34 (4): 839–844.

## REFERENCES

1. Somova LM, Andrukov BG, Plekhova NG. The Yersinia-caused infections problem in modern world. *International Journal of Applied and Basic Research.* 2015; 12 (4): 661–667. (In Russ.)

2. Somova LM, Andryukov BG. On the 60th anniversary of discovery and study of the far eastern scarlet-like fever. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii. (Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology)* 2019; (6):85–89. doi: 10.36233/0372-9311-2019-6-85-89 (In Russ.)

3. Kokorina GI. Genotypes of *Yersinia pseudotuberculosis* strains and their clinical and diagnostic significance: Abstract of the dissertation of the candidate of medical sciences. SPb., 2012. 22 p. (In Russ.)

4. Hadjou A, Ivaschenko SV, Kozlov SV, Scherbakov AA, Volkov AA, Staroverov SA. Comparative analysis of the antibody activity of experimental and commercial diagnostic intestinal yersiniosis sera // Agrarnyy nauchnyy zhurnal (Agrarian Scientific Journal). 2015; 4: 45–48 (In Russ)

5. Ivaschenko SV, Manieson VE. Obtaining antibodies of bimethylsulfoxide-antigen *Yersinia pseudotuberculosis* // *Novosty nauki v APK (Science news in the Agro-Industrial Complex)* 2018; 2–1 (11):340–342.

6. Simakova DI. Construction of a species-specific antigenic polymer preparation for serological diagnosis of pseudotuberculosis: Abstract of the dissertation of the candidate of biological sciences. Rostov-on-Don, 2019. 22 p.

7. Kryukova AV, Markov EYu, Nikolaev VB, Popova YuO, Klimov VT, Igumnova SV et al. Using of the urea bactericidal effect for isolation of *Yersinia pseudotuberculosis* O:1b surface structures and their physicochemical and antigenic properties. *The Far Eastern Journal of infectious Pathology.* 2019; (37): 92–94. (In Russ.)

8. Tjumentsev SN, Andreevskaja NM, Tjumentseva IS, Kalinovskij AI, Repina LP, Zagoskina TJu. Method for preparation of diagnostic serum. Patent 2010577 C15 A 61 K39/40. Irkutskij nauchno-issledovatel'skij protivochumnyj institut Sibiri i Dal'nego Vostoka. Application: 5023123/13, 09.07.1991. Date of publication: 15.04.1994. Bul. N 7. 4 p.

9. Mikhailov LM, Andreevskaya NM, Mikhailova VA, Barannikova NL, Tokareva LE, Yastremskaya KYu, Balakhonov SV. Preparation of hyperimmune sera to thermoextracts of Brucella S- and L-forms. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii (Problems of Particularly Dangerous Infections)*. 2016; 4: 98–101. (In Russ.). doi: 10.21055/0370-1069-2016-4-98-101

10. Mikhailov L.M., Barannikova N.L., Tokareva L.E., Andreevskaya N.M., Mikhailova V.A., Kuznetsov V.I., Yastremskaya K.Yu., Balakhonov S.V. Preparation of Monospecific Brucella Anti-Abortus Serum Based on Thermoextract From S-Form *Brucella*. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii (Problems of Particularly Dangerous Infections)*. 2017; 2: 78–80. (In Russ.). DOI: 10.21055/0370 -1069-2017-2-78-80

11. Gefan NG, Andreevskaya NM, Klimov VT, Karetnikova ES. Monospecific O-sera for the diagnosis of Yersinia enterocolitica. *Meditsinskaya Immunologiya. (Medical Immunology)*. 1999; 3–4: 57. (In Russ.)

12. Peretrukhina A.T., Blinova E.I. Bacterial and viral preparations. Moscow: Academy of Natural Sciences, 2011; 311 p. (In Russ.)

13. Smirnov VV, Chaplinsky VYa, Andreeva ZN, Bogoyavlenskaya LB. Scientific basis for the production of diagnostic products. Kiev: Naukova Dumka, 1980. S. 77, 94. (In Russ.)

14. Nikitin VM. Handbook of immunological methods. Kishenev: Shtiintsa, 1982. 8–15. (In Russ.)

15. Kenyon JJ, Reeves PR. The Wzy O-antigen polymerase of *Yersinia pseudotuberculosis* O:2a has a ependence on the Wzz chain-length determinant for efficient polymerization. *FEMS Microbiol Lett*. 2013; 349 (2): 163–170. doi: 10.1111/1574–6968.12311

16. Kenyon JJ, Cunneen MM, Reeves PR. Genetics and evolution of *Yersinia pseudotuberculosis* O-specific polysaccharides: a novel pattern of O-antigen diversity.

*FEMS Microbiol Rev*. 2017; 41 (2): 200–217. doi: 10.1093/femsre/fux002

17. Smirnov IV. Yersinia enterocolitica and related microorganisms // *Kliničeskaâ mikrobiologiâ i antimikrobnaâ himioterapiâ (Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy)*. 2004; 6 (1): 10–21. (In Russ.)

18. Chart H, Cheasty T. The serodiagnosis of human infections with Yersinia enterocolitica and *Yersinia pseudotuberculosis*. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2006; 47 (3): 391–397. doi: 10.1111/j. 1574-695X. 2006.00100. x

19. Ogasawara M, Kobayashi S, Arai S, Laheji K, Hill JL, Kono DH, Yu DT. A heat-modifiable outer membrane protein carries an antigen specific for the species Yersinia enterocolitica and *Yersinia pseudotuberculosis*. *J Immunol.* 1985; 135 (2): 1430–1436

20. Whittington RJ, Saunders VF, Egerton JR. Antigenic cross-reactions between the causative agent of ovine footrot, Dichelobacter nodosus, and other bacteria. *Small Ruminant Research*. 1996; 22 (1): 55–67. doi: 10.1016/0921–4488 (96) 00862–0

21. Jain R, Tuteja U, Batra HV. Characterization and utilization of monoclonal antibodies reactive to *Yersinia pseudotuberculosis*. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2003; 34 (4): 839–844.

**Сведения об авторах**

***Загоскина Татьяна Юрьевна*** – доктор медицинских наук, старший научный сотрудник, заведующая отделом подготовки и усовершенствования специалистов, ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, e-mail: t_y_z_@mail.ru. https://orcid.org/0000-0002-9302-7143

***Марков Евгений Юрьевич*** – доктор биологических наук, старший научный сотрудник, заведующий биохимическим отделом, ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, e-mail: mark_evgenii@mail.ru. https://orcid.org/0000-0002-3693-7407

***Андреевская Нина Михайловна*** – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник научно-производственного отдела, ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru. https://orcid.org/0000-0002-8051-1809

***Климов Валерий Тимофеевич*** – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела эпидемиологии, ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, e-mail: 41klimov@mail. ru. https://orcid.org/0000-0003-0036-0017

***Николаев Валерий Борисович*** – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник биохимического отдела, ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, e-mail: balera58.58@mail.ru. https://orcid.org/0000-0001-7282-3696

***Крюкова Анна Витальевна*** – младший научный сотрудник биохимического отдела, ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, e-mail: anjakrukova@gmail.com. https://orcid.org/0000-0002-4850-0886

***Игумнова Светлана Викторовна*** – врач эпидемиолог отдела эпидемиологии, ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru. https://orcid.org/0000-0002-0785-686x

***Долгова Татьяна Михайловна*** – научный сотрудник отдела подготовки и усовершенствования специалистов, ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru

***Гаврилова Ольга Владимировна*** – кандидат биологических наук, научный сотрудник отдела подготовки и усовершенствования специалистов, ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru

***Колесникова Валентина Юрьевна*** – младший научный сотрудник отдела подготовки и усовершенствования специалистов, ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, e-mail: valyusha.kolesnikova.92@mail.ru

***Чеснокова Маргарита Валентиновна*** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделом научного и учебно-методического обеспечения, ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, e-mail: mar_chumin@mail.ru. http://orcid.org/0000-0001-5489-9363

***Попова Юлия Олеговна*** – лаборант биохимического отдела, ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru

***Балахонов Сергей Владимирович*** – доктор медицинских наук, профессор, директор, ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, e-mail: balakhonov.irk@mail.ru. http://orcid.org/0000-0003-4201-5828

**Information about the authors**

***Tatyana Yu. Zagoskina*** – Dr. Sc. (Med.), Head of department of professional and advanced training, Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rospotrebnadzor, e-mail: t_y_z@mail.ru. https://orcid.org/0000-0002-9302-7143

***Evgeny Yu. Markov*** – Dr. Sc. (Biol.), Head of Biochemistry Department, Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rospotrebnadzor, e-mail: mark_evgenii@mail.ru. https://orcid.org/0000-0002-3693-7407

***Nina M. Andreevskaya*** – Cand. Sc. (Biol.), Senior Researcher, Research and Production Department, Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rospotrebnadzor, e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru. http://orcid.org/0000-0002-8051-1809

***Valery T. Klimov*** – Cand. Sc. (Med.), Senior Researcher, Epidemiology Department, Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rospotrebnadzor, e-mail: 41klimov@mail.ru. https://orcid.org/0000-0003-0036-0017

***Valery B. Nikolaev*** – Cand. Sc. (Med.), Senior Researcher, Biochemistry Department, Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rospotrebnadzor, e-mail: balera58.58@mail.ru. https://orcid.org/0000-0001-7282-3696

***Anna V. Ulanskaya*** – Veterinary physician, Research and Production Department, Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rospotrebnadzor, e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru. https://orcid.org/0000-0003-0277-9161

***Anna V. Kryukova*** – Junior Researcher, Biochemistry Department, Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rospotrebnadzor, e-mail: anjakrukova@gmail.com. https://orcid.org/0000-0002-4850-0886

***Svetlana V. Igumnova*** – Physician Epidemiologist, Epidemiology Department, Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rospotrebnadzor, e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru. https://orcid.org/0000-0002-0785-686x

***Tatyana M. Dolgova*** – Researcher, Department of professional and advanced training, Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rospotrebnadzor, e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru

***Olga V. Gavrilova*** – Cand. Sc. (Biol.), Researcher, Department of professional and advanced training, Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rospotrebnadzor, e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru

***Valentina Yu. Kolesnikova*** – Junior Researcher, Department of professional and advanced training, Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rospotrebnadzor, e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru

***Margarita V. Chesnokova*** – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Scientific and Academic Support, Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rospotrebnadzor, e-mail: mar_chumin@mail.ru. http://orcid.org/0000-0001-5489-9363

***Yulia O. Popova*** – Laboratory assistant, Biochemistry Department, Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rospotrebnadzor, e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru

***Sergey V. Balakhonov*** – Dr. Sc. (Med.), Professor, Director, Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rospotrebnadzor, e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru. https://orcid.org/0000-0003-4201-5828

**Вклад авторов**

Загоскина Т. Ю. – планирование эксперимента, анализ результатов, написание статьи

Марков Е. Ю. – планирование эксперимента, анализ результатов, написание статьи

Андреевская Н. М. – проведение эксперимента, учёт и анализ результатов, написание статьи

Климов В. Т. – проведение эксперимента, учёт и анализ результатов

Николаев В. Б. – проведение эксперимента, учёт и анализ результатов

Уланская А. В. – проведение эксперимента, учёт и анализ результатов

Крюкова А. В. – проведение эксперимента, учёт и анализ результатов

Игумнова С. В. – проведение эксперимента, учёт и анализ результатов

Долгова Т. М. – проведение эксперимента, учёт и анализ результатов

Гаврилова О. В. – проведение эксперимента, учёт и анализ результатов

Колесникова В. Ю. – проведение эксперимента, учёт и анализ результатов

Чеснокова М. В. – планирование эксперимента, анализ результатов, написание статьи

Попова Ю. О. – проведение эксперимента, учёт и анализ результатов

Балахонов С. В. – планирование эксперимента, анализ результатов, написание статьи.

# НЕВРОЛОГИЯ И НЕЙРОХИРУРГИЯ
# NEUROLOGY AND NEUROSURGERY

## ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ФАСЕТ-СИНДРОМА ПРИ СЕГМЕНТАРНОЙ НЕСТАБИЛЬНОСТИ ПОЯСНИЧНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА

**Животенко А.П.**[1],
**Кошкарева З.В.**[1],
**Горбунов А.В.**[1],
**Сороковиков В.А.**[1,2]

[1] ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, Россия);
[2] Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100, Россия)

Автор, ответственный за переписку: **Животенко Александр Петрович**, e-mail: sivotenko1976@mail.ru

## РЕЗЮМЕ

*На клиническом примере показан редкий случай хирургического лечения фасет-синдрома, формирующегося на фоне нестабильности позвоночно-двигательного сегмента позвоночника на уровне $L_{IV}$–$L_V$ с применением метода лазерной вапоризации и денервации дугоотросчатых суставов.*
***Цель работы** – рассмотреть клинико-диагностические показатели фасет-синдрома и оценить роль визуализационных методов исследования в диагностике данного синдрома. На поликлиническом этапе при длительном стойком болевом синдроме на поясничном отделе позвоночника, некупирующимся консервативными методами лечения пациенту проводилась обзорная рентгенография и МРТ-исследование данной области с целью исключения специфического процесса (онкопатологии, патологического перелома на фоне остеопороза, спондилита и т. д.). Хронический болевой синдром при его неэффективном консервативном лечении приводит к дезадаптации психоэмоционального и профессионально-трудового состояния пациента. Определение источника болевой импульсации на поясничном отделе позвоночника может быть затруднено, так как боль может быть причиной дегенеративных и патологических изменений в разных анатомических структурах позвоночника (межпозвонковый диск, дугоотросчатые суставы, связки, мышцы и др.), которые могут формировать клиническую картину болевого синдрома с различными его проявлениями и симптомами, которые не всегда четко определяют уровень и структуру пораженного отдела позвоночника. В связи, с чем для своевременного и правильного определения диагноза всех больных с хроническим болевым синдромом на поясничном отделе позвоночника необходимо направлять в специализированные нейрохирургические учреждения, в которых пациентам проводится комплекс необходимых лечебно-диагностических манипуляций для определения дальнейшей тактики ведения и алгоритма лечения данной категории больных.*

***Ключевые слова:*** *позвоночник, остеохондроз, фасет-синдром, спондилоартроз, нестабильность, диагностика, хирургическое лечение.*

**Для цитирования:** Животенко А.П., Кошкарева З.В., Горбунов А.В., Сороковиков В.А. Хирургическое лечение фасет-синдрома при сегментарной нестабильности поясничного отдела позвоночника. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6 (3): 95–102. doi: 10.29413/ABS. 2021-6.3.10

Статья поступила: 19.05.2021
Статья принята: 23.06.2021
Статья опубликована: 13.08.2021

# SURGICAL TREATMENT OF FACET SYNDROME IN SEGMENTAL INSTABILITY OF THE LUMBAR SPINE

**Zhivotenko A.P.** [1],
**Koshkareva Z.V.** [1],
**Gorbunov A.V.** [1],
**Sorokovikov V.A.**[1,2]

[1] Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology (Bortsov Revolyutsii str. 1, 664003, Irkutsk, Russian Federation);
[2] Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (Yubileyniy, 100, 664049, Irkutsk, Russian Federation)

Corresponding author:
**Alexander P. Zhivotenko**,
e-mail: sivotenko1976@mail.ru

## ABSTRACT

*A clinical example shows a rare case of surgical treatment of facet syndrome, which is formed against the background of instability of the spinal motion segment of the spine at the $L_{IV}$-$L_V$ level using the method of laser vaporization and denervation of the facet joints.*

***The aim** of the work is to consider the clinical and diagnostic indicators of facet syndrome and to assess the role of imaging research methods in the diagnosis of this syndrome. At the outpatient stage, with long-term persistent pain syndrome in the lumbar spine, non-stop conservative methods of treatment, the patient underwent survey radiography and MRI examination of this area in order to exclude a specific process (oncopathology, pathological fracture against the background of osteoporosis, spondylitis, etc.) Chronic pain syndrome with its ineffective conservative treatment leads to maladjustment of the psychoemotional and professional-labor state of the patient. Determining the source of pain impulses in the lumbar spine can be difficult, since pain can cause degenerative and pathological changes in various anatomical structures of the spine (intervertebral disc, facet joints, ligaments, muscles, etc.), which can form a clinical picture of pain syndrome with its various manifestations and symptoms, which do not always clearly determine the level and structure of the affected spine. In this connection, for the timely and correct determination of the diagnosis of all patients with chronic pain syndrome in the lumbar spine, it is necessary to be sent to specialized neurosurgical institutions, in which patients undergo a set of necessary medical and diagnostic procedures to determine the further management tactics and treatment algorithm for this category of patients.*

***Key words:** spine, osteochondrosis, facet syndrome, spondyloarthrosis, instability, diagnosis, surgical treatment.*

**For citation:** Zhivotenko A.P., Koshkareva Z.V., Gorbunov A.V., Sorokovikov V.A. Surgical treatment of facet syndrome in segmental instability of the lumbar spine. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(3): 95-102. doi: 10.29413/ABS.2021-6.3.10

Received: 19.05.2021
Accepted: 23.06.2021
Published: 13.08.2021

## ВВЕДЕНИЕ

Боль в области поясничного отдела позвоночника является наиболее распространенной из всех хронических болей в этой зоне и является ведущим симптомом, заставляющего пациентов посещать врача-невролога, причинами которых могут быть: фасет-синдром, дегенерация межпозвонковых дисков, крестцово-подвздошных сочленений, связок, фасций, мышц и т.д. [1, 2]. Боль в фасеточном суставе впервые была описана в 1911 г. Goldthwait, который считал его генератором формирования осевой боли в поясничном отделе позвоночника [3]. Так, под фасеточной болью понималась боль, исходящая от любой анатомической структуры фасеточного сустава, включая синовиальную оболочку, поверхность гиалинового хряща и фиброзную капсулу. Термин «фасеточный синдром» был введен в 1933 году Ghormley [4], который включал в себя широкий спектр заболеваний, возникающих в дугоотросчатых суставах (остеоартрит, разрывы капсулы сустава, синовиальные кисты и дегенеративно-дистрофические поражения суставного хряща). Движение в позвоночно-двигательном сегменте, а, следовательно, и его стабильность, в первую очередь зависят от анатомо-топографических взаимоотношений структур фасеточного сустава [5, 6]. Развитие нестабильности в дугоотросчатых суставах способствует дальнейшему развитию дегенеративных изменений анатомических структур позвоночника и развитием в нём болевого синдрома при осевой нагрузке [5, 6]. Так, по данным автора M.J. DePalma, распространенность фасеточной боли у пациентов в поясничном отделе позвоночника колеблется от 15% до 32%. [7]. Тем не менее, в клинической практике четко отдифференцировать фасет-синдром от возникающего болевого синдрома при других нозологических патологиях позвоночника – сложно. [8, 9]. За прошедшие годы, по данным литературы, были разработаны и предложены клиницистам ряд хирургических процедур для лечения хронической боли при фасет-синдроме. [10, 11].

**Цель работы.** На клиническом примере обратить особое внимание на критерии диагностики фасет-синдрома; оценить роль визуализационных методов исследования в диагностике данной патологии. Определить роль и значимость лазерной вапоризации межпозвонкового диска и дерецепции фасеточных суставов при фасет-синдроме при сформированной нестабильности позвоночно-двигательного сегмента позвоночника на уровне $L_{IV}$–$L_V$.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка Р. 1972 г.р. обратилась в поликлинику Иркутского научного центра хирургии и травматологии (ИНЦХТ) на консультацию к нейрохирургу 21.01.21 г.

**Жалобы.** Больная предъявляла жалобы на периодические боли в поясничном отделе позвоночника, чаще в утренние часы и регрессирующую после ходьбы. Болевой синдром мог возникать при длительном вынужденном положении и стоя с периодическим усилением боли в поясничном отделе позвоночника, к вечеру с иррадиацией в правую ягодичную область. Интенсивность болевого синдрома превалировала в области поясничного отдела позвоночника.

**Анамнез.** Постоянные боли в поясничном отделе позвоночника беспокоят с августа 2019 года. Интенсивность болевого синдрома изменялась в течение суток. По поводу выраженного болевого синдрома больная периодически наблюдается и консервативно лечится у невролога, эффект от которого был кратковременным и не приводил к полному купированию болевого синдрома. Лечение проводилось согласно утвержденным российским рекомендациям [12] с назначением нестероидных противовоспалительных препаратов, миорелаксантов, витаминов группы В, лечебной физкультуры, курсов физиопроцедур и мануальной терапии. В течение 2020 года пациентка дважды прошла курс эпидуральных блокад, которые не уменьшили интенсивность боли в поясничном отделе позвоночника. Пациентка регулярно занимается лечебной физкультурой, ходьбой на беговой дорожке от 30 минут до 1 часа в сутки, проводит тракционное вытяжение позвоночника с помощью инверсионного стола утром и вечером и при росте 159 см за год снизила

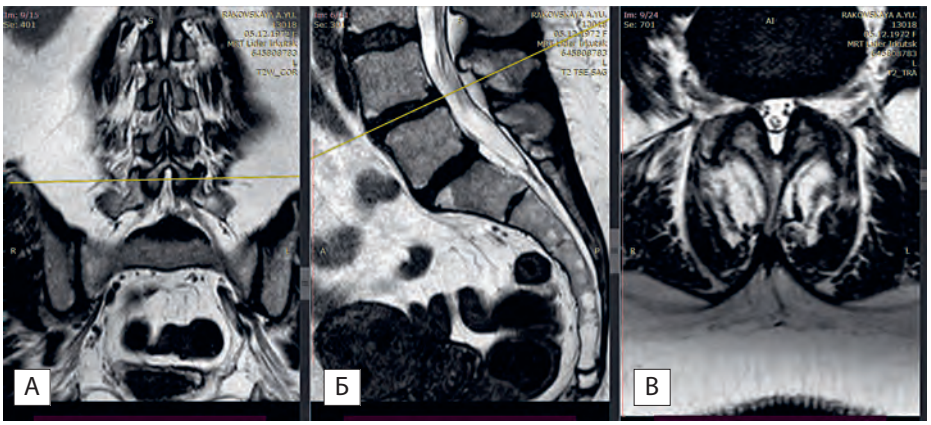



***РИС.1.***
*МРТ - граммы во фронтальной (А) сагиттальной (Б), и аксиальной проекциях (В) на уровне $L_{IV}$-$L_V$.*

***FIG. 1.***
*MRI in frontal (A) sagittal (Б) and axial projections (B) at the $L_{IV}$-$L_V$ level.*

массу тела на 10 кг до 83 кг (ИМТ – 32,8). Интенсивность болевого синдрома в поясничном отделе позвоночника уменьшилась и отмечает улучшение ночного сна.

**МРТ исследование.** Проведено МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника 28.06.20 г. с целью исключения специфического процесса на поясничном отделе позвоночника.

При МРТ исследовании поясничного отдела позвоночника выявлены дегенеративно-дистрофические изменения, протрузия межпозвонкового диска на уровне $L_{IV} – L_V$, $L_V – S_I$ и спондилоартроз на данных уровнях. Компрессии невральных структур – не выявлено (рис. 1).

## НЕВРОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС

При проведении неврологического осмотра – без особенностей. Сознание ясное; зрачки D = S; фотореакция живая; со стороны черепно-мозговых нервов патологии не выявлено; движения в нижних конечностях совершает в полном объеме; симптомов натяжения нет; сухожилные рефлексы коленные и ахиловые D = S живые; парезов мышц не выявлено; чувствительных нарушений не определяется. Мышечный тонус в нижних конечностях в норме; атрофии и гипотрофии мышц не выявлено. В позе Ромберга устойчива; координационные пробы выполняет точно. В месте, времени, собственной личности ориентирована верно.

## ЛОКАЛЬНЫЙ СТАТУС С ФИЗИКАЛЬНЫМ ОБСЛЕДОВАНИЕМ

При осмотре определяется сглаженный поясничный лордоз; при пальпации асимметричный дефанс мышц поясничной области, больше слева и оценивается в 2 балла; болезненность паравертебральных точек в проекции поперечных отростков и фасеточных суставов, больше слева на уровне $L_{III} – L_{IV}$, $L_{IV} – L_V$. Проведены тесты Кемпа и Асеведо для определения фасеточной боли, при которых выявлено усиление болевого синдрома. Интенсивность боли в поясничном отделе позвоночника по визуально-аналоговой шкале составила 6 баллов [2, 13, 14].

Учитывая жалобы пациентки, анамнез заболевания, данные клинико-неврологического и физикального осмотра, выявлены три клинически значимых симптома: осевая боль; боль в поясничном отделе позвоночника более выражена, чем в нижней конечности; отсутствие корешкового характера боли и три положительных теста для фасет-синдрома – Кемпа, Асеведо, болезненность при пальпации фасеточных суставов [2, 13, 14]. Выставлен диагноз: Дорсопатия. Остеохондроз поясничного отдела позвоночника. Протрузии межпозвонковых дисков на уровне $L_{IV}–L_V$, $L_V-S_I$. Фасеточный синдром. Спондилоартроз. Спондилез. Стойкий болевой и мышечно-тонический синдромы.

Рекомендовано дообследование с проведением функциональной спондилографии и МСКТ поясничного отдела позвоночника с повторной консультацией нейрохирурга.

## ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ СПОНДИЛОГРАФИЯ ПОЯСНИЧНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА В ПОЛОЖЕНИИ СТОЯ

**На пояснично-крестцовых спондилограммах прямой и боковой проекциях:** (рис. 2А, 2Б). С обеих сторон контурируется m.iliapsoas. Отмечается скошенность углов тел позвонков; выявляются краевые костные разрастания. Тело $L_{IV}$ смещено вперед на 5 мм. Во фронтальной плоскости ось позвоночника отклонена вправо и угол искривления составляет 70 по методу Кобба с умеренно выраженной ротацией тел позвонков. Лордоз на поясничном отделе позвоночника сглажен. В каудальном направлении высота межпозвонковых дисков снижается, особенно на уровне $L_{IV} – L_V$, $L_V – S_I$. Отмечается выраженная деформация суставных поверхностей, особенно на уровне $L_{IV} – L_V$, $L_V – S_I$.

**На функциональных пояснично-крестцовых спондилограммах**: (рис. 2В, 2Г) При максимальном сгибании тело $L_{IV}$ смещается вперед на 8 мм относительно тела $L_V$, а при максимальном разгибании тело $L_{IV}$ смещено вперед на 3 мм.

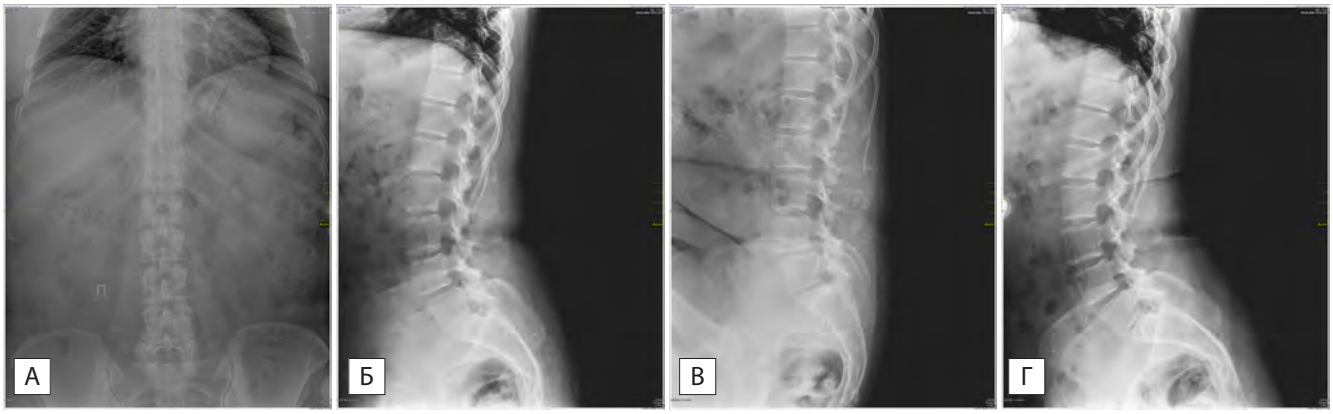



***РИС. 2***

*Спондилография поясничного отдела позвоночника: А) прямая проекция; Б) боковая проекция; В) в положении сгибания. Г) в положении разгибания*

***FIG. 2.***

*Spondylography of the lumbar spine; A) frontal projection; Б) lateral projection; B) in the flexion position; Г) in the extension position*




***РИС. 3.***
*На МСКТ-граммах в проекции фасеточных суставов на уровне $L_{IV}$–$L_V$ в суставной полости определяется воздух и антеспондилолитстез тела $L_{IV}$ позвонка. А) аксиальная; Б) сагиттальная; В) фронтальная проекции*

***FIG. 3.***
*On MSCT-grams in the projection of the facet joints at the level of $L_{IV}$–$L_V$ in the articular cavity, air and antespondylolysis of the $L_{IV}$ vertebral body are determined. A) axial; Б) sagittal; В) frontal projection*

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Остеохондроз поясничного отдела позвоночника II период. Спондилез I ст. Спондилоартроз. Нестабильный антеспондилолитстез тела $L_{IV}$ I ст. Правосторонний поясничный сколиоз I ст.

### МСКТ исследование

На МСКТ-граммах на уровне $L_{IV}$ – $L_V$ суставная щель заполнена воздухом, определяется антеспондилолитстез тела $L_{IV}$ позвонка. Известно, что при МРТ исследовании наличие внутрисуставной жидкости в фасеточных суставах увеличивается при дегенеративном спондилолистезе, а появление воздуха при МСКТ исследовании может быть связано с нестабильностью в позвоночно-двигательном сегменте [6, 15, 16, 17]. Но достоверно определить нестабильность в позвоночно-двигательном сегменте по данным МРТ и МСКТ исследованиям невозможно, так как они проводится в положении лежа на спине и дают не динамическую, а только статическую информацию, в связи с чем, важно и необходимо проводить функциональное рентгенологическое исследование поясничного отдела позвоночника в положение стоя для определения нестабильности позвоночно-двигательного сегмента [18].

После проведенных дополнительных методов исследования и повторной консультации нейрохирурга выставлен диагноз: Дорсопатия. Остеохондроз поясничного отдела позвоночника. Протрузии межпозвонковых дисков на уровне $L_{IV}$ – $L_V$, $L_V$ – $S_I$. Фасет-синдром при сегментарной нестабильности поясничного отдела позвоночника на уровне $L_{IV}$ – $L_V$. Спондилоартроз. Спондилез. Правосторонний поясничный сколиоз I ст. Стойкий болевой и мышечно-тонический синдромы. Пациентке предложено оперативное лечение в объеме заднего спондилодеза системой транспедикулярной фиксации на уровне $L_{IV}$ – $L_V$ от проведения которого пациентка отказалась [19]. Учитывая анамнез, клинико-неврологические проявления болевого синдрома и визуализационные методы исследования больной была предложена операция в объеме лазерной вапоризации диска $L_{IV}$ – $L_V$ с дерецепцией фасеточных суставов на данном уровне, с целью уменьшения интенсивности болевого синдрома. После получения согласия пациентки, последняя была госпитализирована в нейрохирургическое отделение ИНЦХТ 28.01.2021 г.

## ТЕХНИКА ВЫПОЛНЕНИЯ ЛАЗЕРНОЙ ВАПОРИЗАЦИЯ ДИСКА $L_{IV}$–$L_V$ С ДЕРЕЦЕПЦИЕЙ ФАСЕТОЧНЫХ СУСТАВОВ

Пациентка на операционном столе укладывается в положение на живот. Проводится обработка операционного поля. Под местной инфильтрационной анестезией (МИА) раствором новокаина 0,5% – 20,0 мл, в проекции остистых отростков $L_{IV}$ – $L_V$, отступя от средней линии 10 см. латерально, из правостороннего заднее – бокового доступа произведен прокол кожи и подкожной клетчатки пункционной иглой 16G до задних структур поясничных позвонков. С использованием рентген-контроля (ЭОП) в режиме скопии, осуществлена пункция межпозвонкового диска $L_{IV}$ – $L_V$. Удален мандрен. Через просвет иглы в полость диска введено оптиковолокно на 1 мм глубже среза иглы. Произведена вапоризация диска в импульсном режиме: 3 серии импульсов по 10 в каждой серии, мощностью 4,5; 5,0; 5,5 ватт, соответственно, с длительностью импульса 0,5 сек. с интервалом 0,3 сек. После завершения процедуры вапоризации диска оптиковолокно и игла последовательно удалены. Затем под МИА отступя 3 см от средней линии в проекции дугоотросчатого сустава на уровне $L_{IV}$ – $L_V$ справа установлена под ЭОП-контролем пункционная игла на фасеточный сустав. Целевой точкой являлось место соединения поперечного отростка и верхнего суставного отростка, где проходит нерв средней ветви, иннервирующий фасеточный сустав [20]. Удален мандрен. Через просвет иглы введено оптиковолокно и произведена дерецепция фасеточного сустава в импульсном режиме:

3 серии импульсов по 10 в каждой серии, мощностью 4,5; 5,0; 5,5 ватт, соответственно, с длительностью импульса 0,5 сек. с интервалом 0,3 сек. Завершили процедуру дерецепции введением смеси дипроспан 0,5 мл и новокаин 0,5% – 10 мл параартикулярно в зоне хирургического вмешательства. Дерецепция дугоотросчатого сустава на уровне $L_{IV}$ – $L_V$ проведена и слева. Асептическая повязка. После проведенной процедуры пациентка через 4–6 часов активизирована в жестком пояснично-крестцовом корсете.

После выписки больной из стационара, при контрольном осмотре через 1 месяц, при проведении тестов Кемпа и Асеведо отмечается снижение интенсивности болевого синдрома по ВАШ в поясничном отделе позвоночника до 2 баллов. Паравертебральные точки в проекции фасеточных суставов поясничного отдела позвоночника безболезненные. Дефанс мышц не определяется.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Позвоночно-двигательный сегмент (ПДС) представляет собой «трехкомпонентный комплекс» – межпозвонковый диск и парные дугоотросчатые суставы. Дегенеративный процесс в ПДС проходит через стадии: дисфункции, микро- и макроустойчивости и, в конечном итоге процесс заканчивается стабилизацией, что утверждается в предложенной классификации Киркальди-Уиллиса о фазово-каскадном течении дегенеративно-дистрофического процесса [15, 21, 22]. Известно, что увеличение движений в ПДС позвоночника, наблюдаемые на ранних стадиях дегенеративного процесса, уменьшаются по мере его развития. Прогрессирование дегенеративных изменений в суставном хряще дугоотросчатого сустава, первоначально сужает и утончает суставную капсулу, усиливая аномальное движение фасеточного сустава или его гипермобильность, а дегенеративный цикл, в конечном итоге, стабилизирует ПДС позвоночника и ограничивает чрезмерные его движения [18, 23]. Дегенерация дугоотросчатого сустава является многофакторным процессом и тесно связана с дегенерацией межпозвонковых дисков. Так, степень дегенративных изменений межпозвонкового диска и дугоотросчатого сустава имеет положительную связь с чрезмерным поступательным движением ПДС, в то время как степень дегенерации фасеточного сустава имеет отрицательную связь с чрезмерным угловым движением [23]. Так дегенеративные изменения в межпозвонковом диске и дугоотросчатом суставе могут приводить к формированию болевого синдрома и возможной нестабильности ПДС. Какие изменения в структуре «трехкомпонентного комплекса» первичны, а какие вторичны остается дискутабельным [24, 25, 26]. Следовательно, выполненная вапоризация межпозвонкового диска $L_{IV}$ – $L_V$ с дерецепцией фасеточных суставов на данном уровне оказывает воздействие на весь «трехкомпонентный комплекс», с целью купирования и уменьшения интенсивности болевого синдрома на поясничном отделе позвоночника при сформированной нестабильности ПДС.

Таким образом, описанный клинический случай хирургического лечения фасет-синдрома при сегментарной нестабильности поясничного отдела позвоночника, оставляет право выбора для клиницистов использования данного метода с целью уменьшения интенсивности болевого синдрома и улучшения качества жизни пациента.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Manchikanti L, Schultz DM, Falco FJE, Singh V. Lumbar Facet Joint Interventions. *In: Manchikanti L., Kaye A., Falco F., Hirsch J. (eds) Essentials of Interventional Techniques in Managing Chronic Pain. Springer, Cham.* 2018; 19: 349. doi.org/10.1007/978-3-319-60361-2_19

2. Давыдов О.С. Остеоартрит фасеточных суставов как одна из составляющих неспецифической боли в спине. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2019; 11 (2):76–82. doi: 10.14412/2074-2711-2019-2S-76–82

3. Goldthwait JE. The lumbosacral articulation: an explanation of many cases of lumbago, sciatica, and paraplegia. *Boston Med Surg J.* 1911; 164: 365–72. doi: 10.1056/NEJM191103161641101

4. Ghormley RK. Low back pain. With special reference to the articular facets, with presentation of an operative procedure. *JAMA.* 1933; 101 (23): 1773–7. doi: 10.1001/jama. 1933.02740480005002

5. Lv B, Yuan J, Ding H, Wan B, Jiang Q, Luo Y, et. al. Relationship between Endplate Defects, Modic Change, Disc Degeneration, and Facet Joint Degeneration in Patients with Low Back Pain. *Biomed Res Int.* 2019; 2019:9369853. doi: 10.1155/2019/9369853

6. Sun ZM, Jiang C, Xu JJ, Chen ZX, Guo Q, Lin Y, et. al. Vacuum Facet Phenomenon in Computed Tomography Imaging: A Sign of Instability in Degenerative Spondylolisthesis? *World Neurosurg.* 2019; 129: e393-e400. doi: 10.1016/j. wneu. 2019.05.163

7. DePalma MJ, Ketchum JM, Saullo T. What is the source of chronic low back pain and does age play a role? *Pain Med.* 2011; 12 (2):224–33. doi: 10.1111/j. 1526–4637.2010.01045. x

8. Perez-Roman RJ, Brusko GD, Burks SS, Serafini AN, Wang MY. Use of Single-Photon Emission Computed Tomography Imaging for Hypermetabolic Facet Identification in Diagnosis of Cervical and Axial Back Pain. *World Neurosurg.* 2020; 137: e487-e492. doi: 10.1016/j. wneu. 2020.02.016

9. Manchikanti L, Kaye AD, Soin A, Albers SL, Beall D, Latchaw R, et. al. Comprehensive Evidence-Based Guidelines for Facet Joint Interventions in the Management of Chronic Spinal Pain: American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) Guidelines Facet Joint Interventions 2020 Guidelines. *Pain Physician.* 2020; 23 (3S): S1-S127

10. Потапов В.Э., Кошкарева З.В., Животенко А.П., Горбунов А.В., Сороковиков В.А. Пункционные хирургические технологии в лечении фасет-синдрома при спондилоартрозах в поясничном отделе (обзор литературы). *Acta Biomedica Scientifica.* 2020; 5 (2):36–42. doi.org/10.29413/ABS. 2020–5.2.6

11. Горбунов А.В., Кошкарева З.В., Животенко А.П., Потапов В.Э., Скляренко О.В., Дамдинов Б.Б., Глотов С.Д. Эффективность лазерной вапоризации при ле-

чении межпозвонковых грыж поясничного отдела позвоночника. *Acta biomedica scientifica.* 2020; 5 (2): 43–48. doi: 10.29413/ABS. 2020–5.2.7

12. Парфенов В. А, Яхно Н. Н, Давыдов О.С. и др. Хроническая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2019; 11 (2): 7–16. doi: 10.14412/2074-2711-2019-2S-7–16

13. Gómez Vega JC, Acevedo-González JC. Clinical diagnosis scale for pain lumbar of facet origin: systematic review of literature and pilot study. *Neurocirugia (Astur).* 2019; 30 (3):133–143. doi: 10.1016/j. neucir. 2018.05.004

14. Vongsirinavarat M, Wahyuddin W, Adisaiphaopan R. Agreement of clinical examination for low back pain with facet joint origin. *Hong Kong Physiother J.* 2018; 38 (2): 125–131. doi: 10.1142/S1013702518500105

15. Varlotta GP, Lefkowitz TR, Schweitzer M, Errico TJ, Spivak J, Bendo JA, et. al. The lumbar facet joint: a review of current knowledge: part 1: anatomy, biomechanics, and grading. *Skeletal Radiol.* 2011; 40 (1): 13–23. doi: 10.1007/s00256-010-0983-4

16. Hofmann UK, Keller RL, Walter C, Mittag F. Predictability of the effects of facet joint infiltration in the degenerate lumbar spine when assessing MRI scans. *J Orthop Surg Res.* 2017; 12 (1): 180. doi: 10.1186/s13018-017-0685-x

17. Lattig F, Fekete TF, Grob D, Kleinstück FS, Jeszenszky D, Mannion AF. Lumbar facet joint effusion in MRI: a sign of instability in degenerative spondylolisthesis? *Eur Spine J.* 2012; 21 (2): 276–81. doi: 10.1007/s00586-011-1993-1

18. Beazell JR, Mullins M, Grindstaff TL. Lumbar instability: an evolving and challenging concept. *J Man Manip Ther.* 2010; 18 (1): 9–14. doi: 10.1179/106698110X12595770849443

19. Raso LJ. (2018) Minimally Invasive Facet Fusion. In: Diwan S., Deer T. (eds) Advanced Procedures for Pain Management. *Springer, Cham.* doi.org/10.1007/978-3-319-68841-1_6

20. Kelekis A, Filippiadis DK. (2017) RFN on Lumbar Facet Joint. In: Marcia S., Saba L. (eds) Radiofrequency Treatments on the Spine. *Springer, Cham.* doi.org/10.1007/978-3-319-41462-1_7

21. Song Q, Liu X, Chen DJ, Lai Q, Tang B, Zhang B, Dai M, Wan Z. Evaluation of MRI and CT parameters to analyze the correlation between disc and facet joint degeneration in the lumbar three-joint complex. *Medicine (Baltimore).* 2019; 98 (40): e17336. doi: 10.1097/MD. 0000000000017336

22. Murena L, Canton G, Giraldi G, Bassini S. (2019) Spine Pain: Clinical Features. In: Cova M., Stacul F. (eds) Pain Imaging. *Springer, Cham.* doi.org/10.1007/978-3-319-99822-0_7

23. Kong MH, Hymanson HJ, Song KY, Chin DK, Cho YE, Yoon DH, et. al. Kinetic magnetic resonance imaging analysis of abnormal segmental motion of the functional spine unit. *J Neurosurg Spine.* 2009; 10 (4): 357–65. doi: 10.3171/2008.12. SPINE08321

24. Swanson BT, Creighton D. The degenerative lumbar disc: not a disease, but still an important consideration for OMPT practice: a review of the history and science of discogenic instability. *J Man Manip Ther.* 2020 Sep;28 (4):191–200. doi: 10.10 80/10669817.2020.1758520. Epub 2020 May 4. PMID: 32364465.

25. du Rose A. Have Studies that Measure Lumbar Kinematics and Muscle Activity Concurrently during Sagittal Bending Improved Understanding of Spinal Stability and Sub-System Interactions? A Systematic Review. *Healthcare (Basel).* 2018 Sep 8;6 (3):112. doi: 10.3390/healthcare6030112.

26. O'Leary SA, Paschos NK, Link JM, Klineberg EO, Hu JC, Athanasiou KA. Facet Joints of the Spine: Structure-Function Relationships, Problems and Treatments, and the Potential for Regeneration. *Annu Rev Biomed Eng.* 2018 Jun 4;20: 145–170. doi: 10.1146/annurev-bioeng-062117–120924.

## REFERENCES

1. Manchikanti L, Schultz DM, Falco FJE, Singh V. (2018) Lumbar Facet Joint Interventions. In: Manchikanti L., Kaye A., Falco F., Hirsch J. (eds) Essentials of Interventional Techniques in Managing Chronic Pain. *Springer, Cham.* doi.org/10.1007/978-3-319-60361-2_19

2. Davydov OS. Facet joint osteoarthritis as a component of non-specific low back pain. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2019; 11 (2):76–82. doi: 10.14412/2074-2711-2019-2S-76-82. (In Russ)

3. Goldthwait JE. The lumbosacral articulation: an explanation of many cases of lumbago, sciatica, and paraplegia. *Boston Med Surg J.* 1911; 164: 365–72. doi: 10.1056/NEJM191103161641101

4. Ghormley RK. Low back pain. With special reference to the articular facets, with presentation of an operative procedure. *JAMA.* 1933;101 (23): 1773–7. doi:10.1001/jama. 1933.02740480005002

5. Lv B, Yuan J, Ding H, Wan B, Jiang Q, Luo Y, et. al. Relationship between Endplate Defects, Modic Change, Disc Degeneration, and Facet Joint Degeneration in Patients with Low Back Pain. *Biomed Res Int.* 2019; 2019:9369853. doi: 10.1155/2019/9369853

6. Sun ZM, Jiang C, Xu JJ, Chen ZX, Guo Q, Lin Y, Wu YS. Vacuum Facet Phenomenon in Computed Tomography Imaging: A Sign of Instability in Degenerative Spondylolisthesis? *World Neurosurg.* 2019; 129: e393-e400. doi: 10.1016/j. wneu. 2019.05.163

7. DePalma MJ, Ketchum JM, Saullo T. What is the source of chronic low back pain and does age play a role? *Pain Med.* 2011; 12 (2): 224–33. doi: 10.1111/j. 1526–4637.2010.01045. x

8. Perez-Roman RJ, Brusko GD, Burks SS, Serafini AN, Wang MY. Use of Single-Photon Emission Computed Tomography Imaging for Hypermetabolic Facet Identification in Diagnosis of Cervical and Axial Back Pain. *World Neurosurg.* 2020; 137: e487-e492. doi: 10.1016/j. wneu. 2020.02.016

9. Manchikanti L, Kaye AD, Soin A, Albers SL, Beall D, Latchaw R, et. al. Comprehensive Evidence-Based Guidelines for Facet Joint Interventions in the Management of Chronic Spinal Pain: American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) Guidelines Facet Joint Interventions 2020 Guidelines. *Pain Physician.* 2020; 23 (3S): S1-S127

10. Potapov VE, Koshkareva ZV, Zhivotenko AP, Gorbunov AV, Sorokovikov VA. Puncture Surgical Technologies in the Treatment of Facet Syndrome for Spondylarthrosis in the Lumbar Spine (Literature Review). *Acta Biomedica Scientifica.* 2020; 5 (2): 36–42. doi.org/10.29413/ABS. 2020–5.2.6. (In Russ.)

11. Gorbunov AV, Koshkareva ZV, Zhivzenko AP, Potapov VE, Sklyarenko OV, Damdinov BB, Glotov SD. The effectiveness of laser vaporization in the treatment of intervertebral hernias of the lumbar spine. *Acta biomedica scientifica.* 2020; 5 (2): 43–48. doi: 10.29413/ABS. 2020–5.2.7

12. Parfenov VA, Yakhno NN, Davydov OS, et al. Chronic nonspecific (musculoskeletal) low back pain. Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2019; 11 (2):7–16 doi: 10.14412/2074-2711-2019-2S-7–16. (In Russ.)

13. Gómez Vega JC, Acevedo-González JC. Clinical diagnosis scale for pain lumbar of facet origin: systematic review of literature and pilot study. *Neurocirugia (Astur).* 2019; 30 (3):133–143. doi: 10.1016/j. neucir. 2018.05.004

14. Vongsirinavarat M, Wahyuddin W, Adisaiphaopan R. Agreement of clinical examination for low back pain with

facet joint origin. *Hong Kong Physiother J.* 2018; 38 (2):125–131. doi: 10.1142/S1013702518500105

15. Varlotta GP, Lefkowitz TR, Schweitzer M, Errico TJ, Spivak J, Bendo JA, et al. The lumbar facet joint: a review of current knowledge: part 1: anatomy, biomechanics, and grading. *Skeletal Radiol.* 2011; 40 (1): 13–23. doi: 10.1007/s00256-010-0983-4

16. Hofmann UK, Keller RL, Walter C, Mittag F. Predictability of the effects of facet joint infiltration in the degenerate lumbar spine when assessing MRI scans. *J Orthop Surg Res.* 2017; 12 (1):180. doi: 10.1186/s13018-017-0685-x

17. Lattig F, Fekete TF, Grob D, Kleinstück FS, Jeszenszky D, Mannion AF. Lumbar facet joint effusion in MRI: a sign of instability in degenerative spondylolisthesis? *Eur Spine J.* 2012; 21 (2): 276–81. doi: 10.1007/s00586-011-1993-1

18. Beazell JR, Mullins M, Grindstaff TL. Lumbar instability: an evolving and challenging concept. *J Man Manip Ther.* 2010; 18 (1):9–14. doi: 10.1179/106698110X12595770849443

19. Raso LJ. (2018) Minimally Invasive Facet Fusion. In: Diwan S., Deer T. (eds) Advanced Procedures for Pain Management. *Springer, Cham.* doi.org/10.1007/978-3-319-68841-1_6

20. Kelekis A, Filippiadis DK. (2017) RFN on Lumbar Facet Joint. In: Marcia S., Saba L. (eds) Radiofrequency Treatments on the Spine. *Springer, Cham.* doi.org/10.1007/978-3-319-41462-1_7

21. Song Q, Liu X, Chen DJ, Lai Q, Tang B, Zhang B, Dai M, Wan Z. Evaluation of MRI and CT parameters to analyze the correlation between disc and facet joint degeneration in the lumbar three-joint complex. *Medicine (Baltimore).* 2019; 98 (40): e17336. doi: 10.1097/MD. 0000000000017336

22. Murena L, Canton G, Giraldi G, Bassini S. (2019) Spine Pain: Clinical Features. In: Cova M., Stacul F. (eds) Pain Imaging. *Springer, Cham.* doi.org/10.1007/978-3-319-99822-0_7

23. Kong MH, Hymanson HJ, Song KY, Chin DK, Cho YE, Yoon DH, Wang JC. Kinetic magnetic resonance imaging analysis of abnormal segmental motion of the functional spine unit. *J Neurosurg Spine.* 2009; 10 (4): 357–65. doi: 10.3171/2008.12. SPINE08321

24. Swanson BT, Creighton D. The degenerative lumbar disc: not a disease, but still an important consideration for OMPT practice: a review of the history and science of discogenic instability. *J Man Manip Ther.* 2020 Sep;28 (4):191–200. doi: 10.10 80/10669817.2020.1758520. Epub 2020 May 4. PMID: 32364465.

25. du Rose A. Have Studies that Measure Lumbar Kinematics and Muscle Activity Concurrently during Sagittal Bending Improved Understanding of Spinal Stability and Sub-System Interactions? A Systematic Review. *Healthcare (Basel).* 2018 Sep 8; 6 (3): 112. doi: 10.3390/healthcare6030112.

26. O'Leary SA, Paschos NK, Link JM, Klineberg EO, Hu JC, Athanasiou KA. Facet Joints of the Spine: Structure-Function Relationships, Problems and Treatments, and the Potential for Regeneration. *Annu Rev Biomed Eng.* 2018 Jun 4;20:145–170. doi: 10.1146/annurev-bioeng-062117-120924.

**Сведения об авторах**

***Животенко Александр Петрович*** – научный сотрудник научно-клинического отдела нейрохирургии, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», e-mail: sivotenko1976@mail.ru. http://orcid.org/0000-0002-4032-8575

***Кошкарёва Зинаида Васильевна*** – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела нейрохирургии, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии. http://orcid.org/0000-0002-4387-5048

***Горбунов Анатолий Владимирович*** – врач-нейрохирург нейрохирургического отделения, младший научный сотрудник научно-клинического отдела нейрохирургии, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», e-mail: a.v.gorbunov58@mail.ru. http://orcid.org/0000-0002-1352-0502

***Сороковиков Владимир Алексеевич*** – доктор медицинских наук, профессор, директор, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»; заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и нейрохирургии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. http://orcid.org/0000-0002-9008-6383

**Information about the authors**

***Aleksandr P. Zhivotenko*** – Research Officer at the Research Clinical Department of Neurosurgery, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, e-mail: sivotenko1976@mail.ru. http://orcid.org/0000-0002-4032-8575

***Zinaida V. Koshkareva*** – Cand. Sc. (Med.), Leading Research Officer at the Research Clinical Department of Neurosurgery, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology. http://orcid.org/0000-0002-4387-5048

***Anatoly V. Gorbunov*** – Neurosurgeon of Neurosurgical Unit, Research Officer at the Research Clinical Department of Neurosurgery, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, e-mail: a.v.gorbunov58@mail.ru. http://orcid.org/0000-0002-1352-0502

***Vladimir A. Sorokovikov*** – Dr. Sc. (Med.), Professor, Director, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology; Head of the Department of Traumatology, Orthopedy and Neurosurgery, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education. http://orcid.org/0000-0002-9008-6383

# ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ МЫШЕЧНЫХ БОЛЕЙ (МЕТОД ТИПАЛЬДОСА) (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

**Тардов М.В.**[1,2],
**Болдин А.В.**[3],
**Соколин С.Б.**[4],
**Хаимов Е.И.**[5]

[1] ГБУЗ «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л. И. Свержевского» ДЗ города Москвы (117152, г. Москва, Загородное шоссе, д. 18А, стр. 2, Россия);
[2] ФГАОУ ВО РУДН, Медицинский институт (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6, Россия);
[3] Институт клинической медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Россия);
[4] ООО «Медицинский консультационный центр «Эра» (115230, г. Москва, Электролитный пр-д, д. 16, корп. 1, Россия);
[5] Физиотерапия Хаимова, Товарищество. (30165, Ганновер, ул. Фаренвелде, 55 Германия)

Автор, ответственный за переписку:
**Тардов Михаил Владимирович**,
e-mail: mvtardov@rambler.ru

## РЕЗЮМЕ

*В настоящем обзоре представлена информация о теории строения и механизмах повреждения фасциальной системы организма, предложенной американским врачом-остеопатом С. Типальдосом и названной им Fascial Distortion Model (FDM, Модель Фасциальных Дисторсий), а также об основанной на этой теории оригинальной методике диагностики и лечения мышечных болевых синдромов, связанных с фасциальными повреждениями (дисторсиями). Описаны созданные С. Типальдосом авторские классификации соединительной ткани и собственно фасциальных структур, которые базируются на анатомических и функциональных признаках, определяющих роль каждого типа фасций в компенсации различных видов внешнего воздействия. Детально рассмотрены условия, механизмы формирования и характеристики шести типов фасциальных повреждений, выделенных С. Типальдосом: триггерный тяж, грыжа триггерной точки, континуум дисторсия, фолдинг дисторсия, цилиндрическая дисторсия и тектоническая фиксация. Подробно обсуждаются все элементы диагностики фасциальных дисторсий, включая конкретизацию жалоб (характеристики болевого синдрома), сбор анамнеза (история появления и развития болей) и объективное обследование (собственно диагностические приемы). При этом подчеркивается особая роль описания пациентом собственных болевых ощущений с помощью специфических жестов и движений, именуемых «языком тела». Представлены принципы и некоторые приемы лечебных воздействий, используемых в FDM-терапии, показания и противопоказания к применению рассматриваемых мануальных техник, возможные побочные реакции, которые могут возникнуть во время манипуляции или после сеанса FDM-терапии. Особое внимание уделено доказательной базе эффективности FDM-терапии в сравнении с традиционными методиками мануального лечения миофасциальных болевых синдромов: рассмотрены результаты контролируемых исследований иностранных авторов, подтверждающих результативность новой методики при лечении некоторых типов мышечных алгических феноменов.*

***Ключевые слова:*** *миофасциальный болевой синдром, модель фасциальных дисторсий, FDM-терапия, остеопатия, мануальная терапия.*

**Для цитирования:** Тардов М. В., Болдин А. В., Соколин С. Б., Хаимов Е. И. Диагностика и лечение мышечных болей (Метод Типальдоса) (обзор литературы). *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6 (3): 103–112. doi: 10.29413/ABS. 2021–6.3.11

Статья поступила: 14.06.2021
Статья принята: 29.06.2021
Статья опубликована: 13.08.2021

# DIAGNOSIS AND TREATMENT OF MUSCLE PAIN ACCORDING TO TIPALDOS (LITERATURE REVIEW)

**Tardov M.V.** [1,2],
**Boldin A.V.** [3],
**Sokolin S.B.** [4],
**Haimov E.I.** [5]

[1] GBUZ «Research Clinical Institute of Otorhinolaryngology named after L.I. Sverzhevsky» DZ of the city of Moscow, (Zagorodnoye roadway, 18A, bld. 2, 117152 Moscow, Russian Federation)
[2] RUDN University, (Mikluho-Maklaja str., 6, 117198 Moscow, Russian Federation)
[3] Institute of Clinical Medicine I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), (Trubetskaya street, 8, bld. 2, 119991 Moscow, Russian Federation)
[4] Medical consultation center Era Ltd., (Jelektrolitnyj proezd, 16, bld.1, 115230, Moscow, Russian Federation),
[5] Physiotherapie Haimov GbR, (Vahrenwalder Str. 55, 30165 Hannover)

## ABSTRACT

*This review contents the information on the theory of the structure and mechanisms of damage to the body fascial system, proposed by American osteopath S. Tipaldos and named by him the Fascial Distortion Model (FDM), as well as on the original method of diagnosis and treatment of muscle pain syndromes associated with fascial damage (distortion). The author describes classifications of connective tissue and fascial structures, created by S. Tipaldos, which are based on anatomical and functional features that determine the role of each type of fascia in compensating for various types of external influences. The conditions, mechanisms of formation and characteristics of six types of fascial lesions identified by S. Tipaldos are considered in detail: triggerband, herniated triggerpoint, continuum distortion, folding distortion, cylinder distortion, tectonic fixation. All elements of the fascial distortions diagnosis are discussed in detail, including the specification of complaints (characteristics of pain syndrome), anamnesis (history of the pain onset and its development) and an objective examination (the actual diagnostic techniques). At the same time, the special role of the patient's description of his own painful sensations with the help of specific gestures and movements, called «body language», is emphasized. The principles and some methods of therapeutic effects used in FDM-therapy, indications and contraindications for the use of the considered manual techniques, possible side reactions that may occur during manipulation or after a session of FDM-therapy are presented. Particular attention is paid to the evidence base of FDM therapy effectiveness in comparison with traditional methods of myofascial pain syndromes manual treatment: the results of controlled studies by foreign authors, confirming the new technique effectiveness in the treatment of certain muscle algic phenomena types, are considered.*

***Key words:*** *myofascial pain syndrome, Fascial Distortion Model, FDM-therapy, osteopathy, manual therapy.*

**For citation:** Tardov M.V., Boldin A.V., Sokolin S.B., Haimov E.I. Diagnosis and treatment of muscle pain according to Tipaldos (literature review). *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(3): 103-112. doi: 10.29413/ABS.2021-6.3.11

Corresponding author:
**Michael V. Tardov**,
e-mail: mvtardov@rambler.ru

Received: 14.06.2021
Accepted: 29.06.2021
Published: 13.08.2021

Скелетно-мышечные боли занимают одно из центральных мест в структуре болевых синдромов головы, лица, спины и конечностей: распространенность в популяции достигает 65–70%. Наряду с заболеваниями суставов именно мышечные алгические феномены часто лежат в основе хронических болевых синдромов. С учетом особенностей условий жизни и труда в современном высокотехнологичном мире – длительное пребывание за компьютером или за рулем автомобиля – закономерно все более широкое распространение мышечно-тонических феноменов. Преимущественно страдают лица трудоспособного возраста, что переводит проблему из разряда медицинских в социальные. При этом мышечные боли могут маскировать иные органные болевые синдромы, встречаясь на приеме врачей разных специальностей, что поддерживает неизменный интерес исследователей и практиков к данной патологии.

Большинство мышечных болевых феноменов связаны с миофасциальным болевым синдромом (МФБС), подробно описанным Дж. Трэвелл и Д. Симонс [1]. В основе концепции лежит понятие о мышечной триггерной точке (ТТ), которую определяют, как гиперраздражимый участок уплотнения мышцы и/или ее фасции, болезненный при пальпации и продуцирующий отраженные боли в типичные для каждой ТТ участки тела. ТТ могут образовываться независимо от возраста и пола под влиянием самых разных внутренних и внешних причин. К этиологическим факторам относятся чрезмерная перегрузка мышцы, механическая или температурная травматизация. Выраженность изменений в мышце и интенсивность болевого синдрома усиливаются вследствие действия дополнительных событий: эмоциональная перегрузка, интеркуррентные соматические заболевания, общие или локальные инфекционные процессы и др.

С начала девятнадцатого века и до появления работ Дж. Трэвелл и Д. Симонс в сороковых годах двадцатого века это явление встречалось в литературе под разными именами: мышечная мозоль Фрорье, мышечный ревматизм Вирхова, фиброзит Льюэллин и Джонс, зоны миогеллеза Шаде, «миалгические точки» Гатштейна, узелки Корнелиуса, узлы Мюллера, отраженные мышечные боли Келлгрена и др. ТТ, расположенные в различных областях тела могут вызывать не только болевые феномены, известны такие проявления триггеров, как: тиннитус, заложенность в ухе, различные варианты головокружения (системное и несистемное) и туловищного дисбаланса, разнообразные вегетативные нарушения (местное повышение потоотделения, слюнотечение, ррасстройства регионарного кровотока и др.). В зоне отраженных от ТТ болей могут формироваться триггеры второго, третьего и более порядков, что затрудняет диагностику, но должно быть обязательно учтено при объективном исследовании мышц. Клиническая картина, создаваемая всей совокупностью пораженных мышц, называется миофасциальным болевым синдромом (МФБС). Международная Ассоциация по Изучению Боли дает определение МФБС как хронический болевой синдром, возникающий от одной или нескольких ТТ одной или нескольких скелетных мышц. Следует отметить, что механизмы образования ТТ характерны не только для скелетной мускулатуры, но также для мимической и жевательной. Кроме того, некоторые авторы рассматривают такое заболевание как фибромиалгия в рамках генерализованной формы МФБС.

Диагностика ТТ предполагает обязательную пальпацию с поиском болезненных зон уплотнения в мышцах. Следует учитывать, что «точка» в данном контексте – понятие условное: триггерный участок может представлять собой плотную область в толще мышечной ткани, имеющую форму округлого образования или удлиненного тяжа [2]. В то же время, ТТ характеризуются не только субъективными впечатлениями, основанными на пальпации, но имеют и регистрируемые с помощью ультразвукового исследования и электромиографии объективные физические параметры [3].

Для лечения МФБС предложено множество методов, включающих воздействие, как на механизмы боли, так и непосредственно на патологически измененные мышцы. К первым относятся медикаментозные подходы: использование аналгетиков, нестероидных противовоспалительных препаратов, миорелаксантов, местных анестетиков, а также физиолечение, иглорефлексотерапия и др. В ряде случаев требуется седативная и/или противотревожная терапия для снятия внутреннего напряжения, которое провоцирует универсальный антистрессовый механизм, защитный рефлекс, заключающийся в стойком спазме мышц шеи и плечевого пояса (рефлекс испуга). Эффективность не всех средств на сегодняшний день доказана; кроме того, их применение связано со значимыми побочными эффектами, такими, например, как язвенное поражение желудка. К сожалению, следует отметить, что во многих случаях результат указанных лечебных мер оказывается неполным без механического воздействия на компрометированные мышцы. Говоря о местных процедурах, прежде всего, нужно упомянуть предложенные Д. Симонс и Дж. Трэвелл методы обезболивания и пассивного растяжения мышц, включающие, как холодовую анестезию, так и прогревание с помощью горячих примочек. К группе локальных методов терапии можно также отнести массаж и различные виды мануального лечения – преимущественно мягкотканевого, более щадящего, чем пульсационные техники терапии, т. е. воздействующего только на мускулатуру и на связки и за счет восстановления симметричного тонуса парных мышц создающего условия для восстановления физиологического положения костных структур. К мягкотканевой мануальной терапии относятся миофасциальный релиз [4], постизометрическая релаксация [5], миоэнергетические техники [6], стрейн-контрстрейн [7]. Эти техники могут сочетаться с кинезиологическим подходом [8].

**Цель.** Настоящий обзор посвящен оригинальному методу, существенно отличающемуся от других мануальных видов лечения, предложенному в начале 1990-х годов американским остеопатом, доктором С. Типальдосом, и названному им Моделью Фасциальных Дисторсий (Fascial Distortion Model, FDM). В полном варианте концепция FDM была сформулирована С. Типальдосом в 1996 г, а в 1997 г. опубликована книга, которая дополнялась и переиздавалась 4 раза, последнее ее издание вышло в 2002 году [9]. Позже она была переведена на несколько иностранных языков. FDM-терапия преподается на курсах повышения квалификации врачей и применяется во многих странах Европы и Азии. В настоящее время, метод находит все более широкое применение в России, в связи с чем, широкому кругу врачей будет полезно получить конкретную информацию по данной теме.

**Основа метода** FDM. Ключевым понятием в Модели фасциальной дисторсии, или повреждения, является фасция, однако создатель модели определял этим термином все виды соединительной ткани (СТ): кости, хрящи, связки, сухожилия, апоневрозы, синовиальные и серозные оболочки, суставные капсулы, жировую ткань, кровь, лимфу, межклеточный матрикс, дентин, пульпу и другие. СТ играет огромную роль в функционировании организма как целого, осуществляя опорную, защитную (в т. ч. амортизационную), трофическую, связующую, транспортную (в т. ч. гемодинамика) и репаративную функции и составляя более 50% массы тела [10]. Отдельно необходимо упомянуть информационную роль СТ, содержащей баро-, вибро- и проприорецепторы, благодаря которым проприоцептивная информация поступает в нервную систему и обеспечивает сохранность соответствующего тургора тканей, регуляцию тонуса и интенсивности сокращения мышц, а также поддержание равновесия и осуществления координации двигательных актов [11]. Фасциям свойствен высокий уровень метаболизма, для поддержания которого требуется существенное количество кислорода и питательных веществ. Несмотря на достаточно бедную сосудистую сеть фасциальной системы, в здоровом состоянии в фасциях циркулирует большой объем жидкости, не уступающий объему жидкости в сосудах [12].

Различные типы СТ контактируют со всеми структурами человеческого организма, в связи с чем, в той или иной степени, вовлекаются в любой патологический процесс. Разнообразные патологии, такие как физическая или химическая травма, вирусная, грибковая или бактериальная инфекция, врожденный генетический дефект СТ, нарушения обмена веществ (в т. ч. витаминно-минеральная недостаточность), эндокринные заболевания, приводят к возникновению фасциальных дисторсий (ФД), анатомическому повреждению фасциальных структур и нарушению синтеза и циркуляции фасциальной жидкости. Это в свою очередь влечет нарушение поступления питательных веществ и кислорода к компрометированной области, а также нарушает удаление метаболитов, что еще больше усугубляет ситуацию.

Важнейшие свойства СТ – прочность и эластичность – связаны с целым рядом процессов, происходящих в фасции под воздействием внешних сил и средовых факторов. К ним относятся: способность переходить из геля в золь и обратно [13], пьезоэлектрический эффект и изменение скорости синтеза коллагена [14]. В норме прекращение действия внешнего фактора течении нескольких минут приводит к возвращению фасции в исходное состояние [15].

Фасции в различных областях тела имеют различное строение и подвергаются действию различно направленных сил. Таким образом, в зависимости от этих обстоятельств, повреждение фасций в различных регионах приводит к неодинаковым последствиям в виде формирования локальных напряжений и уплотнений, повреждений самой фасции и дисфункции соответствующих мышц. Каждый вид ФД имеет свою типичную клиническую картину, т. е. характер, локализацию и иррадиацию боли, а также степень ограничения подвижности в соответствующих суставах. Именно эти факторы определяют необходимость применения того или иного варианта FDM манипуляции.

**Виды фасций по Типальдосу.** Согласно С. Типальдосу, по анатомическим и функциональным признакам выделяются следующие виды фасций:

1. Продольные фасции (Banded) состоят из пучков продольно ориентированных волокон. Такой тип строения характерен для связок и сухожилий и служит для компенсации линейно действующих сил. Функцией этого типа фасций является передача силы сокращения мышцы на костные структуры, за счёт чего и происходит двигательный акт. Повреждение подобных образований влечет за собой разъединение волокон, приводящее к их надрыву/разрыву в центральной части с формированием триггерного тяжа, и/или в зоне энтезиса с возникновением континуум дисторсии.

2. Спиральные фасции (Coiled) располагаются в покровных структурах. Типальдос относил к ним поверхностную фасцию и фасциальные мышечные футляры. Роль подобных элементов сводится к защите и амортизации мягких тканей при сжатии/растяжении, а их повреждение приводит к формированию участков локального или пролонгированного уплотнения/напряжения, названного С. Типальдосом цилиндрической дисторсией.

3. Складчатые фасции (Folding) обеспечивают подвижное соединение костей, защищая суставы от сил сжатия/растяжения, а также определяют сбалансированное взаимодействие между мышцами-агонистами, координируя функцию их напряжения и расслабления; представлены суставными сумками, межкостными и межмышечными мембранами. Повреждения этого вида фасций именуются фолдинг дисторсиями.

4. Гладкие фасции (Smooph) представлены синовиальными и серозными оболочками. Они обладают

способностью вырабатывать и поглощать межфасциальную жидкость, которая обеспечивает подвижность (мобильность) тканей. Они присутствуют как в капсуле суставов, так и между другими фасциальными структурами, в том числе образующими футляры мышц и сухожилий, а также в капсулах (оболочках) внутренних органов. Нарушение секреции соответствующих жидкостей приводит к ухудшению скольжения вышеупомянутых тканей друг относительно друга и формированию тектонических дисторсий.

**Диагностика в рамках метода FDM.**

1) Как и в любой другой лечебной модели, в FDM диагностика начинается с опроса, и, прежде всего, с уточнения жалоб (Subjective Complains, SC). Выясняются локализация, характер, время возникновения и зоны иррадиации боли; наличие или отсутствие ограничения подвижности, слабости в мышцах или мышечных группах, присутствие нестабильности в суставах заинтересованного региона.

2) Особое место в FDM занимает так называемый «Язык тела» (Body language, BL), определяемый как совокупность движений и жестов, вынужденных поз, при помощи которых больной демонстрирует характер и локализацию алгического феномена, а также область его распространения. Количество вариантов этих жестов весьма ограничено и не зависит от этнической и культурной принадлежности пациента. Описывая дискомфортные ощущения, люди всего мира пользуются одинаковыми стереотипными движениями: линейное движение одним или несколькими пальцами вдоль какого-либо участка головы, корпуса или конечностей, указание одним пальцем на конкретную болевую точку на костных структурах в местах прикрепления связок или сухожилий, сжимание и/или массаж мягких тканей (обозначение области над ними) в зоне локализации боли, очерчивание одним пальцем границ области распространения боли, обхватывание сустава или растирание ребром ладони над областью проекции суставной щели, повторяющиеся вращательные движения в шейном отделе позвоночника или каком-либо суставе конечности с целью вызвать хруст/щелчок.

3) Далее уточняют анамнестические данные с детализацией обстоятельств, предшествующих дебюту алгического синдрома, типа и направления воздействия травмирующих сил, спровоцировавших формирование дисторсии – Механизм происхождения травмы (Mechanism of Injury, MI).

4) И, наконец, объективное обследование (Objective Findings, OF), включающее осмотр, пальпацию зон болезненности, определение подвижности компрометированных и симметричных им суставов, оценку устойчивости. Важную роль играет выявление движений, а также положений головы, тела и конечностей, которые могут вызвать боль, для этого проводятся различные провокационные пробы.

На основании собственной классификации фасций и характеристик языка тела С. Типальдос выделил 6 вариантов фасциальных повреждений (дисторсий). К ним относятся:

1) Триггерный тяж (Triggerband/TB) формируется в результате приложения угловых сил, превышающих возможности компенсации в момент растяжения продольной фасции с разделением и даже разрывом части фасциальных волокон. Возможен острый или хронический вариант развития ТВ. Характерным отличием хронического триггерного тяжа является образование спаек. Пациенты предъявляют жалобы на тянущую или жгучую боль по конкретной линии, усиливающуюся при определенных движениях и ограничивающую их объем в компрометированном регионе. Важнейшим из симптомов служит резкая болезненность при пальпации по ходу обозначенной пациентом линии; нередко имеет место слабость в мышцах по ходу указываемой линии. Возможно появление неустойчивости.

2) Грыжа триггерной точки (Herniated Triggerpoint/HTP) характеризуется протрузией мягких тканей сквозь покрывающую их фасцию, которая возникает при избыточном давлении изнутри кнаружи. Типичные регионы локализации: поясничный треугольник Пти, пространство Грюнфельда-Лесгафта, надключичная, ягодичная, паховая области. Типичные жалобы заключаются в скованности и тупых монотонных болях в обозначаемой пациентом области. Как правило, движения в прилежащих суставах ограничены, пальпация заинтересованной зоны болезненна. Язык тела – глубокое продавливание большим пальцем, четырьмя пальцами или кулаком (в зависимости от локализации дисторсии) в компрометированную область.

3) Континуум дисторсия (Continuum distortion/CD) развивается в зоне энтезиса, т. е. прикрепления продольной фасции к кости. Воздействие травмирующих угловых сил в момент напряжения мышцы приводит к повреждению зоны энтезиса. Для этой патологии характерно ограничение подвижности в соответствующем суставе и выраженная локальная болезненность во время движения и при пальпации. Язык тела – указание одним пальцем на точное место локализации боли.

4) Фолдинг дисторсия (Folding distortion/FD) образуется в результате трехмерной деформации складчатой фасции в результате повреждающего действия на внутри- или внесуставные тканевые элементы. Типичны внутрисуставные боли, возникающие в момент компрессии или вытяжения заинтересованного сустава, при отсутствии пальпаторной болезненности и ограничения подвижности в нем. Язык тела – охватывание сустава ладонью и/или осуществление пилящих движений в проекции суставной щели ребром ладони; для фолдинг дисторсии в поясничном отделе позвоночника характерно укладывание кисти пациента тыльной стороной на поясничные позвонки или давление на них кулаком.

5) Цилиндрическая дисторсия (Cylinder distortion/CyD) возникает при скручивании напряженной или растянутой цилиндрической фасции.

Характерны жалобы на парестезии (покалывание, онемение, беганье мурашек) или распространенную болезненность в глубоких слоях мышц. Типичный пример – мышечные боли после интенсивных спортивных нагрузок. Как правило, пальпация проблемной области безболезненна, а в суставах региона сохранна. Однако иногда при пальпации возможна крайне выраженная болезненность зоны дисторсии с полной блокадой движений. Языка тела – растирание, сжимание, массаж обширных зон дискомфорта размашистыми скользящими движениями ладони, обозначение границ области дискомфорта одним пальцем.

6) Тектоническая фиксация (Tectonic fixation/TF) является следствием утраты способности к скольжению фасций по причине нарушения реологических свойств синовиальной жидкости, возникающей вследствие длительной иммобилизации. Типичной жалобой служит безболезненное ограничение объема движений какой-либо области тела или дискомфорт, вызывающий навязчивое желание «потянуться». Язык тела в разных регионах организма несколько отличается:

– шейная область – пациент пытается потянуть шею с целью «похрустеть»;

– область плечевого сустава – навязчивые стереотипные круговые движения плечом;

– область тазобедренного сустава – пациент размещает кисти рук на гребнях подвздошных костей так, что дистальные фаланги пальцев приходятся на линии проекции крестцово-подвздошных суставов;

– поясничный отдел позвоночника – пациент совершает навязчивые ротационные движения в пояснице.

**Принципы лечения в системе FDM**

*Показанием* к FDM-терапии служат болевые синдромы в мягких тканях и суставах в случае, когда, ориентируясь на описанные выше диагностические критерии, специалисту удается получить точное описание топографии, характеристик боли и механизма травмы. Именно эти сведения играют основную роль в выборе конкретных технических приемов. В рамках FDM-терапии существует множество разнообразных видов воздействия, которые требуют от врача глубокого понимания механизма формирования дисторсии в каждом конкретном случае, умения определить сочетание дисторсий и правильно построить этапный план их коррекции, качественного владения техникой манипуляций и хорошей физической формы. Приемы представляют собой, преимущественно, мануальные воздействия, однако при некоторых вариантах дисторсий могут быть применены и дополнительные средства, такие как вакуумные банки, инверсионный стол, фитбол вытянутой формы, специальные струбцины и некоторые другие приспособления. Технически варианты манипуляций различаются в зависимости от варианта корректируемой дисторсии и области тела. При сочетании в одном регионе нескольких вариантов дисторсий, коррекцию начинают с терапии триггерного тяжа, континуум дисторсии и грыжи триггерной точки и только после их устранения осуществляется коррекция фолдинг дисторсии, цилиндрической дисторсии и тектонической фиксации. Причем коррекция FD должна быть проведена не ранее, чем через сутки после терапии CD, так как она может спровоцировать повторное образование последней. Последним этапом лечения является терапия цилиндрической дисторсии, так как спиральная фасция – самая поверхностная.

Учитывая обзорный характер статьи, считаем целесообразным привести краткие описания лечебных подходов к коррекции перечисленных видов дисторсий:

1. Основной задачей коррекции *триггерного* тяжа является восстановление целостности поврежденных структур. При наличии хронического триггерного тяжа необходимо сначала перевести его в острую форму разорвав имеющиеся спайки. Технически коррекция ТВ осуществляется большим пальцем врача, согнутым в дистальной фаланге. Врач, не отрывая пальца, с усилием проводит вдоль линии, предварительно обозначенной пациентом, в том направлении, которое изначально во время диагностики указал пациент. Если пациент показывает противоположные направления, коррекцию следует проводить в направлении, которое он показал первым. Для того, чтобы коррекция ТВ была наиболее успешной, пациент должен принять положение, вызывающее наибольшую болезненность и натяжение вовлеченных в патологический процесс тканей. После осуществленного лечения ТВ не рекомендуется создание покоя региону, в котором проводилась манипуляция, не следует также воздействовать на нее теплом. После окончания процедуры может быть проведен массаж льдом с целью уменьшения боли нивелирования дискомфорта от манипуляции и предотвращения развития экхимоза. При коррекции хронического триггерного тяжа, манипуляцию рекомендуется провести повторно через 3–4 дня. Это необходимо для профилактики повторного образования спаек.

2. Принцип лечения континуум дисторсии (CD) заключается в устранении деформации, образовавшейся в зоне энтезиса при помощи физического воздействия на поврежденную структуру. Коррекция производится кончиком дистальной фаланги врача под углом, создающим условия для максимальной болезненности. Давление при этом осуществляется в направлении, противоположном действию силы, послужившей причиной дисторсии, с целью механического выравнивания переходной зоны. Воздействие продолжается до возникновения релиза тканей, и сопровождается одномоментным полным регрессом клинических проявлений. В дополнение к упомянутой манипуляции в подобном случае может быть использован массаж со льдом для снижения дискомфорта после манипуляции и предотвращения образования экхимоза. Результативность коррекции соответствует принципу «все или ничего» – в данном случае невозможно уменьшить степень клинической симптоматики частично. Следует помнить о возможном рецидиве

континуум дисторсии, который может возникнуть спустя несколько часов или дней после лечения в результате повторившихся травмирующих движений. В этом случае манипуляцию необходимо провести еще раз. Прогревание в области манипуляции противопоказано, от проведения трастовых техник на суставах, этого региона сутки после воздействия также следует воздержаться.

3. Лечение *цилиндрических дисторсий* осуществляется путем сдвигания кожной складки с растяжением волокон спиральной фасции в зоне, обозначенной пациентом. Область, на которой производится манипуляция, должна быть произвольно напряжена. В случае неэффективности манипуляции, проведенной одной рукой, техника выполняется двумя руками, которые производят сдвигание кожных складок во встречном направлении. В ряде случаев хорошего терапевтического эффекта можно достичь при помощи массажа с использованием льда. При лечении цилиндрических дисторсий, не стоит пытаться полностью скорректировать всю обширную область поражения, и любое уменьшение болевых ощущений может быть расценено как терапевтическая удача. После выполнения CyD техник прогревание в области воздействия противопоказанно.

4. Целью лечения *фолдинг* дисторсии является устранение деформации, возникшей в волокнах складчатой фасции, за счет импульсного вытяжения или компрессии, в результате чего они вновь обретают возможность синхронно растягиваться и сокращаться. Особенности лечения фолдинг дисторсии в каждом конкретном случае зависит от механизма ее формирования и заключается в терапевтическом воздействии, повторяющем направление вектора повреждающей силы. Перед началом лечения, врач определяет направление и угол компрессии или тракции сустава, при котором это воздействие воспринимается пациентом, как наиболее комфортное, и в этом положении выполняет манипуляцию. Процедуру рекомендуется повторять до достижения максимального результата.

5. Целью лечения *грыжи триггерной точки* является вправление патологического выпячивания тканей. Технически процедура осуществляется следующим образом: после определения локализации дисторсии путем тщательной пальпации, кончиком дистальной фаланги большого пальца врач оказывает на нее давление; для усиления силы давления, врач может использовать вторую руку, разместив основание ее ладони на сгибе фаланги большого пальца руки, которой проводит манипуляцию. Манипуляция проводится до ощущения релиза тканей, при этом врач ощущает под пальцем размягчение вправляемых тканей. Заключительный этап коррекции С. Типальдос назвал «выкачиванием релиза»: он производится путем раскачивающих движений большого пальца с целью разглаживания вправленной ткани. Снизить дискомфорт после проведения коррекции HTP помогает массаж льдом; и напротив прогревание места проведения манипуляции по коррекции HTP противопоказано.

6. Устранение *тектонической фиксации* достигается путем манипуляции, заключающейся в чередовании компрессионных и тракционных движений в суставе, производимых во время ротации. Перед выполнением приема рекомендуется провести прогревание пораженных тканей, а также осуществить комплекс разминочных упражнений.

FDM-терапия может применяться широко, независимо от пола и возраста пациента. Однако противопоказания к ней все же существуют.

*Абсолютные противопоказания:*

– острые инфекционные заболевания;
– онкологические процессы в продвинутых стадиях;
– сосудистые заболевания (инфаркт, инсульт) в острой стадии;
– не скомпенсированное повышение артериального давления перед манипуляцией;
– прогрессирующая сердечная недостаточность;
– прогрессирующие дегенеративные заболевания нервной системы;
– острые психические заболевания;
– нарушения свертывающей системы крови;
– терминальные стадии органной недостаточности;
– переломы костей в зоне дисторсии;
– выраженный остеопороз;
– открытые раны и поврежденная поверхность кожи в зоне дисторсии;
– беременность (при необходимости лечебных воздействий в области живота и таза);
– отсутствие полноценного контакта между пациентом и терапевтом.

К относительным противопоказаниям следует отнести низкий болевой порог пациента, а также осложненное течение беременности, поскольку болевые феномены, связанные с самой манипуляцией, могут ухудшить состояние пациента в этих случаях. Также, не следует проводить коррекцию дисторсий у беременных в области живота и промежности.

Как и любому другому методу лечения FDM-терапии свойственны некоторые побочные реакции непосредственно во время процедуры или после нее. О возможности нежелательных реакций врач должен детально проинформировать больного до начала лечебных манипуляций.

К *побочным эффектам* относятся:

– болезненность при осуществлении определенных манипуляций (коррекция ТВ, CD, HTP);
– появление стойкой кожной эритемы в области осуществления техник коррекции триггерного тяжа (ТВ) и цилиндрической дисторсии (CyD), континум дисторсий, грыжи триггерной точки FD;
– появление экхимозов, особенно после первых сеансов FDM терапии (хронический триггерный тяж) или в случае применения вспомогательных средств (вакуумных банок, вантуза);
– усиление алгических проявлений, после первого сеанса лечения в случае хронических болевых синдромов;

– возникновение генерализованных вегетативных реакций, таких как гипергидроз, головокружение, тошнота и/или рвота, синкопальных состояний при осуществлении болезненных воздействий.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Необходимо отметить, что не всеми коллегами концепция фасциальных дисторсий принята положительно. Наиболее подробная критика представлена в работе известного специалиста по мануальной медицине и физиотерапии Ch. Thalhamer (2018). Основные возражения против метода сформулированы следующим образом [16]:

1) Отсутствие объективных критериев диагностики фасциальных дисторсий.

*Действительно, диагностика дисторсий строится на оценке языка тела, жалобах пациента, его рассказе об истории заболевания и сопутствующих обстоятельствах, результатах тестирования и пальпаторных ощущений врача, критериев, на первый взгляд, не достаточно объективных. Однако и существование мышечных триггерных точек Дж. Трэвелл и Д. Симонс не могли подтвердить объективно. Много позже с развитием соответствующих диагностических методов исследования появились описания характеристик мышечных триггеров в рамках ультразвуковых и электрофизиологических симптомов.*

2) Биологическая неправдоподобность модели.

*В ответ на этот тезис можно возразить, что в последние годы о строении фасций появилось много новой информации, которая, возможно, сумеет подтвердить механизмы возникновения дисторсий, эмпирически обнаруженных С. Типальдосом.*

3) Сведение всех миофасциальных расстройств к единому общему знаменателю: фасции.

*Возвращаясь к анатомии, следует отметить, что фасции (от мощных апоневрозов до тончайшего перимизия и эндомизия) пронизывают все тело – как мышцы, так и внутренние органы – поэтому они всегда оказываются вовлеченными в патологические изменения, происходящие в организме, а, следовательно, могут служить универсальной основой нарушения подвижности тканей. Аналогией могут служить нервная и сосудистая системы, которые также ветвятся по всему организму и могут быть представлены прекрасными подробными анатомическими препаратами, универсальной единицей которых служат нерв и сосуд соответственно. Фасциальное древо в своих дистальных отделах представляет собой настолько тонкую структуру, что ее, к сожалению, невозможно аккуратно выделить для создания аналогичного препарата.*

4) потенциально опасные последствия лечебных манипуляций в рамках концепции FDM.

*Действительно побочные эффекты, в том числе болевые, связанные с техниками FDM, возможны. Они описаны выше и в существенной мере их выраженность зависит от опыта и умения проводящего лечение врача. Кроме того, необходимо заранее проинформировать пациента о возможности развития таких эффектов, их обратимости и способах коррекции этих проявлений.*

5) Отсутствие доказательных клинических исследований FDM.

*Это высказывание не соответствует сегодняшнему положению дел в мануальной медицине. В зарубежных литературных источниках к настоящему времени опубликовано достаточно большое количество статей, подтверждающих эффективность FDM терапии при лечении разнообразных болевых синдромов [17–21]. Доминируют обсервационные работы, однако появились уже и контролируемые, рандомизированные исследования, посвященные сравнительному анализу результатов применения FDM терапии и иных методик – мануальных и аллопатических – в терапии алгических синдромов.*

Так в работе М. Финк 2014 г. на основании данных о лечении 60 пациентов с синдромом «замороженного плеча», разбитых на две групп: получающих FDM терапию и стандартную мануальную терапию, достоверно подтверждено преимущество FDM терапии над традиционными мануальными методиками [22]. Той же группой ученых в соответствии с национальными рекомендациями было предпринято и завершено в 2017 г. сравнительное контролируемое исследование эффективности FDM терапии и традиционного лечения острого болевого синдрома в нижней части спины. Эффективность FDM терапии в купировании острых поясничных миофасциальных болей также была подтверждена и продемонстрировано превосходство этого метода над традиционной терапией [23].

Аналогичное исследование в настоящее время проводится авторами представленного обзора. Ими также продолжается сбор данных ультразвуковых исследований мышц и фасций при разного рода болевых синдромах, соответствующих различным типам дисторсий в рамках FDM.

При оценке болевых синдромов самого разного типа в современной медицине зачастую основное внимание уделяется дополнительным методам обследования в ущерб традиционным опросу, осмотру и тестированию. На основании рентгеновских снимков, данных ультразвукового исследования, МРТ или КТ ставится диагноз и формально без учета индивидуальной проблемы пациента, в соответствии с утвержденными рекомендациями назначается лечение, которое нередко оказывается недостаточно эффективным. В диагностике и лечении болевых синдромов методами FDM-терапии, вероятно, как нигде в медицине, важны собственные ощущения и жесты пациента.

Модель фасциальных дисторсий, возможно, более других мануальных методик ориентирована на пациента и дает возможность специалисту быстро и точно выявить локализацию и причину проблемы, определить ее характер и построить индивидуальный этап-

ный лечебный алгоритм. Язык тела дает возможность врачу не только определить зону болей, но также позволяет выбрать вид и направление терапевтического воздействия. Такой персонализированный подход, основанный на точной диагностике локализации и типа дисторсии, способствует достижению желаемого результата в более короткие сроки и с большей вероятностью стабильного и длительного положительного эффекта, что доказано приводимыми выше исследованиями, при этом, не подвергая организм дополнительной медикаментозной нагрузке.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мануальная терапия по Типальдосу (FDM) основана на оригинальном диагностическом подходе, учитывающем в первую очередь описание проблемы пациентом вербально и с помощью жестов, а также данные, получаемые врачом при помощи физикального обследования. Модель включает теоретическое обоснование 6 типов повреждения фасций, подтверждаемое в течение двух десятков лет эмпирически и служащее основой для разработанной автором системы мануальных лечебных воздействий. Таким образом, относительно молодой метод мануального лечения, FDM-терапия, является эффективной практикой, заслуживающей более широкого изучения и применения в неврологии, травматологии и иных медицинских специальностях, занимающихся лечением и реабилитацией пациентов с болевыми синдромами и ограничением суставной подвижности.

**Конфликт интересов**

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА


1. Тревелл Дж. Г., Симонс Д. Г. Миофасциальные боли и дисфункции: в 2-х т. М. *Медицина*; 2005.
2. Есин Р. Г., Файзуллин Р. И., Рогожин А. А., Девликамова Ф. И. Клиническая миология. Казань: *Фэн*, 2003; 272
3. Brandt T, Bronstein AM. Cervical vertigo. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001; 71 (1): 8–12. doi: 10.1136/jnnp. 71.1.8
4. Монхейм К., Лавэ Д. Руководство по миофасциальному расслаблению. М.: *Медицина*; 2002; 144
5. Иваничев Г. А. Мануальная терапия: Рук. Атлас. *Татарское газетно-журнальное издательство*; 1997; 448
6. Митчелл Ф. Л. мл. Учебник по технике энергии мышц: в 2-х т. *ТЭМ-Пресс.* 1995–1998
7. Джонс Л. Х. Стрейн-контрстрейн (остеопатическое лечение чувствительных точек). *Сударыня.* 2006; 160
8. Вальтер Дэвид С. Прикладная кинезиология, 2-е издание. 2011. 644
9. Typaldos S. FDM: Clinical and theoretical application of the fascial distortion model within the practice of medicine and surgery. *Kittery, ME: Typaldos Publishing Co.* 2002
10. Алексеев А. А., Заворотинская Н. В. Остеохондроз, заболевания связок, суставов, мышц. *ОООНПП «Гидриатика».* 2008; 148
11. Потехина Ю. П. Роль соединительной ткани в организме. *Рос. остеопат. журн.* 2015; 3–4: 92–104. doi.org/10.32885/2220-0975-2015-3-4-92-104
12. Blanquet M, Domingo T, Ortiz JC, et al. Ultrasound study of thoracolumbar fascia and surrounding tissues in chronic low back pain before and after spinal manipulative therapy. In: Vleeming A. et al. (Eds.). Proceedings of the 7th Interdisciplinary World Congress on Low Back and Pelvic Pain. Los Angeles; 2010
13. Rolf IP. Rolfing: The Integration of Human Structures. Santa Monica: Dennis-Brown; 1977; 304
14. Oshman JL. Energy Medicine. *Churchill Livingstone.* 2000; 275
15. Серов В. В., Шехтер А. Б. Соединительная ткань (функциональная морфология и общая патология). *Медицина.* 1981; 312
16. Thalhamer Ch. A fundamental critique of the fascial distortion model and its application in clinical practice. *J Bodyw Mov Ther.* 2018; 22 (1):112–117. doi.org/j. jbmt. 2017.07.009
17. Rossmy C. Der Effekt des Faszien distorsions modells (FDM) auf die schmerzhaft eingeschrankte Abduktion der Schulter. *College fur angewandte Osteopathie.* 2005
18. Schleip R. Fascial plasticity – a new neurobiological explanation. Part 2. *J. Bodyw. Mov. Ther.* 2003; 7 (2): 104–116. doi.org/10.1016/s1360–8592 (02) 00076–1
19. Anker S. Is a patient`s body language, interpreted according to the Fascial Distortion Model, a reliable parameter in the choice of treatment.
20. Rossmy Ch. The effect of the Fascial Distortion Model (FDM) on a shoulder showing abduction pain. Scientifi c paper to obtain a «D. O.-DROM» in the German Registry for Osteopathic Medicine. *College for Applied Osteopathy*; 2002
21. Stein Ch. An exploratory and prospective, random and controlled clinical study into the effectiveness of a manual therapy approach according to the Fascial Distortion Model in the treatment of a painful shoulder with restricted mobility. Master thesis for MS in medicine at Hannover Medical School, Hannover/Germany; 2008. *Available at:* http://www. fdm-europe. com/wp-content/uploads/2015/12/Dissertation-Dr.-Stein-1. pdf. [date of access: April 16, 2020]
22. Финк М., Шиллер Й., Бук Х., Штайн Х. Эффективность мануальной терапевтической методики по фасциально-дисторсионной модели в случаях болезненной туго-подвижности плечевого сустава («замороженного плеча»). *Травматол. и ортопед. России.* 2014; 1 (71): 24–33. doi.org/10.21823/2311-2905-2014-0-1-24-33
23. Richter D, Karst M, Hartmut Buhck H, Fink MG. Efficacy of Fascial Distortion Model Treatment for Acute, Nonspecific Low-Back Pain in Primary Care: A Prospective Controlled Trial. *Altern Ther Health Med.* 2017; 23 (5): AT5522. doi.org/10.4085/1062-6050-46.1.99


## REFERENCES


1. Travell JG, Simons DG. Myofascial pain and dysfunction: In 2 vols. *Medicine.* 2005 (In Russian)
2. Esin RG, Fayzullin RI, Rogozhin AA, Devlikamova FI. Klinicheskaya miologiya. *Fen.* 2003. (In Russian)
3. Brandt T, Bronstein AM. Cervical vertigo. J *Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001; 71 (1): 8–12. doi: 10.1136/jnnp. 71.1.8
4. Monheim K, Lave D. Guide to myofascial relaxation. *Medicine.* 2002; 144 (In Russian)
5. Ivanichev GA. Manual therapy. Guide. Atlas. *Tatar newspaper and magazine publishing house.* 1997; 448 (In Russian)
6. Mitchell FL Jr. Textbook on muscle energy techniques: In 2 Vols. *TEM-Press.* 1995–1998 (In Russian)
7. Jones LH. Strain-counter-strain (osteopathic treatment of sensitive points). *Sudarynya.* 2006; 160. (In Russian)
8. Val'ter Devid S. Prikladnaya kineziologiya, 2-e izdanie. *Sankt-Peterburg*; 2011. (In Russian)

9. Typaldos S. FDM: Clinical and theoretical application of the fascial distortion model within the practice of medicine and surgery. *Kittery, ME: Typaldos Publishing Co.* 2002

10. Alekseev AA, Zavorotinskaya NV. Osteochondrosis, diseases of ligaments, joints, muscles. *LLC NPP Gidriatika.* 2008; 148. (in russ.)

11. Potekhina YuP. Role of Connective Tissue in the Body. *Rus. Osteopath. J.* 2015; 3–4: 92–104 (in russ.). doi.org/10.32885/2220-0975-2015-3-4-92-104

12. Blanquet M, Domingo T, Ortiz JC. et al. Ultrasound study of thoracolumbar fascia and surrounding tissues in chronic low back pain before and after spinal manipulative therapy. In: Vleeming A. et al. (Eds.). Proceedings of the 7th Interdisciplinary World Congress on Low Back and Pelvic Pain. Los Angeles; 2010

13. Rolf IP. Rolfing: The Integration of Human Structures. Santa Monica: Dennis-Brown; 1977; 304

14. Oshman JL. Energy Medicine. *Edinburgh: Churchill Livingstone.* 2000; 275

15. Serov VV, Shechter AB. Connective tissue (functional morphology and general pathology). *Meditsina.* 1981; 312 (In Russian)

16. Thalhamer Ch. A fundamental critique of the fascial distortion model and its application in clinical practice. *J Bodyw Mov Ther.* 2018; 22 (1):112–117. doi.org/j. jbmt. 2017.07.009

17. Rossmy C. Der Effekt des Faszien distorsions modells (FDM) auf die schmerzhaft eingeschrankte Abduktion der Schulter. *Marl: College fur angewandte Osteopathie.* 2005. (In German)

18. Schleip R. Fascial plasticity – a new neurobiological explanation. Part 2. *J. Bodyw. Mov. Ther.* 2003; 7 (2): 104–116. doi.org/10.1016/s1360–8592 (02) 00076–1

19. Anker S. Is a patient`s body language, interpreted according to the Fascial Distortion Model, a reliable parameter in the choice of treatment.

20. Rossmy Ch. The effect of the Fascial Distortion Model (FDM) on a shoulder showing abduction pain. *College for Applied Osteopathy.* 2002.

21. Stein Ch. An exploratory and prospective, random and controlled clinical study into the effectiveness of a manual therapy approach according to the Fascial Distortion Model in the treatment of a painful shoulder with restricted mobility. Master thesis for MS in medicine at Hannover Medical School, Hannover/Germany; 2008. *Available at:* http://www. fdm-europe.com/wp-content/uploads/2015/12/Dissertation-Dr.-Stein-1.pdf. [Date of access: April 16, 2020]

22. Fink M, Schiller J, Buhck H, Stein C. Efficacy of a manual method according to the fascial distortion model in the treatment of contracted («frozen») shoulder. *Traumatol. Orthoped. Rus.* 2014; 1 (71): 24–33. doi.org/10.21823/2311-2905-2014-0-1-24-33 (in russ.)

23. Richter D, Karst M, Hartmut Buhck H, Fink MG. Efficacy of Fascial Distortion Model Treatment for Acute, Nonspecific Low-Back Pain in Primary Care: A Prospective Controlled Trial. *Altern Ther Health Med.* 2017; 23 (5):AT5522 doi.org/10.4085/1062-6050-46.1.99

**Сведения об авторах**

***Тардов Михаил Владимирович*** - д. м. н. https://orcid.org/0000-0002-6673-5961; eLibrary SPIN: 2914-4731; e-mail: mvtardov@rambler.ru

***Болдин Алексей Викторович*** - д. м. н. Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр. 2, Россия, https://orcid.org/0000-0001-9319-2061; eLibrary SPAIN: 4646-6056; e-mail: drboldin@rambler.ru

***Соколин Семен Борисович*** - врач. https://orcid.org/0000-0003-1347-7070; eLibrary SPAIN: 4623-9483; e-mail: s.sokolin@mail.ru

***Хаимов Евгений Ефимович*** - физиотерапевт, международный инструктор Европейской Ассоциации FDM. https://orcid.org/0000-0002-3396-9200; e-mail: eh@sambo-07.de

**Information about the authors**

***Michael V. Tardov*** - MD, PhD. https://orcid.org/0000-0002-6673-5961; eLibrary SPIN: 2914-4731; e-mail: mvtardov@rambler.ru

***Alexey V. Boldin*** - MD, PhD. Address: 119991, Moscow, Trubetskaya street, 8, bld. Russia. https://orcid.org/0000-0001-9319-2061; eLibrary SPAIN: 4646-6056; e-mail: drboldin@rambler.ru

***Semion B. Sokolin*** - MD. https://orcid.org/0000-0003-1347-7070; eLibrary SPAIN: 4623-9483; e-mail: s.sokolin@mail.ru

***Evgeny I. Haimov*** - PT, EFDMA international instructor. https://orcid.org/0000-0002-3396-9200; e-mail: eh@sambo-07.de

# ОНКОЛОГИЯ
# ONCOLOGY

# СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ РАКА ЖЕЛУДКА

**Архипова А.А.**[1], **Анищенко В.В.** [2]

[1] ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2» (630051, г. Новосибирск, ул. Ползунова, 21, Россия);
[2] ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (630091, г. Новосибирск, ул. Красный проспект, 52, Россия)

Автор, ответственный за переписку: **Архипова Анна Александровна**, e-mail: ierusalimova@gmail.com

## РЕЗЮМЕ

*В обзор включены 70 статей, большая часть из которых опубликована в последние 5 лет.*

***Цель обзора:*** *изучить современные возможности и перспективы ранней диагностики рака желудка. В России в 2018 г. летальность на первом году жизни с момента установления диагноза составила 47,4%. Лидеры внутри просветной эндоскопии – специалисты из Японии, где более 60% рака желудка выявляется на ранней стадии, рекомендуют для рутиной диагностики использовать усовершенствованное эндоскопическое оборудование, которое даёт возможность увеличивать изображение, проводить осмотр капилляров слизистой оболочки, производить серию фотографий. Для повышения точности использовать искусственный интеллект. Гастроскопия с помощью искусственного интеллекта компенсирует ошибки и ограниченные возможности людей, обеспечивает большую точность. Однако данная технология является дорогостоящей, а сама эзофагогастродуоденоскопия является инвазивным методом и может быть использована только в клинических условиях. У пациентов с определяемым поражением необходимо произвести биопсию, при заборе материала важно получить достаточное количество ткани, однако многие пациенты принимают антикоагулянтные препараты по этой причине, забор большого количества фрагментов может привести к кровотечению. Учитывая ограничения эзофагогастродуоденоскопии с биопсией, и тот факт, что на долю рака желудка, выявленного на I стадии в 2018 году в России, пришлось 12,4% поиск эффективных инструментов диагностики по-прежнему актуален. МикроРНК уже более 10 лет находятся на «арене исследования рака» и рассматриваются как биомаркеры, которые могут помочь в разделении пациентов с нормой, дисплазией и раком. МикроРНК регулирует все процессы жизнедеятельности клетки, к тому же они стабильны и легко извлекаются из различных биологических материалов, включая ткани, кровь, кал, слюну, асцитическую жидкость и даже парафиновые блоки. И хотя МикроРНК только входят в клиническую практику, полученные результаты обнадёживают.*

***Ключевые слова:*** *биомаркеры, рак, факторы риска, диагностика, МикроРНК.*

**Для цитирования:** Архипова А. А., Анищенко В. В. Современные возможности и перспективы ранней диагностики рака желудка. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6 (3): 113–125. doi: 10.29413/ABS. 2021-6.3.12

Статья поступила: 28.09.2020
Статья принята: 31.05.2021
Статья опубликована: 13.08.2021

# MODERN POSSIBILITIES AND PROSPECTS OF EARLY DIAGNOSIS OF STOMACH CANCER

**Arkhipova A.A.** [1],
**Anischenko V.V.** [2]

[1] Differential diagnosis of gastric ulcers and modern possibilities of early cancer detection State Budgetary Healthcare Institution of the Novosibirsk Region «City Clinical Hospital No. 2» (Polzunova Str. 21, 630051, Novosibirsk, Russian Federation)
[2] FSBEI of Higher Education «Novosibirsk State Medical University (NSMU) of the Ministry of Health of the Russian Federation (Krasny Prospect 52, 630091, Novosibirsk, Russian Federation).

Corresponding author:
**Anna A. Arkhipova**,
e-mail: ierusalimova@gmail.com

## ABSTRACT

*The review includes 70 articles, most of which have been published for the last 5 years.*

***The aim of the review:*** *explore the modern possibilities and prospects of early diagnosis of stomach cancer. In 2018 in Russia, the mortality rate within one year after the diagnosis was 47.4%. Leading experts in luminal endoscopy from Japan, where more than 60% cases of stomach cancer are detected at an early stage, recommend using advanced endoscopic equipment for routine diagnostics, which allows enlarging the image, examining the capillaries of the mucosa and taking series of pictures. Artificial intelligence improves accuracy. Gastroscopic study with artificial intelligence compensates errors and limited capabilities of people, and provides greater accuracy. However, this technology is expensive, and esophagogastroduodenoscopy itself is an invasive method and can be used only in a clinical setting. In patients with a detectable lesion, a biopsy should be performed. It is important to obtain a sufficient amount of tissue when collecting material, however, many patients take anticoagulants, and thus sampling of numerous fragments can lead to bleeding. Given the limitations of esophagogastroduodenoscopy with biopsy and the fact that only 12.4% cases of stomach cancer in 2018 in Russia identified on the stage I, the searching of effective diagnostic tools is still relevant. MicroRNAs have been in the «cancer research arena» for over 10 years and are considered biomarkers that can help to differentiate between the patients with normal range, dysplasia and those with cancer. MicroRNA regulates all vital processes of a cell, moreover, they are stable and easily extracted from various biological materials, including tissues, blood, feces, saliva, ascitic fluid and even paraffin blocks. And although microRNAs are only entering clinical practice, the results obtained are encouraging*

***Key words:*** *biomarkers, stomach ulcer, cancer, risk factors, diagnostics, microRNA.*

**For citation:** Arkhipova A.A., Anischenko V.V. Modern possibilities and prospects of early diagnosis of stomach cancer. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(3): 113-125. doi: 10.29413/ABS.2021-6.3.12

Received: 28.09.2020
Accepted: 31.05.2021
Published: 13.08.2021

***ЦЕЛЬ ОБЗОРА***

Изучить современные возможности и перспективы ранней диагностики рака желудка.

***АКТУАЛЬНОСТЬ***

Рак желудка в России выявляется на IV стадии 38,9%, а летальность на первом году жизни с момента установления диагноза составила 47,4%. Неудовлетворительные результаты диагностики и лечения связывают с отсутствием организованной программы скрининга и бессимптомным течением ранних форм рака желудка [1, 2].

Длительно существующий хронический гастрит приводит к потере желёз и развитию «экологического» атрофического гастрита. Вначале в переходной зоне между антральным отделом и телом (угол желудка) в области малой кривизны возникают множественные очаги, а с течением времени поражается весь орган, при этом слизистая оболочка тела желудка остаётся относительно сохранной. Потеря специализированных клеток оказывает значительное влияние на функцию желудка, часто развивается гипохлоргирия. Повышение pH желудочного сока влияет на всасывание питательных веществ (таких как железо) и оказывает значительное влияние на микробиом желудка [3]. Ключевым фактором риска хронического воспаления является высвобождение большого количества активных форм кислорода и оксид азота, это связано с повреждением ДНК, увеличением частоты мутаций. Hussain SP, Harris CC, 2007 показали, что активные формы кислорода и азота, выделяемые воспалительными и эпителиальными клетками, могут вызывать окислительное и нитратное повреждение ДНК, включая производство 8-Oxo-7,8-dihydro-2' – deoxyguanosine (8-oxodG), известного мутагена и 8-nitroguanine (8-NO2G) [4]. Последний образуется inducible nitric oxide synthase (iNOS). Экспрессия генов iNOS регулируется путями Nuclear factor kappa B (NF-κB) и signal transducer and activator of transcription STAT [5]. Эти изменения могут приводить к мутациям ДНК, что способствует клеточным изменениям и канцерогенезу.

Helicobacter pylori является основной причиной хронического гастрита. При этом одним из наиболее важных патогенных факторов являются штаммы, положительные по cytotoxin associated gene A (CagA). Бактериальный белок CagA взаимодействует с рядом эпителиальных белков хозяина, включая apoptosis-stimulating of p53 protein 2 (ASPP2), RUNX family transcription factor 3 (RUNX3), phosphatidylinositol-3 kinase (PI3K), src homology region 2 domain-containing phosphatase-2 (SHP-2) и E-кадгерин, что приводит к деградации и инактивации p53 и RUNX3, нарушению регуляции путей phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/protein kinase B (AKT), Ras/extracellular-regulated kinase (ERK) и Wnt [6]. Было показано, что CagA изменяет паттерны метилирования ДНК, дополнительно нарушая регуляцию паттернов экспрессии нормальных эпителиальных генов. [7].

Согласно литературным данным, точные механизмы неопластической трансформации пока не установлены, вероятно, необходимо сочетание нескольких факторов: CagA-позитивный штамм Helicobacter pylori, генетическая предрасположенность, диета, образ жизни [8].

***ВЫБОР ЛИТЕРАТУРЫ***

Перед написанием обзора литературы был выполнен поиск среди уже существующих обзоров на исследуемую тему через поисковые запросы Google. Найденные публикации за последние 10 лет фокусируются на раке желудка. Следующим этапом был проведён библиографический поиск в eLIBRARY. RU, PubMed, ГПНТБ СО РАН (Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Государственная публичная научно-техническая библиотека Сибирского отделения Российской академии наук) с использованием ключевых слов «ранний рак», «осложнения язвенной болезни», «факторы риска», «рак желудка», «диагностика», биомаркеры, «МикроРНК». Критерии отбора включали публикации на русском и английском языках. Мы включали исследования касающиеся рисков развития осложнений язвы желудка, факторов риска развития рака желудка, диагностику, дифференциальную диагностику между доброкачественными поражениями и раком. Главным образом мы сосредоточились на доступных метаанализах, обзорах литературы, исследованиях случай-контроль.

## ФАКТОРЫ РИСКА

Недостаточное потребление в пищу некрахмалистых овощей и фруктов. В Корее было показано снижение риска развития рака желудка при добавлении в диету лука и чеснока на 46% [9]. Helicobacter pylori вызывает интенсивную воспалительную реакцию, которая приводит к повреждению ДНК в результате производства активных форм кислорода и оксид азота. Овощи и фрукты содержат антиоксиданты: каротиноиды, витамин С, витамин Е и фенолы, предположительно, эти вещества удаляют мутагенные свободные радикалы и способствуют детоксикации. Поэтому потребление овощной и фруктов может противодействовать повреждению ДНК, а экстракт чеснока при регулярном употреблении обладает антимикробным действием на инфекцию Helicobacter pylori [10, 11, 12].

В то же время растительные продукты являются главным источником поступления в организм нитратов и нитритов, если до 60-х годов прошлого века основной опасностью при использовании нитратов в качестве удобрений была метгемоглобинемия, то на сегодняшний день больше беспокоит их канцерогенный эффект. Нитраты всасываются в желудке, большая часть метаболизируется микрофлорой желудочно-кишечного тракта и в зависимости pH среды, и питательных веществ могут образовываться нитриты, гидроксиламин, аммиак, оксиды азота. После всасывания нитраты секретируются слюнными железами и уже в слюне превращаются в нитриты. Попадая в желудок,

нитриты способны взаимодействовать с аминами, амидами, и это может привести к синтезу высокотоксичных соединений нитрозаминов [13].

К экзогенным факторам риска развития рака желудка также относятся курение и употребление алкоголя. Риск коррелирует с частотой и продолжительностью курения сигарет. Почти в 5 раз увеличивается вероятность развития заболевания у людей, которые курят более 20 сигарет в день в течение 40 лет и уменьшается при увеличении времени после прекращения курения (P <0,01). А спустя 10 лет с момента отказа от курения, риск заболеть раком желудка одинаков как в группе курильщиков, так и в группе не курящих [14, 15].

Что касается алкоголя, то связь между его употребление и развитием рака желудка является биологически вероятной. Алкоголь стимулирует секрецию желудочного сока и моторику желудка. Кроме того, в пиве суммарное содержание нитрозоаминов может достигать 12 мкг/л. Употребление крепких спиртных напитков вызывает повреждение слизистой оболочки с одновременным нарушением кровотока в сосудах желудка, снижением образования слизи, повышение активности противовоспалительных цитокинов. Почти в 5 раз увеличивается вероятность развития рака у людей, которые курят более 20 сигарет в день и употребляют алкоголь более двух раз в течение недели [14, 16].

Из пищевых предпочтений избыточное потребление соли считается фактором риска развития рака желудка и увеличения количества летальных исходов при язвенных поражениях желудка [17, 18]. И хотя проведённые исследования демонстрируют неоднозначные результаты. Предполагается, что избыточное потребление поваренной соли приводит к воспалению, дегенеративным изменениям и изъязвлению слизистой оболочки желудка. А также избыточное употребление солёной пищи ассоциировано с увеличением инфицированности Helicobacter pylori [19, 20].

Helicobacter pylori классифицирована Международным агентством по исследованию рака (МАИР) и подразделением Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), как канцероген I класса [21]. Helicobacter pylori является основной причиной хронического гастрита, причём особый интерес представляют штаммы положительные по гену A (CagA), у инфицированных пациентов развивается более выраженное воспаление с изъязвлением желудка [22]. Хронический гастрит способствует канцерогенезу через каскад Корреа: атрофические изменения слизистой оболочки желудка, кишечная метаплазия и дисплазия. Локализация язвы в желудке, как правило, соответствует расположению атрофии функционального слоя [23].

В то же время, одной инфекции недостаточно для запуска канцерогенеза, так как из 100% инфицированных Helicobacter pylori только в 1% развивается аденокарцинома. Процент выявленных случаев рака желудка увеличивается с возрастом, достигая пика в интервале от 50 до 70 лет. Рак желудка в России относится к заболеваниям, формирующим основной объём контингента больных со злокачественными новообразованиями, причём 35,9% – это пациенты трудоспособного возраста. Большинство смертей регистрируется в возрастной группе 55–75 лет, в России в 2018 г. летальность на первом году жизни с момента установления диагноза рак желудка составила 47,4%. Распространённость рака желудка в пожилом возрасте, исследователи связывают с накоплением соматических мутаций [24]. Увеличение продолжительности жизни означает, что риск развития рака также возрастает. По прогнозам, смертность от рака во всём мире будет продолжать расти, и в 2030 году достигнет 12 миллионов смертей [25].

Дальнейшие исследования, направленные на выявления факторов риска развития рака желудка, привели к выводу, что реакция на Helicobacter pylori и последующий характер воспаления зависит от генотипа пациента. Среди всех полиморфизмов наиболее полно исследовались варианты про- и противовоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-1 (IL-1), интерлейкин-8 (IL-8) и интерлейкин-10 (IL-10) и фактор некроза опухоли (TNF-α). Ген, кодирующий TNF-α, находится в области гена III антигена лейкоцитов (HLA) хромосомы 6, между HLA-B и HLA-DR. TNF-α вырабатывается мононуклеарными макрофагами, Т-клетками и тучными клетками. В норме TNF-α регулирует иммунологические и метаболические функции организма, играет важную роль в защите хозяина от инфекционных заболеваний, однако, избыточная продукция может привести к выраженному воспалительному ответу, который способен влиять на развитие рака [26]. Так, в Китае в 2016 г. было проведено исследование в него включили 47 семей, у членов которых был выявлен рак желудка. В результате исследования установлено, что генотипы AA и GA ассоциированы с риском развития рака желудка [27].

Семейство генов IL-1 расположено на хромосоме 2q13–14, кодирует белки: IL-1α, IL-1β и их природный ингибитор IL-1RN. Интерлейкин-1β (IL-1β) – цитокин с молекулярной массой 17,5 кДа, продуцируется моноцитами и тканевыми макрофагами. Гиперпродукция IL-1β ингибирует секрецию соляной кислоты, способствует адгезии и колонизации Helicobacter pylori в слизистой оболочке, что приводит к потере желёз и к развитию атрофического гастрита. Несколько полиморфизмов IL-1β связаны с риском рака желудка. Метаанализ проведённый 2017 году группой китайских исследователей показал, что генотип IL-1B-31TT часто встречается у пациентов инфицированных Helicobacter pylori, а полиморфизм гена IL-1B-511-C/T ассоциирован с язвенной болезнью и раком желудка [28].

Ген IL-8 расположен в регионе 13q-21q 4-й хромосомы. Однонуклеотидный полиморфизм TA в – 251 (T-251A, rs4073) области промотора связан с увеличением продукции IL-8. Инфекция Helicobacter pylori стимулирует экспрессию гена IL-8 и повышает уровень одноимённого цитокина в эпителиальных клетках же-

лудка. IL-8 усиливает пролиферацию, миграцию клеток, действует, как хемоатрактант для «проопухолевых» нейтрофилов, которые создают микроокружение и способствуют канцерогенезу. Ramis I. B с соавторами полагает, что генотипы AA и TA в –251 IL8 связаны с риском развития язвенной болезни, атрофического гастрита и рака желудка у пациентов с Helicobacter pylori [29, 30].

IL-10 представляет собой многофункциональный противовоспалительный цитокин, который подавляет клеточно-опосредованный иммунный ответ и цитотоксические воспалительные реакции. Ген, кодирующий IL-10, расположен на хромосоме 1 в регионе 31q-32q. Сообщалось о двух одиночных нуклеотидных полиморфизмах: rs1800871 (-819C> T) и rs1800872 (-592C> A), в области промотора гена IL-10, которые связаны с низкой продукцией одноимённого цитокина. Низкая продукция IL-10 сопряжена с увеличением интенсивности воспаления слизистой оболочки желудка и повышенным риском развития рака у пациентов, инфицированных Helicobacter pylori [31, 32, 33].

Известно, что язвенные формы раннего рака желудка протекают более агрессивно, нежели приподнятые [34]. А ранняя диагностика рака желудка улучшает прогноз и 5-летнюю выживаемость до 90% [35]. В связи с этим необходимо знать, что с увеличением размера язвенного дефекта увеличивается вероятность того, что это поражение является раком, так у больных с язвами 3,0 см и больше частота выявления рака достигла 37,8%. Следовательно, необходимо иметь четкое представление о предраковых и неопластических поражениях желудка на уровне визуальной оценки при эндоскопическом осмотре, при морфологическом исследовании и анализе молекулярного профиля.

## ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ

Во многих странах рак желудка при гастроскопии диагностируется, как правило, на поздних стадиях. На долю рака желудка I стадии в 2018 году в России пришлось 12,4% [24]. Лидеры гибкой внутри просветной эндоскопии – специалисты из Японии, где более 60% рака желудка выявляется на ранней стадии, рекомендуют для рутиной диагностики использовать усовершенствованное эндоскопическое оборудование, которое даёт возможность увеличивать изображение и проводить осмотр капилляров слизистой оболочки желудка в режиме узкого спектра. Обязательна подготовка желудка к исследованию, которая позволяет удалить пенистую слизь с поверхности слизистой оболочки. С этой целью за тридцать минут до процедуры пациенты принимают смесь воды с муколитическими препаратами и пеногасителями. Для решения проблемы «слепых зон» во время самой гастроскопии просвет желудка в достаточной мере раздувают путём инсуффляции воздуха, остатки пенистой слизи смывают путём подачи воды через инструментальный канал, а также производят серию фотографий. Всего в серию входит 22 эндоскопических фотографии – это минимальный требуемый стандарт. При осмотре самой слизистой оболочки желудка необходимо определить наличия факторов риска развития рака, таких как гастрит, ассоциированный с Helicobacter pylori, атрофический гастрит и кишечная метаплазия. Обращают внимания на видимые сосуды, сглаженность складок, диффузную гиперемию, отёк, зернистость. Обнаруженные при эндоскопии поражения разделяют на три типа: гастрито-подобные (0-IIa, 0-IIb, 0-IIc), язвенные (0-III) и полипоидные (0-I) [36]. При дифференциальной диагностике между доброкачественным и злокачественным поражением оценивают есть ли в области поражения гиперемия, её симметричность, обязательно отмечают наличие спонтанной кровоточивости, измеряют размеры поражения и указывают какова поверхность неоплазии. С целью повышения информативности эндоскопического исследования используют метод узкоспектральной визуализации, которая позволяет оценить структуру поверхности слизистой оболочки в области и вокруг поражения, рассмотреть микрососудистый рисунок, и определить границу неоплазии [37]. А также активно интегрируется в эндоскопию искусственный интеллект. Гастроскопия с помощью искусственного интеллекта основана на компьютерных алгоритмах, которые работают как человеческий мозг. Основополагающим принципом этой технологии является «машинное обучение», которое выступает как общий термин для обучения компьютерных алгоритмов распознаванию закономерностей в данных. Он компенсирует ошибки и ограниченные возможности людей, обеспечивает большую точность. Искусственный интеллект обладает потенциалом для улучшения качества исследований, уже сегодня его используют для прогнозирования наличия инфекции Helicobacter pylori, для проведения дифференциальной диагностики между доброкачественными поражениями и ранним раком, для оценки глубины инвазии [38].

У пациентов с определяемым поражением производят биопсию, её выполняют прицельно, также важно получить достаточное количество ткани. Для этого используют: щипцы с гигантскими браншами, резекцию слизистой, а для более точного прицеливания: хромоскопию, узкоспектральную визуализацию, ультрасонографию. Немаловажно количество фрагментов, в ранних исследованиях рекомендовалось 6–10 фрагментов [39], однако многие пациенты принимают антиагрегантные или антикоагулянтные препараты для профилактики, или лечения сердечно-сосудистых заболеваний, по этой причине, забор большого количества фрагментов при биопсии может привести к кровотечению [40].

Еще важно отмечать стадией язвенного процесса так как прослеживается связь с морфологической характеристикой при раннем раке желудка. Недифференцированный тип наиболее часто встречался в рубце 60,2% [34]. Морфологически большинство ранних раков желудка – это дифференцированные аденокарциномы. Преимущественно неоплазии тубу-

лярного типа (93%), реже папиллярного. Муцинозная аденокарцинома встречается в 1% от всех ранних раков желудка. Перстневидноклеточный рак и низкодифференцированная аденокарцинома составляют 5% и 30% случаев, и обычно это углублённый или язвенные типы (II с или III) [41].

На фоне рака кишечного типа в желудке, как правило, присутствуют: атрофический гастрит, кишечная метаплазия и дисплазия. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) определяет дисплазию эпителия слизистой оболочки желудка по трём признакам – это клеточная атипия, нарушение дифференцировки клеток, структурные аномалии. В зависимости от тяжести морфологических изменений производят разделение на дисплазию низкой степени (low-grade) и дисплазию высокой степени (high-grade). Дисплазия высокой степени более чем в 75% прогрессирует в рак [42]. Одной из главных задач, которая стоит перед современным специалистом гистологом, проведение дифференциальной диагностики между дисплазией высокой степени и ранним раком. Задача осложняется ещё и тем, что существуют различия в интерпретации неопластических поражений желудка европейскими и японскими патологоанатомами. А существующие публикации в большинстве своём посвящены раку желудка [43].

Однако есть сообщения о том, что с помощью иммуногистохимического исследования, возможно проводить дифференциальную диагностику. Так уровень экспрессии транскрипционного фактора белка p53 повышается при нарушении дифференцировки эпителия, вместе с антиапоптотическим белком bcl-2 может обнаруживаться в периульцерозной области, детерминируя процессы апоптоза и одновременно с высоким индексом пролиферации Ki-67 приводят к нарушению процессов обновления и дифференцировки клеток эпителия слизистой оболочки желудка в околоязвенной зоне.

Среди биологических маркеров, тестируемых в качестве вероятных предикторов рака желудка, рассматривают ген p53, который является геном-супрессором и регулирует клеточный цикл. Инфекция Helicobacter pylori участвует в мутагенезе p53 у пациентов с кишечной метаплазией и дисплазией. Ген p53 активируется при повреждении ДНК. Это приводит к остановке клеточного цикла в G1-фазе и восстановлению повреждённой ДНК, или апоптозу клетки. Если ген p53 повреждён, он может позволить клетке перейти от нормального к неконтролируемому росту, что приводит к онкогенезу. Белок p53 дикого типа имеет очень короткий период полураспада, около 5–20 минут, и не накапливается внутри клеток. Однако повреждённый ген p53 может вызвать выработку белка с длительным периодом полураспада, который остаётся в клетке в течение продолжительного времени.

В исследовании M Fassan et al, 2014 продемонстрировал релевантную роль TP53 в прогрессировании до инвазивного фенотипа [44]. В 6 из 9 поражений, где рак желудка сосуществовал с неоплазией высокой степени был мутирован ген-онкосупрессор TP53, и сверхэкспрессия TP53 увеличивалась по мере прогрессирования предракового поражения в независимом наборе из 75 образцов биопсии. 8 из 9 мутантных случаев TP53 показали сильную ядерную иммунореакцию p53. Интересно, что p53-отрицательный образец представлял собой мутацию R196stop, которая также предполагает одновременную потерю комплементарного аллеля.

Имеющиеся данные указывают на вовлечение дисрегуляции p53 в гастроканцерогенез кишечного типа и подтверждают клиническое использование иммуногистохимической оценки p53 в качестве суррогата соматической мутации TP53 в случаях неоплазии высокой степени для выявления склонных к раку случаев дисплазии желудка, которые требуют более тщательного наблюдения или агрессивной терапии. Известный факт, что не все случаи мутации TP53 являются p53 иммуногистохимически положительными из-за недостаточной экспрессии мутированного белка и потери нормального аллеля, поэтому предполагается сначала выполнение иммуногистохимического окрашивания и в случае получения отрицательного результата, проверка мутационного статуса TP53 в клинических условиях.

Другим маркером, участвующим в прогрессировании рака, считают антиген Ki-67. Клетки экспрессируют Ki-67 во время фаз G1, S, G2 и M. Экспрессия Ki-67 увеличивается во многих опухолях. Считается, что индекс пролиферации Ki-67 повышается на всех этапах гастроканцерогенеза, включая промежуточные стадии: кишечную метаплазию и дисплазию [45].

Однако, несмотря на растущее понимание генетических и эпигенетических событий, предшествующих раку желудка, до сих пор отсутствуют неинвазивные методы и надёжные биомаркеры для ранней его идентификации. С продолжающейся технической революцией есть надежда найти подходящий способ решить эту задачу. Некодирующие РНК и, в частности, микроРНК, уже более 10 лет находятся на «арене исследования рака» и рассматриваются как биомаркеры, которые могут помочь в дифференциальной диагностики между дисплазией и раним раком [46].

МикроРНК – это одноцепочечные РНК, имеющие длину от 21 до 25 нуклеотидов и обладающие способностью регулировать экспрессию генов путём гибридизации с 3′ – нетранслируемой области специфических мессенджеров РНК-мишеней [47]. МикроРНК регулирует все процессы жизнедеятельности клетки, включая дифференцировку клеток, клеточный цикл и апоптоз. Дерегуляция микроРНК может влиять на канцерогенез, сверхэкспрессия онко-миРНК обеспечивает активизацию онкогенов и их мишеней, а избыточная экспрессия опухолевой супрессорной микроРНКа ограничивает транскрипцию генов, связанных с канцерогенезом, делением клеток, миграцией, инвазией и метастазированием. Так, в связи с двойной ролью микроРНК в раке, были предприняты попытки установить корреляцию

с заболеванием, используя несколько профилей микроРНК, а не делать это с отдельными микроРНК [48]. Важно, что уровни экспрессии микроРНК различаются между клетками тканей и новообразований, а неоплазии разной локализации и морфологии имеют специфический профиль. МикроРНК стабильны и легко извлекаются из различных биологических материалов, включая ткани, кровь, кал, слюну, асцитическую жидкость и даже парафиновые блоки [49]. Благодаря этим свойствам микроРНК обладают огромным потенциалом в качестве биомаркеров, и в последнее время активно исследуются у пациентов с раком желудка [46].

Также микроРНК выделяют среди прочих эпигенетических механизмов регуляции воспаления и рассматривают возможность их использования в качестве предикторов злокачественной трансформации. Важно изучить и охарактеризовать изменения экспрессии микроРНКа у пациентов с атрофическим гастритом, язвенной болезнью, кишечной метаплазией и дисплазией.

Инфекция Helicobacter pylori приобретается в детстве и в зрелом возрасте у инфицированных людей развивается гастрит. Включается непрерывный и прогрессирующий процесс хронического воспаления, инициируемый неатрофическим гастритом в последующем с мультифокальной атрофией слизистой оболочки желудка, кишечной метаплазией и дисплазией. Ряд исследователей отмечают связь между прогрессированием предраковых поражений слизистой оболочки желудка и изменением экспрессии различных микроРНК [50]. Так, A Link et al., 2015 продемонстрировал, что экспрессия микроРНК-155 и микроРНК-223 постепенно увеличивается при прогрессировании поражений слизистой оболочки желудка [49]. Несмотря на то, что описаны гистологические особенности при каждой стадии воспаления, молекулярные механизмы переходов не изучены. Было показано, что уровень провоспалительных цитокинов IL1β, IL6, IL8 и TNFα положительно коррелирует с выраженностью хронического гастрита, но эта связь исчезает при наличии атрофии слизистой оболочки желудка. Важно отметить обратную корреляцию уровня этих провоспалительных цитокинов и экспрессии некоторых микроРНК в слизистой оболочке желудка. Например, определяется обратная корреляция между МикроРНК let-7b и уровнем IL1B, микроРНК-103 с IL6 (–0,612, p <0,005), микроРНК-375 с IL8 (–0,469; p <0,05) и микроРНК-200a с TNFα (–0,606; p <0,005). Профиль нескольких микроРНК был связан со снижением всех воспалительных цитокинов, что указывает на общий механизм контроля экспрессии этих медиаторов воспаления [51]. Роль Helicobacter pylori пока не установлена. Возможно, наличие инфекции сокращает время появления неопластических поражений эпителия. Тем не менее, даже после эрадикационной терапии в течение семидневного периода, уровни онкогенных микроРНК, включая микроРНК-21, – 25 и –93, не изменялись. А уровни микроРНК-супрессоров опухоли, в том числе let-7 и –204, после эрадикации повышались [52]. Эти результаты свидетельствуют о том, что даже после лечения инфекции повреждающее воздействия на слизистую продолжается и приводит к злокачественной трансформации. Значения некоторых микроРНК меняются при инфицировании слизистой оболочки желудка Helicobacter pylori и демонстрируют связь с язвенной болезнью, каскадом Корреа и развитием MALT-лимфомы. Уровни микроРНК-150, –550, –124a, –518b и –539 изменяются в ответ на инфильтрацию лимфоцитов в присутствие хеликобактерной инфекции [53]. Таким образом, возникло предположение, что МикроРНКа могут модулировать пути, связанные с дифференциальными исходами в ответ на общий триггер. Это поддерживает концепцию универсальности ответов микроРНК [49].

При формировании язвы, рецидиве язвенной болезни и раке желудка, замечено изменение уровня микроРНК-204, которая регулирует экспрессию матриксной металлопротеиназы 9 (MMP-9). В свою очередь, матриксная металлопротеиназа-9 активируется в эпителиальных клетках желудка инфицированных Helicobacter pylori, а также экспрессия MMP-9 повышается в крае язвенного дефекта. По данным, SL Li et al., 2013 определяется 12-кратное увеличение экспрессии матриксной металлопротеиназы-9 в крае индуцированной индометацином язвы по сравнению со здоровой слизистой [54]. Сверхэкспрессия MMP-9 влияет на регенерацию эпителия, препятствует заживлению язвенных дефектов и способствует развитию рака, посредством разрушения внеклеточного матрикса. Прослеживается связь между повышением уровня матриксной металлопротеиназы-9 и начальным этапом инвазии рака желудка [55]. Считается, что MMP-9 способствуют воспалению, ремоделированию тканей [56]. Экспрессия микроРНК-204 при раке желудка снижается, это влияет на пролиферацию, апоптоз и способствует прогрессированию поражения при злокачественной трансформации. Мишенями микроРНК-204 являются: ubiquitin specific peptidase 47 (USP47), member RAS oncogene family (RAB22A), SRY-box transcription factor 4 (SOX4), transient receptor potential cation channel subfamily M member 3 (TRPM3), Sirtuin 1 (SIRT1), BCL2 apoptosis regulator (Bcl-2) [57].

Консенсусом «Маастрихт-4» рекомендовано определение концентрации маркеров атрофии в сыворотке крови, этими биомаркерами являются – пепсиноген 1 и пепсиноген 2 [58]. Измерение сывороточных пепсиногенов и определение их соотношения считается эффективным методом идентификации пациентов с высоким риском рака желудка. Пепсиноген 1 вырабатывают главные клетки дна и тела. Пепсиноген 2 секретируется муцинообразующими клетками тела, кардиального и пилорического отдела желудка, а также бруннеровыми железами. Прогрессирующие атрофические изменения слизистой оболочки желудка приводят к снижению уровня пепсиногена 1 и соотношения пепсиногена 1 к пепсиногену 2. Однако, прогностическая ценность пепсиногенов, как биомаркеров, снижается после эрадикации Helicobacter pylori [59]. А развитие рака зави-

сит от наличия выраженных атрофических изменений слизистой оболочки желудка и риск сохраняется даже после успешной ликвидации инфекции. Akiko Shiotani et al, 2013 продемонстрировал, что сывороточные микроРНКа превосходят пепсиногены в качестве биомаркеров для формирования групп риска, как до, так и после эрадикации. Исследователи предложили использовать комбинацию микроРНК-106b с микро РНК-21 для разделения пациентов [60].

МикроРНК –21 одна из первых идентифицированных и наиболее изученных. Клинические исследования показали, что экспрессия микроРНК-21 повышена при широком спектре раковых заболеваний, включая злокачественные новообразования желудка, мозга, молочной железы, шейки матки, лёгкого, печени, предстательной железы и толстой кишки. Результаты метаанализа диагностической ценности микроРНК-21 для рака желудка показали, что микроРНК-21 имеет потенциальную диагностическую ценность с умеренной чувствительностью и специфичностью [61]. Отмечается сверхэкспрессия микроРНК-21 при инфицировании слизистой оболочки желудка Helicobacter pylori, при хроническом и интенсивном воспалительном процессе значительно повышается уровень IL-6, который через активацию signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) индуцирует экспрессию МикроРНК и это взаимодействие оказывает влияние на микросреду слизистой оболочки желудка [62]. Мишенями микроРНК-21 являются: serpin family I member 1 (Serpini1), programmed cell death 4 (PDCD4), phosphatase and tensin homolog (PTEN), reversion inducing cysteine rich protein with kazal motifs (RECK). Так, микроРНК-21 активирует пролиферацию, блокируя экспрессию Serpini1, которая является белком-супрессором препятствующим переходу клеток из G1 в фазу S, а апоптоз подавляет через регуляцию гена PDCD4 [63].

Перспективным видится исследование уровней экспрессии микроРНК-34a при язвенной болезни, дисплазии и раке желудка учитывая, что ген микроРНК регулируется p53. МикроРНК-34a принадлежит семейству микроРНК-34, к которому относятся три МикроРНКа. Активация семейства микроРНК-34 приводит к апоптозу, остановке клеточного цикла и старению клетки [64]. Xiaojing Deng et al, 2018 обнаружил, что уровень микроРНК-34a был снижен в клетках неоплазии по сравнению со здоровыми клетками, а также уровень микроРНК-34a связан со степенью дифференцировки злокачественных новообразований желудка [65, 66]. Однако имеются опубликованные исследования, в которых сообщается о повышении уровня микроРНК-34 при раке желудка [67]. Отсутствие согласия между результатами исследований о роли и уровне экспрессии микроРНК-34 может быть связано с применением различных аналитических подходов, разных методов обработки, небольшого количества образцов или использования образцов опухолевой ткани с различной степенью дифференцировки, и, вероятно, могут быть связаны с различиями среди исследуемых групп населения. Из опубликованных данных о МикроРНК известны следующие мишени: Bcl-2, Notch Receptor (Notch-I, -2), cyclin dependent kinase 6 (CDK6), cyclin dependent kinase 4 (CDK4), циклин D1, циклин E2, MET proto-oncogene, receptor tyrosine kinase (c-Met), E2F transcription factor 3 (E2F3), Sirtuin 1 (SIRTI), CD44 molecule (indian blood group) (CD44), MYCN proto-oncogene, BHLH transcription factor (MYCN), RPTOR independent companion of MTOR complex 2 (Rictor), β-catenin, Wnt I, LDL receptor related protein 6 (LRP6), transcription factor/lymphoid enhancer binding Factor (TCF/LEF), delta like canonical notch ligand 1 (DLLI), jagged canonical notch ligand 1 (JAGI), TGFB induced factor homeobox 2 (Tgif2). Это значит, что микроРНК-34a способна воздействовать на множество аспектов биологии онкогенеза, в том числе желудка [65, 66].

Ещё одной представляющей интерес микроРНК является микроРНК-145, её экспрессию регулирует p53. Она действует при раке желудка, как супрессор, её уровень снижается в процессе гистологического прогрессирования поражения до рака. Так, J Hwang et al, 2018 установили, что по сравнению с образцами нормальной слизистой оболочки желудка, образцы с дисплазией демонстрируют снижение экспрессии пяти микроРНКа, в том числе –145, экспрессия которой подавляется при раке желудка. Кроме того, уровень микроРНК-145 снижается в присутствии Helicobacter pylori [68, 69].

Так, слизистая оболочка в области зарубцевавшейся язвы длительное время остаётся гистологически, ультраструктурно-аномальной и восприимчивой к последующим повреждениям. А микроРНК участвуют в регуляции иммунитета, контролируют устойчивость к воздействиям, стресс, также рост, дифференцировку, апоптоз, метаболизм. В связи с этим, микроРНК считаются перспективными кандидатами на роль биомаркеров злокачественной трансформации, однако, практически все опубликованные исследования, сосредоточены на раке желудка [48, 57, 60, 61, 62, 63, 65, 66, 68, 69] и только единичные работы проведены для изучения роли микроРНК на разных этапах канцерогенеза. Первое исследование по оценке профиля экспрессии микроРНК в неопухолевой ткани провели в 2014 Zhu M et al. Авторы определяли уровень микроРНК-106a в нормальной слизистой оболочке желудка, при атрофическом гастрите в сочетании с различными степенями дисплазии, а также при раннем и запущенном раке, и обнаружили, что частота и уровень экспрессии постепенно росли, первые изменения регистрировались уже при дисплазии низкой степени [70].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Главная идея обзора заключается в поиске диагностических инструментов для ранней диагностики рака. Гастроканцерогенез включает в себя генетические и эпигенетические изменений, при этом точные механизмы неопластической трансформации пока не установлены, вероятно, необходимо сочетание нескольких

факторов: CagA-позитивный штамм Helicobacter pylori, генетическая предрасположенность, диета, образ жизни, эти факторы необходимо учитывать при формировании группы риска, а также для улучшения раннего выявления необходимо применять новые диагностические методы. На сегодняшний день перспективным видится интеграция искусственного интеллекта в эндоскопическую диагностику и использование молекулярно-генетического анализа экспрессии МикроРНК.

## ЛИТЕРАТУРА


1. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году/под ред. Каприна А. Д., Старинского В. В., Шахзадова А. О. 2020; 239
2. Asaka M, Kato M, Sakamoto N. Roadmap to eliminate gastric cancer with Helicobacter pylori eradication and consecutive surveillance in Japan. *J Gastroenterol.* 2014; 49 (1): 1–8. doi: 10.1007/s00535-013-0897-8
3. Parsons BN, Ijaz UZ, D'Amore R, Burkitt MD, Eccles R, Lenzi L, et al. Comparison of the human gastric microbiota in hypochlorhydric states arising as a result of Helicobacter pylori-induced atrophic gastritis, autoimmune atrophic gastritis and proton pump inhibitor use. *PLoS Pathog.* 2017;13 (11): e1006653. doi: 10.1371/journal. ppat. 1006653
4. Hussain SP, Harris CC. Inflammation and cancer: an ancient link with novel potentials. *Int J Cancer.* 2007;121 (11): 2373–80. doi: 10.1002/ijc. 23173
5. Jaiswal M, LaRusso NF, Gores GJ. Nitric oxide in gastrointestinal epithelial cell carcinogenesis: linking inflammation to oncogenesis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2001; 281 (3): 626–34. doi: 10.1152/ajpgi. 2001.281.3. G626
6. Hatakeyama M. Structure and function of Helicobacter pylori CagA, the first-identified bacterial protein involved in human cancer. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2017; 93 (4):196–219. doi: 10.2183/pjab. 93.013
7. Schneider BG, Piazuelo MB, Sicinschi LA, Mera R, Peng DF, Roa JC, et al. Virulence of infecting Helicobacter pylori strains and intensity of mononuclear cell infiltration are associated with levels of DNA hypermethylation in gastric mucosae. *Epigenetics.* 2013;8 (11):1153–61. doi: 10.4161/epi. 26072
8. Молекулярно-генетические маркеры опухолей под редакцией Кушлинского Н. Е., Мазуренко Н. Н., Немцовой М. В. *Издательство РАМН.* 2016; 612
9. Woo HD, Park S, Oh K, Kim HJ, Shin HR, Moon HK, et al. Diet and cancer risk in the Korean Population: A Metaanalysis. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014; 15 (19): 8509–19. doi: 10.7314/apjcp. 2014.15.19.8509
10. De Luca A, Iaquinto G. Helicobacter pylori and gastric diseases: a dangerous association. *Cancer Lett.* 2004.15; 213 (1): 1–10. doi: 10.1016/j. canlet. 2004.06.006
11. Shimazu T, Wakai K, Tamakoshi A, Tsuji I, Tanaka K, Matsuo K, et al. Association of vegetable and fruit intake with gastric cancer risk among Japanese: a pooled analysis of four cohort studies. *Ann Oncol.* 2014; 25 (6): 1228–33. doi: 10.1093/annonc/mdu115
12. Закревский В. В., Лифляндский В. Г. Овощи и плоды в профилактике и лечении рака в свете доказательной медицины (часть 1). Вестник СПбГУ. *Медицина.* 2017; 12 (4): 407–418. doi:10.21638/11701/spbu11.2017.409
13. Мельситова И. В. Качество и безопасность продуктов питания. *БГУ.* 2014; 1: 183
14. Gastric Carcinoma: New Insights into Current Management ed. Lazar D. *Books on Demand.* 2013. 306. doi: 10.5772/45896
15. Praud D, Rota M, Pelucchi C, Bertuccio P, Rosso T, Galeone C, et al. Gastric cancer in the stomach cancer Pooling (StoP) Project. *Eur J Cancer Prev.* 2018; 27 (2):124–13. doi:10.1097/CEJ. 0000000000000290
16. Ma K, Baloch Z, He T, Xia X. Alcohol consumption and gastric cancer risk: a meta-analysis. *Med Sci Monit.* 2017; 23: 238–246. doi: 10.12659/msm. 899423
17. Peleteiro B, Lopes C, Figueiredo C, Lunet N. Salt intake and gastric cancer risk according to Helicobacter pylori infection, smoking, tumour site and histological type. *Br J Cancer.* 2011; 104 (1): 198–207. doi: 10.1038/sj. bjc. 6605993
18. Sonnenberg A. Dietary salt and gastric ulcer. *Gut.* 1986; 27: 1138–42
19. Ge S, Feng X, Shen L, Wei Z, Zhu O, Sun J. Association between habitual dietary salt intake and risk of gastric cancer: a systematic review of observational studies. *Gastroenterol Res Prac.* 2012; 808120. doi: 10.1155/2012/808120
20. Хомяков В. М., Ермошина А. Д., Пирогов С. С., Рябов А. Б. Современные представления о факторах риска развития рака желудка. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол.* 2017; 27 (6):78–86. doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-6-78-86
21. Ahn HJ, Lee DS. Helicobacter pylori in gastric carcinogenesis. *World J Gastrointest Oncol.* 2015; 7 (12): 455–465. doi: 10.4251/wjgo. v7. i12.455
22. Koulis A, Buckle A, Boussioutas A. Premalignant lesions and gastric cancer: current understanding. *World J Gastrointest Oncol.* 2019; 11 (9):665–678. doi: 10.4251/wjgo. v11. i9.665
23. Graham DY. History of Helicobacter pylori, duodenal ulcer, gastric ulcer and gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2014; 20 (18): 5191–5204. doi: 10.3748/wjg. v20. i18.5191
24. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году под ред. Каприна АД, Старинского ВВ, Петровой ГВ. *МНИОИ им. П. А. Герцена.* 2018; 236
25. Zali H, Rezaei-Tavirani M, Azodi M. Gastric cancer: prevention, risk factors and treatment. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench.* 2011; 4 (4): 175–185
26. Zheng W, Zhang S, Zhang S, Min L, Wang Y, Xie J, et al. The relationship between tumor necrosis factor-α polymorphisms and gastric cancer risk: An updated meta-analysis. *Biomed Rep.* 2017; 7 (2):133–142. doi: 10.3892/br. 2017.934
27. Zhang X, Wang J, Shao H, Zhu W. Function of tumor necrosis factor alpha before and after mutation in gastric cancer. *Saudi J Biol Sci.* 2017; 24 (8): 1920–1924. doi:10.1016/j.sjbs. 2017.11.040
28. Xu J, Yin Z, Cao S, Gao W, Liu L, Yin Y, et al. Systematic review and meta-analysis on the association between IL-1B polymorphisms and cancer risk. *PLoS One.* 2013; 8 (5):e63654. doi: 10.1371/journal. pone. 0063654
29. Ma J, Wu D, Hu X, Li J, Cao M., Dong W. Associations between cytokine gene polymorphisms and susceptibility to Helicobacter Pylori infection and Helicobacter Pylori related gastric cancer, peptic ulcer disease: a meta-analysis. PLoS One. 2017; 28; 12 (4):e0176463. doi: 10.1371/journal. pone. 0176463
30. Chang YW, Oh CH, Jung-Wook Kim J, Lee JW, Park MJ, Shim JJ, et al. Combination of Helicobacter pylori infection and the interleukin 8–251 T > A polymorphism, but not the mannose-binding lectin 2 codon 54 G A polymorphism, might be a risk factor of gastric cancer. BMC Cancer. 2017; 17 (1): 388. doi: 10.1186/s12885-017-3378-2
31. Pan XF, Yang SJ, Loh M, Xie Y, Wen YY, Tian Z, et al. Interleukin-10 gene promoter polymorphisms and risk of gastric cancer in a Chinese Population: single nucleotide and haplotype analyses. Asian Pac J Cancer Prev. 2013; 14 (4):2577–82. doi: 10.7314/apjcp. 2013.14.4.2577

32. Ramis IB, Vianna JS, Gonçalves CV, Groll AV, Dellagostin OA, Silva PEA. Polymorphisms of the IL-6, IL-8 and IL-10 genes and the risk of gastric pathology in patients infected with Helicobacter pylori. J Microbiol Immunol Infect. 2017; 50 (2): 153–159. doi: 10.1016/j. jmii. 2015.03.002

33. Kim J, Cho YA, Choi IJ, Lee YS, Kim SY, Shin A, et al. Effects of interleukin-10 polymorphisms, Helicobacter pylori infection, and smoking on the risk of noncardia gastric cancer. PLoS One. 2012; 7 (1):29643. doi: 10.1371/journal. pone. 0029643

34. Lee YL, Kim JH, Park JJ, Youn YH, Park H, Kim JW, et al. The implications of Endoscopic ulcer in early gastric cancer: can we predict clinical behaviors from endoscopy? PLoS One. 2016; 11 (10): 0164339. doi: 10.1371/journal. pone. 0164339

35. Wan JJ, Fei SJ, Lv SX, Han ST, Ma XG, Xu DS, et al. Role of gastroscopic biopsy of gastric ulcer margins and healed sites in the diagnosis of early gastric cancer: a clinical controlled study of 513 cases. Oncol Lett. 2018; 16 (4):4211-4218. doi: 10.3892/ol. 2018.9156

36. Yao K, Uedo N, Muto M, Ishikawa H. Development of an e-learning system for teaching endoscopists how to diagnose early gastric cancer: basic principles for improving early detection. Gastric Cancer. 2017; 20 (1): 28–38. doi: 10.1007/s10120-016-0680-7

37. Zhou F, Wu L, Huang M, Jin Q, MD, Qin Y, et al. The accuracy of magnifying narrow band imaging (ME-NBI) in distinguishing between cancerous and noncancerous gastric lesions: a meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2018; 97 (9): 9780. doi: 10.1097/MD. 0000000000009780

38. Hajjar AE, Rey JF. Artificial intelligence in gastrointestinal endoscopy: general overview. Chin Med J (Engl). 2020; 133 (3): 326–334. doi: 10.1097/CM9.0000000000000623

39. Dekker W, Tytgat GN. Diagnostic accuracy of fiberendoscopy in the detection of upper intestinal malignancy. A follow-up analysis. Gastroenterology. 1977; 73 (4 Pt 1): 710-4

40. Kwack WG, Ho WJ, Kim JH, Lee JH, Kim EJ, Kang HW, et al. Understanding the diagnostic yield of current endoscopic biopsy for gastric neoplasm: A prospective single-center analysis based on tumor characteristics stratified by biopsy number and site. Medicine (Baltimore). 2016; 95 (30): e4196. doi: 10.1097/MD. 0000000000004196

41. Михалёва Л.М., Фёдоров Е.Д., Бирюков А.Е. Эндоскопические и морфологические факторы прогноза течения раннего рака желудка. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019; (4):78–84. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-164-4-78-84

42. Zhao G, Xue M, Hu Y, Lai S, Chen S, Wang L. How commonly is the diagnosis of gastric low grade dysplasia upgraded following endoscopic resection? A meta-analysis. PLoS One. 2015; 10 (7): e0132699. doi: 10.1371/journal.pone. 0132699

43. Михалева Л.М., Бирюков А.Е. Морфологические и иммуногистохимические особенности тяжелой дисплазии и раннего рака желудка. Архив патологии. 2017; 79 (4): 22–28 doi: 10.17116/patol201779422-28

44. Fassan M, Simbolo M, Bria E, Mafficini A, Pilotto S, Capelli P, et al. High-throughput mutation profiling identifies novel molecular dysregulation in high-grade intraepithelial neoplasia and early gastric cancers. Gastric Cancer. 2014; 17 (3): 442–9. doi: 10.1007/s10120-013-0315-1

45. Mahmoudzadeh SH, Heidari Z, Jahantigh M, Narouei M. Immunohistochemical Expression of p53 and Ki-67 Genes in Gastric Cancer and Precancerous Lesions in the Patients with Helicobacter pylori Infection. Gene, Cell & Tissue. 2016; 3 (4). doi:10.17795/gct-41341

46. Link A, Kupcinskas J. MicroRNAs as non-invasive diagnostic biomarkers for gastric cancer: Current insights and future perspectives. World J Gastroenterol. 2018; 24 (30): 3313–3329 doi: 10.3748/wjg. v24. i30.3313

47. Gómez Zuleta MA, Torres KE, Falduto MT, Magnuson SR. Identificación de biomarcadores sanguíneos para la detección de lesiones premalignas y el diagnóstico del cáncer gástrico. Rev Col Gastroenterol. 2017; 32 (1). doi:10.22516/25007440.124

48. Zabaleta J. MicroRNA: A Bridge from H. Pylori infection to gastritis and gastric cancer development. Front Genet. 2012; 3: 294. doi: 10.3389/fgene. 2012.00294

49. Link A, Schirrmeister W, Langner C, Varbanova M, Bornschein J, Wex T, et al. Differential expression of microRNAs in preneoplastic gastric mucosa. Sci Rep. 2015; 5: 8270. doi:10.1038/srep08270

50. Cortés-Márquez AC, Mendoza-Elizalde S, Arenas-Huertero F, Trillo-Tinoco J, Valencia-Mayoral P, Consuelo-Sánchez A, et al. Differential expression of miRNA-146a and miRNA-155 in gastritis induced by Helicobacter pylori infection in paediatric patients, adults, and an animal model. BMC Infect Dis. 2018; 18 (1): 463. doi: 10.1186/s12879-018-3368-2

51. Isomoto H, Matsushima K, Inoue N, Hayashi T, Nakayama T, Kunizaki M, et al. Interweaving microRNAs and proinflammatory cytokines in gastric mucosa with reference to H. Pylori infection. J Clin Immunol. 2012; 32 (2): 290–9. doi: 10.1007/s10875-011-9626-3

52. Shiotani A, Uedo N, Iishi H, Murao T, Kanzaki T, Kimura Y, et al. H. pylori eradication did not improve dysregulation of specific oncogenic miRNAs in intestinal metaplastic glands. J Gastroenterol. 2012; 47 (9): 988–98. doi: 10.1007/s00535-012-0562-7

53. Thorns C, Kuba J, Bernard V, Senft A, Szymczak S, Feller AC, et al. Deregulation of a distinct set of microRNAs is associated with transformation of gastritis into MALT lymphoma. Virchows Arch. 2012; 460 (4): 371-7 doi: 10.1007/s00428-012-1215-1

54. Li SL, Zhao JR, Ren XY, Xie JP, Ma QZ, Rong Q. H. Increased expression of matrix metalloproteinase-9 associated with gastric ulcer recurrenc. World J Gastroenterol. 2013; 19 (28): 4590–4595. doi: 10.3748/wjg. v19. i28.4590

55. Li X, Wang L, Li G, Zheng X, Duan C. Expression of miR-204 and MMP-9 in Helicobacter pylori-associated gastric ulcer. Int J Clin Exp Med. 2016;9 (5):7928-7936

56. Posselt G, Crabtree JE, Wessler S. Proteolysis in Helicobacter pylori-induced gastric cancer. Toxins (Basel). 2017; 9 (4): 134. doi: 10.3390/toxins9040134

57. Li T, Pan H, Li R. The dual regulatory role of miR-204 in cancer Tumour Biol. 2016; 37 (9):11667–11677. doi: 10.1007/s13277-016-5144-5

58. Бордин ДС, Бяхов МЮ, Федуленкова ЛВ. «Серологическая биопсия» и скрининг рака желудка. *Злокачественные опухоли.* 2014; (2):30–36. doi:10.18027/2224 -5057-2014-2-30-36

59. Loong TH, Soon NC, Kosai NR, Naidu J, Rani RA, Hamid NA, et al. Serum pepsinogen and gastrin-17 as potential biomarkers for pre-malignant lesions in the gastric corpus. *Biomed Rep.* 2017; 7 (5): 460–468. doi: 10.3892/br. 2017.985

60. Shiotani A, Murao T, Kimura Y, Matsumoto H, Kamada T, Kusunoki H, et al. Identification of serum miRNAs as novel non-invasive biomarkers for detection of high risk for early gastric cancer. *Br J Cancer.* 2013; 109 (9): 2323–30. doi: 10.1038/bjc. 2013.596

61. Zeng Z, Wang J, Zhao L, Hu P, Zhang H, Tang X, et al. Potential role of microRNA-21 in the diagnosis of gastric cancer: a meta-analysis. *PLoS One.* 2013; 8 (9): e73278. doi: 10.1371/journal. pone. 0073278

62. Pereira AL, Magalhães L, Moreira FC, Reis-das-Mercês L, Vidal AF, Ribeiro-Dos-Santos AM, et al. Epigenetic

field cancerization in gastric cancer: microRNAs as promising biomarkers. *J Cancer.* 2019; 10 (6): 1560–1569. doi: 10.7150/jca. 27457

63. Huang S, Wang J, Li J, Luo Q, Zhao M, Zheng L, et al. Serum microRNA expression profile as a diagnostic panel for gastric cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2016; 46 (9): 811–8. doi: 10.1093/jjco/hyw085

64. Agostini M., Knight R. A. MiR-34: from bench to bedside. *Oncotarget.* 2014;5 (4):872–81. doi: 10.18632/oncotarget. 1825.

65. Deng X, Zheng H, Li D, Xue Y, Wang O, Yan S, et al. MicroRNA-34a regulates proliferation and apoptosis of gastric cancer cells by targeting silent information regulator 1. *Exp Ther Med.* 2018; 15 (4): 3705–3714. doi: 10.3892/etm. 2018.5920

66. Jafari N, Abediankenari S. MicroRNA-34 Dysregulation in Gastric Cancer and Gastric Cancer Stem Cell. *Tumour Biol.* 2017; 39 (5): 1010428317701652. doi: 10.1177/1010428317701652

67. Титов С. Е., Анищенко В. В., Полоз Т. Л., Веряскина Ю. А., Архипова А. А., Устинов С. Н. Возможности дифференциальной диагностики рака желудка и предраковых изменений слизистой желудка с помощью анализа экспрессии шести микроРНК. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2020; 65 (2): 131–136. doi: 10.18821/0869-2084-2020-65-2-131-136

68. Hwang J, Min BH, Jang J, Kang SY, Bae H, Jang SS, et al. MicroRNA expression profiles in gastric carcinogenesis. *Scientific Reports.* 2018; 8:14393. doi:10.1038/s41598-018-32782-8

69. Demiryas S, Kocazeybek B, Demirci M, Caliskan R, Kepil N, Uysal H. K. et al. Helicobacter pylori-miRNA Interaction in Gastric Cancer Tissues: First Prospective Study From Turkey. *New Microbiol.* 2019; 42 (4): 210–220

70. Zhu M, Zhang N, He S, Lui Y, Lu G, et al. MicroRNA-106a Targets TIMP2 to Regulate Invasion and Metastasis of Gastric Cancer. *FEBS Lett.* 2014; 588 (4):600–7. doi: 10.1016/j.febslet. 2013.12.028

## REFERENCES

1. Statua of cancer the population of Russia in 2019 ed. Caprina AD, Starinsky VV, Shahzadova AO. *Oncology Research Center.* 2020; 239. (In Russian)

2. Asaka M, Kato M, Sakamoto N. Roadmap to eliminate gastric cancer with Helicobacter pylori eradication and consecutive surveillance in Japan. *J Gastroenterol.* 2014; 49 (1): 1–8. doi: 10.1007/s00535-013-0897-8

3. Parsons BN, Ijaz UZ, D'Amore R, Burkitt MD, Eccles R, Lenzi L, et al. Comparison of the human gastric microbiota in hypochlorhydric states arising as a result of Helicobacter pylori-induced atrophic gastritis, autoimmune atrophic gastritis and proton pump inhibitor use. *PLoS Pathog.* 2017; 2; 13 (11): e1006653. doi: 10.1371/journal. ppat. 1006653

4. Hussain SP, Harris CC. Inflammation and cancer: an ancient link with novel potentials. *Int J Cancer.* 2007; 121 (11): 2373–80. doi: 10.1002/ijc. 23173

5. Jaiswal M, LaRusso NF, Gores GJ. Nitric oxide in gastrointestinal epithelial cell carcinogenesis: linking inflammation to oncogenesis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2001; 281 (3): 626–34. doi: 10.1152/ajpgi. 2001.281.3. G626

6. Hatakeyama M. Structure and function of Helicobacter pylori CagA, the first-identified bacterial protein involved in human cancer. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2017; 93 (4): 196–219. doi: 10.2183/pjab. 93.013

7. Schneider BG, Piazuelo MB, Sicinschi LA, Mera R, Peng DF, Roa JC, et al. Virulence of infecting Helicobacter pylori strains and intensity of mononuclear cell infiltration are associated with levels of DNA hypermethylation in gastric mucosae. *Epigenetics.* 2013; 8 (11):1153–61. doi: 10.4161/epi. 26072

8. Molecular genetic markers of tumors edited by Kushlinsky NE, Mazurenko NN, Nemtsova MV. *RAMS Publishing House.* 2016; 612 (In Russian)

9. Woo HD, Park S, Oh K, Kim HJ, Shin HR, Moon HK, et al. Diet and cancer risk in the Korean Population: *A Metaanalysis. Asian Pac J Cancer Prev.* 2014; 15 (19):8509–19. doi: 10.7314/apjcp. 2014.15.19.8509

10. De Luca A, Iaquinto G. Helicobacter pylori and gastric diseases: a dangerous association. *Cancer Lett.* 2004; 213 (1): 1–10. doi: 10.1016/j. canlet. 2004.06.006

11. Shimazu T, Wakai K, Tamakoshi A, Tsuji I, Tanaka K, Matsuo K, et al. Association of vegetable and fruit intake with gastric cancer risk among Japanese: a pooled analysis of four cohort studies. *Ann Oncol.* 2014; 25 (6):1228–33. doi: 10.1093/annonc/mdu115

12. Zakrevskii VV, Liflyandsky VG. Vegetables and fruits in the prevention and treatment of cancer in the light of evidence-based medicine (part 1). *Vestnik SPbSU. Medicine,* 2017; 12 (40): 407–418. (In Russian). doi:10.21638/11701/spbu11.2017.409

13. Melsitova IV. Quality and safety of food: *BSU.* 2014; 183 (In Russian)

14. Gastric Carcinoma: New Insights into Current Management ed Lazar D. *Books on Demand.* 2013. 306. doi: 10.5772/45896

15. Praud D, Rota M, Pelucchi C., Bertuccio P, Rosso T, Galeone C, et al. Gastric cancer in the stomach cancer pooling (StoP) Project. E*ur J Cancer Prev.* 2018; 27 (2): 124–13. doi: 10.1097/CEJ. 0000000000000290

16. Ma K, Baloch Z, He T, Xia X. Alcohol consumption and gastric cancer risk: a meta-analysis. *Med Sci Monit.* 2017; 23: 238–246. doi: 10.12659/msm. 899423

17. Peleteiro B, Lopes C, Figueiredo C, Lunet N. Salt intake and gastric cancer risk according to Helicobacter pylori infection, smoking, tumour site and histological type. *Br J Cancer.* 2011; 104 (1): 198–207. doi: 10.1038/sj. bjc. 6605993

18. Sonnenberg A. Dietary salt and gastric ulcer. *Gut.* 1986; 27:1138–42

19. Ge S, Feng X, Shen L, Wei Z, Zhu O, Sun J. Association between habitual dietary salt intake and risk of gastric cancer: a systematic review of observational studies. *Gastroenterol Res Prac.* 2012; 808120. doi: 10.1155/2012/808120

20. Khomyakov VM, Yermoshina AD, Pirogov SS, Ryabov AB. Stomach cancer risk factors: the modern concept. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol. 2017; 27 (6): 78–86. (In Russian) doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-6-78-86

21. Ahn HJ, Lee DS. Helicobacter pylori in gastric carcinogenesis. *World J Gastrointest Oncol.* 2015; 7 (12): 455–465. doi: 10.4251/wjgo. v7. i12.455

22. Koulis A, Buckle A, Boussioutas A. Premalignant lesions and gastric cancer: current understanding. *World J Gastrointest Oncol.* 2019; 11 (9): 665–678. doi: 10.4251/wjgo.v11.i9.665

23. Graham DY. History of Helicobacter pylori, duodenal ulcer, gastric ulcer and gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2014; 20 (18): 5191–5204. doi: 10.3748/wjg. v20. i18.5191

24. Statua of cancer the population of Russia in 2018 ed. Caprina AD, Starinsky VV, Petrova GV. Hertsen PA. Moscow Oncology Research Center. 2018; 236 (In Russian)

25. Zali H, Rezaei-Tavirani M, Azodi M. Gastric Cancer: prevention, risk factors and treatment. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench.* 2011; 4 (4): 175–185

26. Zheng W, Zhang S, Zhang S, Min L, Wang Y, Xie J, et al. The relationship between tumor necrosis factor-α polymorphisms and gastric cancer risk: An updated meta-analysis. *Biomed Rep.* 2017; 7 (2):133–142. doi: 10.3892/br. 2017.934

27. Zhang X, Wang J, Shao H, Zhu W. Function of tumor necrosis factor alpha before and after mutation in gastric cancer.

*Saudi J Biol Sci.* 2017; 24 (8): 1920–1924. doi:10.1016/j. sjbs. 2017.11.040

28. Xu J, Yin Z, Cao S, Gao W, Liu L, Yin Y, et al. Systematic review and meta-analysis on the association between IL-1B polymorphisms and cancer risk. *PLoS One.* 2013; 8 (5): e63654. doi: 10.1371/journal. pone. 0063654

29. Ma J, Wu D, Hu X, Li J, Cao M, Dong W. Associations between cytokine gene polymorphisms and susceptibility to Helicobacter Pylori infection and Helicobacter Pylori related gastric cancer, peptic ulcer disease: a meta-analysis. *PLoS One.* 2017; 28; 12 (4):e0176463. doi: 10.1371/journal. pone. 0176463

30. Chang YW, Oh CH, Jung-Wook Kim J, Lee JW, Park MJ, Shim JJ, et al. Combination of Helicobacter pylori infection and the interleukin 8–251 T A polymorphism, but not the mannose-binding lectin 2 codon 54 G A polymorphism, might be a risk factor of gastric cancer. *BMC Cancer.* 2017; 17 (1):388. doi: 10.1186/s12885-017-3378-2

31. Pan XF, Yang SJ, Loh M, Xie Y, Wen YY, Tian Z, et al. Interleukin-10 gene promoter polymorphisms and risk of gastric cancer in a Chinese Population: single nucleotide and haplotype analyses. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2013; 14 (4): 2577–82. doi: 10.7314/apjcp. 2013.14.4.2577

32. Ramis IB, Vianna JS, Gonçalves CV, Groll AV, Dellagostin OA, Silva PEA. Polymorphisms of the IL-6, IL-8 and IL-10 genes and the risk of gastric pathology in patients infected with Helicobacter pylori. *J Microbiol Immunol Infect.* 2017; 50 (2): 153–159. doi: 10.1016/j. jmii. 2015.03.002

33. Kim J, Cho YA, Choi IJ, Lee YS, Kim SY, Shin A, et al. Effects of Interleukin-10 polymorphisms, Helicobacter pylori infection, and smoking on the risk of noncardia gastric cancer. *PLoS One.* 2012; 7 (1): 29643. doi: 10.1371/journal. pone. 0029643

34. Lee YL, Kim JH, Park JJ, Youn YH, Park H, Kim JW, et al. The implications of Endoscopic ulcer in early gastric cancer: can we predict clinical behaviors from endoscopy? *PLoS One.* 2016; 11 (10): 0164339. doi: 10.1371/journal. pone. 0164339

35. Wan JJ, Fei SJ, Lv SX, Han ST, Ma XG, Xu DS, et al. Role of gastroscopic biopsy of gastric ulcer margins and healed sites in the diagnosis of early gastric cancer: a clinical controlled study of 513 cases. *Oncol Lett.* 2018; 16 (4):4211–4218. doi: 10.3892/ol. 2018.9156

36. Yao K, Uedo N, Muto M, Ishikawa H. Development of an e-learning system for teaching endoscopists how to diagnose early gastric cancer: basic principles for improving early detection. *Gastric Cancer.* 2017; 20 (1): 28–38. doi: 10.1007/s10120-016-0680-7

37. Zhou F, Wu L, Huang M, Jin Q, MD, Qin Y, et al. The accuracy of magnifying narrow band imaging (ME-NBI) in distinguishing between cancerous and noncancerous gastric lesions: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018; 97 (9): 9780. doi: 10.1097/MD. 0000000000009780

38. Hajjar AE, Rey JF. Artificial intelligence in gastrointestinal endoscopy: general overview. *Chin Med J (Engl).* 2020; 133 (3): 326–334. doi: 10.1097/CM9.0000000000000623

39. Dekker W, Tytgat GN. Diagnostic accuracy of fiberendoscopy in the detection of upper intestinal malignancy. A follow-up analysis. *Gastroenterology.* 1977; 73 (4 Pt 1): 710–4

40. Kwack WG, Ho WJ, Kim JH, Lee JH, Kim EJ, Kang HW, et al. Understanding the diagnostic yield of current endoscopic biopsy for gastric neoplasm: A prospective single-center analysis based on tumor characteristics stratified by biopsy number and site. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95 (30): e4196. doi: 10.1097/MD. 0000000000004196

41. Mikhaleva LM, Fedorov ED, Birukov AE. Endoscopic and morphological prognostic factors of early gastric cancer. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2019; (4):78–84. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-164-4-78-84. (In Russian)

42. Zhao G, Xue M, Hu Y, Lai S, Chen S, Wang L. How commonly is the diagnosis of gastric low grade dysplasia upgraded following endoscopic resection? A meta-analysis. *PLoS One.* 2015; 10 (7): e0132699. doi: 10.1371/journal. pone. 0132699

43. Mikhaleva LM, Biryukov AE. Morphological and immunohistochemical features of severe gastric dysplasia and early gastric cancer. *Arkhiv Patologii.* 2017; 79 (4): 22–28 doi: 10.17116/patol201779422–28. (In Russian)

44. Fassan M, Simbolo M, Bria E, Mafficini A, Pilotto S, Capelli P, et al. High-throughput mutation profiling identifies novel molecular dysregulation in high-grade intraepithelial neoplasia and early gastric cancers. *Gastric Cancer.* 2014; 17 (3): 442–9. doi: 10.1007/s10120-013-0315-1

45. Mahmoudzadeh SH, Heidari Z, Jahantigh M, Narouei M. Immunohistochemical Expression of p53 and Ki-67 Genes in Gastric Cancer and Precancerous Lesions in the Patients with Helicobacter pylori Infection. *Gene, Cell & Tissue.* 2016; 3 (4). doi: 10.17795/gct-41341

46. Link A, Kupcinskas J. MicroRNAs as non-invasive diagnostic biomarkers for gastric cancer: Current insights and future perspectives. *World J Gastroenterol.* 2018; 24 (30): 3313–3329 doi: 10.3748/wjg. v24. i30.3313

47. Gómez Zuleta MA, Torres KE, Falduto MT, Magnuson SR. Identificación de biomarcadores sanguíneos para la detección de lesiones premalignas y el diagnóstico del cáncer gástrico. *Rev Col Gastroenterol.* 2017; 32 (1). doi:10.22516/25007440.124

48. Zabaleta J. MicroRNA: A Bridge from H. Pylori infection to gastritis and gastric cancer development. *Front Genet.* 2012; 3:294. doi: 10.3389/fgene. 2012.00294

49. Link A, Schirrmeister W, Langner C, Varbanova M, Bornschein J, Wex T, et al. Differential expression of microRNAs in preneoplastic gastric mucosa. *Sci Rep.* 2015; 5: 8270. doi: 10.1038/srep08270

50. Cortés-Márquez AC, Mendoza-Elizalde S, Arenas-Huertero F, Trillo-Tinoco J, Valencia-Mayoral P, Consuelo-Sánchez A, et al. Differential expression of miRNA-146a and miRNA-155 in gastritis induced by Helicobacter pylori infection in paediatric patients, adults, and an animal model. *BMC Infect Dis.* 2018; 18 (1): 463. doi: 10.1186/s12879-018-3368-2

51. Isomoto H, Matsushima K, Inoue N, Hayashi T, Nakayama T, Kunizaki M, et al. Interweaving microRNAs and proinflammatory cytokines in gastric mucosa with reference to H. Pylori infection. *J Clin Immunol.* 2012; 32 (2):290–9. doi: 10.1007/s10875-011-9626-3

52. Shiotani A, Uedo N, Iishi H, Murao T, Kanzaki T, Kimura Y, et al. H. pylori eradication did not improve dysregulation of specific oncogenic miRNAs in intestinal metaplastic glands. *J Gastroenterol.* 2012; 47 (9): 988–98. doi: 10.1007/s00535-012-0562-7

53. Thorns C, Kuba J, Bernard V, Senft A, Szymczak S, Feller AC, et al. Deregulation of a distinct set of microRNAs is associated with transformation of gastritis into MALT lymphoma. *Virchows Arch.* 2012; 460 (4): 371–7. doi: 10.1007/s00428-012-1215-1

54. Li SL, Zhao JR, Ren XY, Xie JP, Ma QZ, Rong Q. H. Increased expression of matrix metalloproteinase-9 associated with gastric ulcer recurrenc. *World J Gastroenterol.* 2013; 19 (28): 4590–4595. doi: 10.3748/wjg. v19. i28.4590

55. Li X, Wang L, Li G, Zheng X, Duan C. Expression of miR-204 and MMP-9 in Helicobacter pylori-associated gastric ulcer. Int J Clin Exp Med. 2016;9 (5):7928–7936

56. Posselt G, Crabtree JE, Wessler S. Proteolysis in Helicobacter pylori-induced gastric cancer. T*oxins (Basel).* 2017; 9 (4): 134. doi: 10.3390/toxins9040134

57. Li T, Pan H, Li R. The dual regulatory role of miR-204 in cancer *Tumour Biol.* 2016; 37 (9): 11667–11677. doi: 10.1007/s13277-016-5144-5

58. Bordin DS, Byakhov MY, Fedulenkova LV. "Serological biopsy" and screening of gastric cancer. *Malignant tumours*. 2014; (2):30–36. doi:10.18027/2224-5057-2014-2-30-36. (In Russian)

59. Loong TH, Soon NC, Kosai NR, Naidu J, Rani RA, Hamid NA, et al. Serum pepsinogen and gastrin-17 as potential biomarkers for pre-malignant lesions in the gastric corpus. *Biomed Rep*. 2017; 7 (5):460–468. doi: 10.3892/br. 2017.985

60. Shiotani A, Murao T, Kimura Y, Matsumoto H, Kamada T, Kusunoki H, et al. Identification of serum miRNAs as novel non-invasive biomarkers for detection of high risk for early gastric cancer. *Br J Cancer*. 2013; 109 (9):2323–30. doi: 10.1038/bjc. 2013.596

61. Zeng Z, Wang J, Zhao L, Hu P, Zhang H, Tang X, et al. Potential role of microRNA-21 in the diagnosis of gastric cancer: a meta-analysis. *PLoS One*. 2013; 8 (9): e73278. doi: 10.1371/journal. pone. 0073278

62. Pereira AL, Magalhães L, Moreira FC, Reis-das-Mercês L, Vidal AF, Ribeiro-Dos-Santos AM, et al. Epigenetic field cancerization in gastric cancer: microRNAs as promising biomarkers. *J Cancer*. 2019; 10 (6): 1560–1569. doi: 10.7150/jca. 27457

63. Huang S, Wang J, Li J, Luo Q, Zhao M, Zheng L, et al. Serum microRNA expression profile as a diagnostic panel for gastric cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2016; 46 (9): 811–8. doi: 10.1093/jjco/hyw085

64. Agostini M, Knight RA. MiR-34: from bench to bedside. *Oncotarget*. 2014; 5 (4):872–81. doi: 10.18632/oncotarget. 1825

65. Deng X, Zheng H, Li D, Xue Y, Wang O, Yan S, et al. MicroRNA-34a regulates proliferation and apoptosis of gastric cancer cells by targeting silent information regulator 1. *Exp Ther Med*. 2018; 15 (4): 3705–3714. doi: 10.3892/etm. 2018.5920

66. Jafari N, Abediankenari S. MicroRNA-34 Dysregulation in Gastric Cancer and Gastric Cancer Stem Cell. *Tumour Biol*. 2017; 39 (5):1010428317701652. doi.org/10.1177/1010428317701652

67. Titov SE, Anishchenko VV, Poloz TL, Veryaskina YuA, Arkhipova AA, Ustinov SN. Differential Diagnostics of Gastric Cancer and Precancerous Changes of the Gastric Mucosa Using Analysis of Expression of Six Micrornas. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2020; 65 (2): 131–136. doi: 10.18821/ 0869-2084-2020-65-2-131-136. (in Russian)

68. Hwang J, Min BH, Jang J, Kang SY, Bae H, Jang SS, et al. *MicroRNA expression profiles in gastric carcinogenesis. Scientific Reports*. 2018; 8:14393. doi:10.1038/s41598-018-32782-8

69. Demiryas S, Kocazeybek B, Demirci M, Caliskan R, Kepil N, Uysal H.K. et al. Helicobacter pylori-miRNA Interaction in Gastric Cancer Tissues: First Prospective Study From Turkey. *New Microbiol*. 2019;42 (4):210–220

70. Zhu M, Zhang N, He S, Lui Y, Lu G, et al. MicroRNA-106a Targets TIMP2 to Regulate Invasion and Metastasis of Gastric Cancer. *FEBS Lett*. 2014; 588 (4): 600–7. doi: 10.1016/j.febslet. 2013.12.028

**Сведения об авторах**

***Архипова Анна Александровна*** – кандидат медицинских наук, заведующая эндоскопическим отделением, ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2», e-mail: ierusalimova@gmail.com. http://orcid.org/0000-0001-5653-2960

***Анищенко Владимир Владимирович*** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии факультета усовершенствования врачей, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ; e-mail: AVV1110@yandex.ru. http://orcid.org/0000-0003-1178-5205

**Information about the authors**

***Anna A. Arkhipova*** – Cand. Sc. (Med.), Head of the Endoscopic Department, Novosibirsk City Clinical Hospital No. 2, e-mail: ierusalimova@gmail.com. http://orcid.org/ 0000-0001-5653-2960

***Vladimir V. Anischenko*** – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Surgery at the Faculty of Continuing Medical Education, Novosibirsk State Medical University, e-mail: AVV1110@yandex.ru. http://orcid.org/0000-0003-1178-5205

# ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ НЕКОТОРЫХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ БЕЛКОВ СЫВОРОТКИ КРОВИ У БОЛЬНЫХ С ПРЕДОПУХОЛЕВЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ И РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ

**Каюкова Е.В.**[1],
**Мудров В.А.**[1],
**Шолохов Л.Ф.**[2]

[1] ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (672000, Забайкальский край, г. Чита, ул. Горького, д. 39 «а», Россия)
[2] ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
**Мудров Виктор Андреевич**,
e-mail: mudrov_viktor@mail.ru

## РЕЗЮМЕ

***Обоснование:*** *Высокая социальная значимость рака шейки матки (РШМ), недостатки проводимого цервикального скрининга являются предпосылками для исследований в области совершенствования диагностики этого заболевания. Мы предположили, что системный уровень некоторых воспалительных белков можно использовать как молекулярный критерий диагностики рака шейки матки.*

***Цель исследования:*** *изучить уровень некоторых сосудисто-воспалительных маркеров в сыворотке крови у больных с предраковыми заболеваниями и РШМ с целью улучшения их диагностики, а также для выявления маркеров прогнозирования неблагоприятного исхода у больных РШМ.*

***Материалы и методы.*** *Выполнено нерандомизированное проспективное контролируемое исследование. Исследуемые группы: I – пациентки с раком шейки матки (n = 49) и II – больные с цервикальной интраэпителиальной неоплазии III степени (n = 13). Контрольная группа включала 15 относительно здоровых женщин. Методом проточной цитометрии с использованием панели «Human Vascular Inflammation Panel 1» в сыворотке крови определяли следующий спектр воспалительных белков: миоглобин, кальпротектин, липокалин А, матриксная металлопероксидаза 2, остеопонтин, миелопероксидаза, сывороточный амилоид А, белок 4, связывающий инсулиноподобный фактор роста, молекула межклеточной адгезии 1, сосудистая молекула клеточной адгезии, матриксная металлопероксидаза 9, цистатин С. Статистический анализ проводился путем расчёта критерия Манна-Уитни с поправкой Бонферрони. Путем бинарной логистической регрессии создана модель, позволяющая диагностировать рак шейки матки.*

***Результаты исследования.*** *При межгрупповом сравнении спектра белков в сыворотке крови достоверных различий получено не было. Однако, используя метод бинарной логистической регрессии, было составлено уравнение для расчета диагностического коэффициента cervical cancer, который позволяет диагностировать рак шейки матки с точностью 82%, а по информативности не уступает цитологической диагностики. Разработанный коэффициент можно использовать для прогнозирования неблагоприятного исхода РШМ уже спустя 1 год от момента постановки диагноза.*

***Заключение.*** *Разработанный коэффициент позволяет с высокой точностью осуществлять диагностику рака шейки матки и может быть использован для прогнозирования РШМ.*

***Ключевые слова:*** *диагностика рака шейки матки, прогнозирование рака шейки матки, молекулярная биология опухоли, SAA, VCAM1, ICAM1.*

**Для цитирования:** Каюкова Е. В., Мудров В. А., Шолохов Л. Ф. Диагностическое и прогностическое значение некоторых воспалительных белков сыворотки крови у больных с предопухолевыми заболеваниями и раком шейки матки. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6 (3): 126–132. doi: 10.29413/ABS. 2021–6.3.13

Статья поступила: 21.05.2021
Статья принята: 29.06.2021
Статья опубликована: 13.08.2021

# DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF SOME INFLAMMATORY SERUM PROTEINS IN PATIENTS WITH PRECANCEROUS DISEASES AND CERVICAL CANCER

**Kayukova E.V.**[1],
**Mudrov V.A.**[1],
**Sholokhov L.F.**[2]

[1] Chita State Medical Academy,
39a Gorky St.
(Gor'kogo st., 39A, 672000, Chita,
Russian Federation)
[2] Scientific Centre for Family Health and
Human Reproduction Problems
(Timiryazeva St.,16, 664003, Irkutsk,
Russian Federation)

Corresponding author:
**Mudrov A. Viktor**,
e-mail: mudrov_viktor@mail.ru

## ABSTRACT

***Background:*** *The high social significance of cervical cancer, the shortcomings of the performed cervical screening is prerequisites for research in the field of mproving the diagnosis of this disease. We hypothesized that the systemic level of some inflammatory proteins could be used as a diagnostic criterion for cervical cancer.*

***The aim*** *of the study was to study the level of some vascular-inflammatory markers in the blood serum in patients with precancerous diseases and cervical cancer in order to improve their diagnosis and also to identify markers for predicting an unfavorable outcome in patients with cervical cancer.*

***Materials and methods.*** *A non-randomized prospective controlled study was carried out, the participants of which were patients with the diagnosis of cervical cancer (n = 49) and cervical intraepithelial neoplasia of the III degree (n = 13). The control group included 15 relatively healthy women. The following spectrum of inflammatory proteins was determined in blood serum by flow cytometry using the Human Vascular Inflammation Panel 1: myoglobin, calprotectin, lipocalin A, matrix metal peroxidase 2, osteopontin, myeloperoxidase, serum amyloid A, protein 4, which binds insulin-like growth factor cell-cell adhesion 1, vascular cell adhesion molecule, matrix metalloperoxidase 9, cystatin C. Statistical analysis was carried out by calculating the Mann-Whitney test with Bonferroni's correction. The model was created using binary logistic regression to diagnose cervical cancer.*

***Results.*** *In the intergroup comparison of the protein`s spectrum in the blood serum, no significant differences were obtained. However, using the binary logistic regression method, an equation was drawn up to calculate the diagnostic coefficient of cervical cancer, which allows diagnosing cervical cancer with an accuracy of 82%, and in terms of information content is not inferior to cytological diagnostics. The developed coefficient can be used to predict an unfavorable outcome of cervical cancer after 1 year from the moment of diagnosis.*

***Conclusion.*** *The developed diagnostic coefficient makes it possible to diagnose cervical cancer with high accuracy and can be used to predict cervical cancer*

***Key words:*** *diagnosis of cervical cancer, prognosis cervical cancer, tumor's molecular biology, SAA, VCAM1, ICAM1.*

**For citation:** Kayukova E.V., Mudrov V.A., Sholokhov L.F. Diagnostic and prognostic significance of some inflammatory serum proteins in patients with precancerous diseases and cervical cancer. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(3): 126-132. doi: 10.29413/ABS.2021-6.3.13

Received: 21.05.2021
Accepted: 29.06.2021
Published: 13.08.2021

## ОБОСНОВАНИЕ

Учитывая социальную значимость рака шейки матки (РШМ), высокую долю первичных запущенных стадий опухолевого процесса, большой удельный вес в структуре онкологической смертности женщин, дефекты проводимого скрининга, актуальными продолжают оставаться работы по выявлению молекулярных критериев диагностики РШМ [1-3]. Хроническое ВПЧ-индуцированное (вирус папилломы человека) воспаление является ведущим триггером развития РШМ. Одним из его механизмов развития является гиперэкспрессия провоспалительных белков и хемокинов [4, 5]. Основываясь на литературных и собственных данных [6, 7], мы предположили, что системный уровень некоторых воспалительных белков может быть использован в качестве критерия диагностики РШМ.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить уровень некоторых сосудисто-воспалительных маркеров в сыворотке крови у больных с предраковыми заболеваниями и раком шейки матки с целью улучшения диагностики этиз заболеваний, а также выявления маркеров прогнозирования неблагоприятного исхода у больных раком шейки матки.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для решения поставленной цели нами было проведено проспективное контролируемое исследование с мая 2018 г. по май 2021 г. Критерии включения больных в исследование: гистологически подтвержденное злокачественное или предопухолевое заболевание шейки матки (для РШМ использовалась классификация IARC, Всемирной организации здравоохранения, 4- е издание, 2014; градация цервикальной интраэпителиальной неоплазии тяжелой степени проводилась с учетом соответствующей гистологической классификации на основании степени тяжести цервикального поражения), первичный статус заболевания до проведения специализированного лечения, репродуктивный возраст, отсутствие воспалительных заболеваний репродуктивных органов и инфекций, передающихся половым путем, наличие оформленного согласия больной на участие в экспреиментальной работе (официальная форма утверждена Локальным этическим комитетом Читинской государственной медицинской академии (протокол №44 заседания от «9» ноября 2012 года)).

Критерии исключения: отсутствие согласия женщины на участие в исследовании, возраст старше 50 лет, воспалительные кофакторы репродуктивной системы, курение, тяжелое состояние больной.

На основании морфологического исследования биоптата шейки матки, выделены следующие исследуемые группы: I группа включала 13 пациенток с предраковым заболеванием шейки матки – цервикальная интраэпителиальная неоплазия III степени (средний возраст 36,0±3,2 лет); II группа – 49 первичных пациенток с плоскоклеточным РШМ I-IV стадии (средний возраст 39,0±3,8 лет, стадирование по FIGO, 2019); контрольная группа - 15 здоровых женщин (патология цервикального канала исключена на основании цитологического исследования по Папаниколау, средний возраст 37,0±3,2 лет).

Необходимо подчеркнуть, что чувствительность цитологической диагностики в исследуемых группах соствила 70,3%, специфичность 71%. Доля расхождений первичной цито- и морфологической диагностики составила 30% в I группе (из них все случаи были связаны с гиподиагностикой предопухолевого процесса), во II группе – 28,6% (из них все случаи были также определены как гиподиагностика).

Следует отметить, что все пациентки исследуемых групп, кроме группы контроля, имели позитивный ВПЧ статус, подтвержденный ПЦР диагностикой. Сыворотка крови была использована в качестве материала исследования.

На первом этапе проводился поиск потенциальных молекулярных диагностических маркеров РШМ среди белков воспаления. Методом проточной цитометрии FC500 (Beckman Coulter, США) с использованием панели «Human Vascular Inflammation Panel 1» (Canada, Канада) в сыворотке крови определяли следующий спектр воспалительных белков: миоглобин (MG), матриксная металлопероксидаза 2 (MMP-2), кальпротектин (CAL), липокалин А (LCN2), остеопонтин (OPN), сосудистая молекула клеточной адгезии (VCAM-1), сывороточный амилоид А (SAA), миелопероксидаза (MPO), белок 4, связывающий инсулиноподобный фактор роста (IGFBP-4), молекула межклеточной адгезии 1 (ICAM-1), цистатин С (CC), матриксная металлопероксидаза 9 (MMP-9) [6].

Статистический анализ. Учитывая ненормальное распределение признаков, установленное с помощью критерия Шапиро-Уилка, статистичексий анализ проводился методами непараметрической статистики путем сравнения рассчитанного и критического значений критерия Краскела-Уоллиса с определением критерия значимости р. Учитывая поправку Бонферрони, статистически значимыми считали различия при $p < 0,017$. Исследуемые параметры приведены в виде медианы, с указанием первого и третьего квартилей. Путем бинарной логистической регрессии создана модель, позволяющая диагностировать РШМ. Ее диагностическая информативность определена путем ROC-анализа. Анализ взаимосвязи выживаемости и значения разработанного диагностического коэффициента оценивали за счет применения метода Каплана-Мейера. Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ «IBM SPSS Statistics Version 25.0» (International Business Machines Corporation, license No. Z125-3301-14, США).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Межгрупповой анализ исследуемых параметров на первом этапе не выявил достоверных различий (табл. 1).

**ТАБЛИЦА 1**

**УРОВЕНЬ БЕЛКОВ СЫВОРОТКИ КРОВИ В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ, ME [Q1; Q3], ПГ/МЛ**

**TABLE 1**

**SERUM PROTEIN LEVEL IN THE STUDIED GROUPS, ME [Q1; Q3], PG/ML**

| Показатель, нг/мл | Группа контроля n=15 | I группа n=13 | II группа n=49 | Статистическая значимость, df=2 |
|---|---|---|---|---|
| Myoglobin | 285,81 [268,69; 382,39] | 272,86 [249,1; 390,13] | 259,43 [282,44; 368,64] | H=0,773 p=0,679 |
| Calprotectin | 3637,39 [2979,19; 5292,92] | 4014,34 [3844,40: 7520,35] | 3134,16 [3534,07; 4853,56] | H=0,620 p=0,734 |
| Lipocalin A | 1683,21 [1441,94; 2342,16] | 2085,6 [2594,19; 8098,27] | 1982,11 [2156,53; 3063,03] | H=1,735 p=0,420 |
| MMP-2 | 19,71 [17,38; 25,68] | 10,5 [12,4; 24,84] | 13,97 [15,21;19,74] | H=2,441 p=0,295 |
| Osteopontin | 16,88 [17,3; 29,91] | 25,7 [22,28; 43,43] | 16,9 [24,38; 36,97] | H=0,462 p=0,794 |
| Myeloperoxidase | 485,89 [446,20; 623,95] | 556,19 [555,42; 1034,20] | 498,49 [552,37; 722,56] | H=0,671 p=0,715 |
| Serum Amyloid A | 98,74 [116,87; 314,84] | 1107,58 [317,55; 1897,61] | 208,26 [234,57; 544,81] | H=1,455 p=0,483 |
| IGFBP-4 | 101,48 [90,19; 191,33] | 646,1 [126,78; 2696,00] | 92,51 [103,65; 140,4] | H=0,036 p=0,982 |
| ICAM-1 | 4,55 [8,11; 19,03] | 5,64 [5,16; 54,85] | 4,28 [6,62; 17,0] | H=0,434 p=0,805 |
| VCAM-1 | 108,31 [95,12; 196,2] | 78,04 [82,97; 107,65] | 73,07 [86,32; 124,69] | H=1,176 p=0,556 |
| MMP-9 | 253,87 [35,13; 332,17] | 257,25 [250,54; 324,89] | 300,05 [263,69; 336,40] | H=0,519 p=0,771 |
| Cystatin C | 57,58 [60,0; 94,83] | 52,57 [59,67; 92,12] | 66,96 [59,0; 74,93] | H=0,342 p=0,843 |

Используя метод бинарной логистической регрессии, было составлено уравнение вида:

$$CC = \frac{1}{1+e^{0,003+VCAM - 0,0001+SAA - 0,001 + ICAM - 2,302}},$$

где CC – вероятность наличия РШМ; 0,003 – константа (регрессионный коэффициент b0); 0,008, 0,0001, 0,001 и 2,302 – нестандартизованные коэффициенты b; SAA – уровень сывороточного амилоида А (нг/мл); ICAM1 – содержание молекулы межклеточной адгезии 1 (нг/мл); VCAM1 – значение сосудистой молекулы клеточной адгезии (нг/мл); e – основание натурального логарифма (e ~2,72). Значение коэффициента CC равное 0,68 и более свидетельствовало о наличии РШМ.

На основании анализа уравнения логистической регрессии определена значимость показателей в структуре диагностической модели (таблица 2).

**ТАБЛИЦА 2**

**ЗНАЧИМОСТЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В СТРУКТУРЕ ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ**

**TABLE 2**

**SIGNIFICANCE OF INDICATORS IN THE STRUCTURE OF THE DIAGNOSTIC MODEL**

| Модель | B | Среднеквадратичная ошибка | Вальд | Степень свободы | Значимость | Exp (B) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Константа | 2,302 | 0,65 | 12,56 | 1 | 0,0001 | 10,0 |
| SAA | 0,0001 | 0,0001 | 1,23 | 1 | 0,027 | 1,0 |
| ICAM1 | 0,001 | 0,001 | 12,51 | 1 | 0,0001 | 1,0 |
| VCAM1 | -0,003 | 0,003 | 1,01 | 1 | 0,031 | 1,0 |

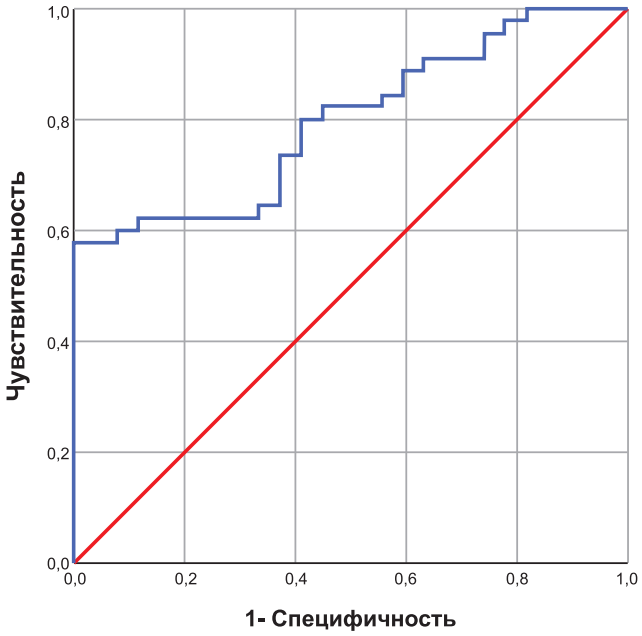



***РИС. 1.***
*Площадь под ROC-кривой для разработанной модели*

***FIG. 1.***
*Area under the ROC-curve for the developed model*

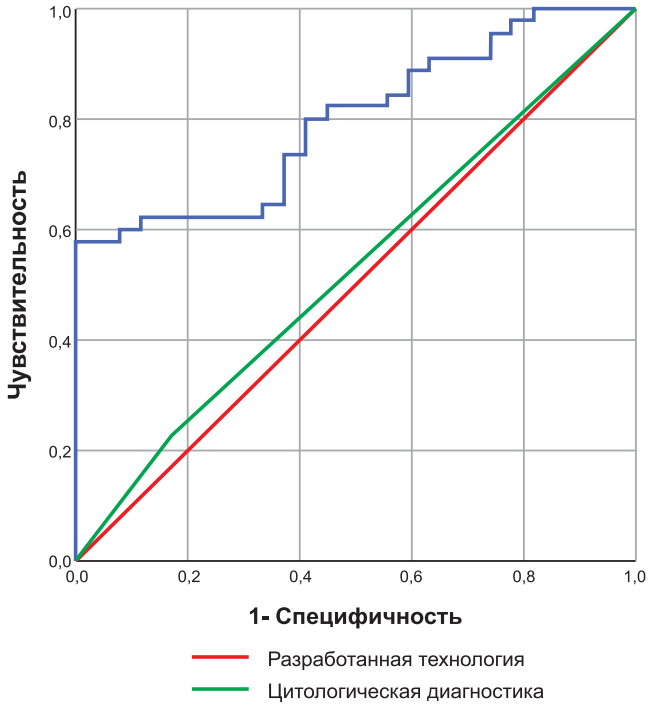



***РИС. 2.***
*Площадь под ROC-кривой для разработанной модели и цитологической диагностики*

***FIG. 2.***
*Area under the ROC-curve for the developed model and cytological diagnostics*

Диагностическая значимость разработанной модели: чувствительность – 0,58, специфичность – 1,0, точность – 0,82. Площадь под ROC-кривой составляет 0,80 (95% CI 0,70–0,90), p < 0,01. Стандартная ошибка – 0,04 (рис. 1).

Учитывая сложность проведения указанных математических расчетов, с целью применения указанной технологии в клинической практике создано приложение для Android в среде разработки Delphi (Delphi 10.3.3 Rio, Embarcadero Technologies, license No. 2UHK-Z9NG5B-DYPETV-3J8D, США), с помощью которого рассчитывается коэффициент СС.

Несмотря на гипотетически функциональную связь между уровнем исследуемых маркеров и фактом развития РШМ, полученная модель позволяет диагностировать 70,8% истинно положительных случаев (рис. 2).

Информативность разработанной технологии превышает таковую при традиционном цитологическом исследовании цервикального эпителия. Следует указать рассчитанную площадь под ROC-кривой для цитологического исследования, что составляет 0,53 (95% CI 0,39–0,66), p = 0,7, что не позволяет считать данный метод достаточно информативным для диагностики РШМ.

Далее мы попытались установить прогностическую значимость коэффициента СС: зависимость летального исхода от темпов прогрессирования заболевания, установленных в ходе диспансеризации. Объем и периодичность диспансеризация больных обеих групп определялись согласно приказу Министерства здравоохранения РФ от 15 ноября 2012 г. № 915н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «онкология», приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 04.06.2020 г. № 548н «Об утверждении порядка диспансерного наблюдения за взрослыми с онкологическими заболеваниями» [8, 9]. Длительность диспансерного наблюдения составила 36 мес. Прогрессирование РШМ устанавливалось комиссионно на врачебном онкологическом консилиуме путем анализа результатов комплекса лабораторных и инструментальных методов исследований. Длительность диспансеризации в обеих группах составила 36 мес. По истечению 3-летнего периода в каждой группе был рассчитан показатель 3-х летней общей выживаемости. Для больных I группы он составил 36 мес, II – 31,2 мес.

Методом Каплана-Мейера определена функция риска (рис. 3).

Исходя из анализа функции риска, следует сделать вывод, что разработанный коэффициент можно использовать для прогнозирования неблагоприятного исхода РШМ уже спустя 1 год от момента постановки диагноза.




***РИС. 3.***
*Функция риска разработанного коэффициента*

***FIG. 3.***
*The risk function of the developed coefficient*

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

SAA – один из белков острой фазы воспаления, может непосредственно синтезироваться опухолевыми клетками и участвовать в механизмах канцерогенеза путем регуляции активности транскрипционного ядерного фактора NFkB, влияния на экспрессию матриксных металлопротеиназ, регулируя активность провоспалительных хемокинов, антиапоптотических белков, стимулируя ангиогенез, способствуя миграции опухолевых клеток. Мы не выявили достоверных отличий по сывороточному уровню SAA среди исследуемых групп, что, вероятно, связано с гетерогенностью II группы, которая была представлена больными РШМ I–IV стадий. Однако, проведенные и опубликованные нами ранее исследования, а также данные литературы в зависимости от стадии опухолевого процесса и степени дифференцировки первичной опухоли, показали повышение сывороточного уровня SAA у больных с местнораспространенным РШМ, а также у больных с веррукозным и низкодифференцированным РШМ [6, 7]. Кроме этого, в литературе есть данные, подтверждающие неблагоприятную прогностическую значимость сывороточного уровня SAA для общей выживаемости при солидных опухолях, что подверждает полученные нами данные [10].

ICAM-1 и VCAM-1 участвуют в механизмах метастазирования рака путем влияния на механизмы адгезии опухолевых и лимфоидных клеток. Большинство авторов указывают на прямую корреляцию уровней ICAM-1 и VCAM-1 с плохим прогнозом рака [11, 12]. Однако, в литературе имеются объяснения полученных нами результатов, феноменом «эндотелиальной анергией» [13], а также возможностью метастазирования через иные механизмы интравазациии, опосредованные TMEM (Tumor MicroEnvironment of Metastasis –метастатическое микроокружение опухоли) и васкулогенной мимикрией опухолевых клеток [14].

Таким образом, становится понятным патофизиологическое обоснование созданной модели в рамках диагностики и прогнозирования РШМ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Прецизионная диагностика в онкологии невозможна без понимания молекулярных звеньев канцерогенеза. Учитывая результаты собственных исследований и литературные данные, мы подтвердили факт участия в цервикальном канцерогенезе SAA, ICAM1 и VCAM1. Информативность и неинвазивность разработанной модели обеспечивают преимущества ее использования в клинической практике.

**Конфликт интересов:**

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов

**Соблюдение этических стандартов:**

протокол №44 заседания локального этического комитета при ГБОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия от «9» ноября 2012 года подписан всеми членами комитета.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Белокриницкая Т.Е., Филиппов О.С., Фролова Н.И. Распространенность рака шейки матки в дальневосточном федеральном округе и пути решения проблемы ранней выявляемости заболевания. *Акушерство и гинекология*. 2020; (1): 63–68. doi: org/10.18565/aig. 2020.1

2. Bhatla N, Singhal S. Primary HPV screening for cervical cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2020; 65: 98–108. doi: 10.1016/j. bpobgyn. 2020.02.008

3. Siegel R, Naishadham D, Jemal Siegel A. Cancer statistics 2018. *CA Cancer J Clin*. 2018; 68 (1). 7–30. doi: 10.3322/caac. 21442

4. Murata M. Inflammation and cancer. *Environ Health Prev Med*. 2018; 23 (1). Available from: https://www. ncbi. nlm. nih. gov/pmc/articles/PMC6195709. [Date of access: 25 May, 2021]. doi: 10.1186/s12199-018-0740-1

5. Nahand J, Moghoofei M, Salmaninejad A, Bahmanpour Z, Karimzadeh M, Nasiri M Pathogenic role of exosomes and microRNAs in HPV-mediated inflammation and cervical cancer: A review. *Int J Cancer*. 2020; 146 (2): 305–320. doi.org/10.1002/ijc. 32688

6. Каюкова Е.В., Белокриницкая Т.Е., Шолохов Л.Ф., Терешков П.П. Оценка локального уровня воспалительных белков в цервикальной слизи в процессе развития рака шейки матки. *Забайкальский медицинский вестник*. 2020; 2: 42–48. Доступно на: http://zabmedvestnik. ru/arhiv-nomerov/nomer-2-za-2020-god/ocenka-lokalnogo-urovnja-vospalitelnyh-belkov-v-cervikalnoj-slizi-v-processe-razvitija-raka-shejki-matki. [Дата доступа: 28.05.21]

7. Ren Y, Wang H, Lu D, Xie X, Chen X, Peng J, et al. Expression of serum amyloid A in uterine cervical cancer. *Diagn Pathol*. 2014; (9): 16. doi.org/10.1186/1746-1596-9-16

8. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 15 ноября 2012 г. N 915н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «онкология». – *URL:* http://base. garant. ru/70317796/[дата доступа: 20.06.21]

9. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 04.06.2020 г. № 548н «Об утверждении порядка диспансерного наблюдения за взрослыми с онкологическими заболеваниями». – *URL:* http://base. garant. ru [дата доступа: 20.06.21]

10. Lin HY, Tan GQ, Liu Y, Lin SQ The prognostic value of serum amyloid A in solid tumors: a meta-analysis. *Cancer Cell Int.* 2019; 19: 62. doi.org/10.1186/s12935-019-0783-4

11. Zhang D, Bi J, Liang Q, Wang Sh, Zhang L, Han F VCAM1 Promotes Tumor Cell Invasion and Metastasis by Inducing EMT and Transendothelial Migration in Colorectal Cancer. *Front Oncol.* 2020; 10: 1066. doi.org/10.3389/fonc. 2020.01066

12. Wei H, Wang Z, Kuang Y, Wu Zh, Zhao Sh, Zhang Z Intercellular Adhesion Molecule-1 as Target for CAR-T-Cell Therapy of Triple-Negative Breast Cancer. *Front Immunol.* 2020; 11: 573823. doi.org/10.3389/fimmu. 2020.573823

13. Harjunpää H, Llort Asens M, Guenther C, Fagerholm SC Cell Adhesion Molecules and Their Roles and Regulation in the Immune and Tumor Microenvironment. *Front Immunol.* 2019; 10: 1078. doi.org/10.3389/fimmu.2019.01078

14. Завьялова М.В., Денисов Е.В., Таширева ЛА, Савельева О.Е. Кайгородова Е.В., Крахмаль Н.В. и др. Интравазация опухолевых клеток – важнейшее звено метастазирования. *Биохимия*. 2019; 84 (7): 972–984. doi: 10.1134/S0320972519070078

## REFERENCES

1. Belokrinitskaya TE, Filippov OS, Frolova NI. Prevalence of cervical cancer in the far eastern federal district and ways to improve early detection of the disease. *Obstetrics and gynecology.* 2020; 1: 63–68. doi.org/10.18565/aig. 2020.1. (In Russian)

2. Bhatla N, Singhal S. Primary HPV screening for cervical cancer. Best *Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2020; 65: 98–108. doi: 10.1016/j. bpobgyn. 2020.02.008

3. Siegel R, Naishadham D, Jemal Siegel. A Cancer statistics 2018. *CA Cancer J Clin.* 2018; 68 (1): 7–30. doi: 10.3322/caac. 21442

4. Murata M Inflammation and cancer. *Environ Health Prev Med.* 2018; 23. Available from: https://www. ncbi. nlm. nih. gov/pmc/articles/PMC6195709. [date of access: 25 May, 2021]. doi: 10.1186/s12199-018-0740-1

5. Nahand J, Moghoofei M, Salmaninejad A, Bahmanpour Z, Karimzadeh M, Nasiri M, et al. Pathogenic role of exosomes and microRNAs in HPV-mediated inflammation and cervical cancer: A review. *Int J Cancer.* 2020; 146 (2): 305–320. doi.org/10.1002/ijc. 32688

6. Kayukova EV, Belokrinitskaya TE, Sholokhov LF, Tereshkov PP. Study the local level of inflammatory proteins in cervical cancerogenesis. *Zabajkal'skij medicinskij vestnik.* 2020; 2: 42–48 Available at: http://zabmedvestnik. ru/arhiv-nomerov/nomer-2-za-2020-god/ocenka-lokalnogo-urovnja-vospalitelnyh-belkov-v-cervikalnoj-slizi-v-processe-razvitija-raka-shejki-matki [date of access: 28.05.21] (In Russian)

7. Ren Y, Wang H, Lu D, Xie X, Chen X, Peng J et al. Expression of serum amyloid A in uterine cervical cancer. *Diagn Pathol.* 2014; (9): 16. doi.org/10.1186/1746-1596-9-16

8. The Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of November 15, 2012 N 915n «On approval of the Procedure for providing medical care to the population in the» oncology «profile. – *URL:* http://base. garant. ru/70317796/ [date of access 06.20.21]

9. The Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated 04.06.2020 No. 548n «On approval of the procedure for dispensary observation of adults with cancer.» – *URL:* http://base. garant. ru [date of access 20.06.21]

10. Lin HY, Tan GQ, Liu Y, Lin SQ. The prognostic value of serum amyloid A in solid tumors: a meta-analysis. *Cancer Cell Int.* 2019; 19:62. doi.org/10.1186/s12935-019-0783-4

11. Zhang D, Bi J, Liang Q, Wang Sh, Zhang L, Han F, et al. VCAM1 Promotes Tumor Cell Invasion and Metastasis by Inducing EMT and Transendothelial Migration in Colorectal Cancer. *Front Oncol.* 2020; 10. doi.org/10.3389/fonc. 2020.01066

12. Wei H, Wang Z, Kuang Y, Wu Zh, Zhao Sh, Zhang Z. Intercellular Adhesion Molecule-1 as Target for CAR-T-Cell Therapy of Triple-Negative Breast Cancer. *Front Immunol.* 2020; 11: 573823. doi.org/10.3389/fimmu. 2020.573823

13. Harjunpää H, Llort Asens M, Guenther C, Fagerholm SC. Cell Adhesion Molecules and Their Roles and Regulation in the Immune and Tumor Microenvironment. *Front Immunol.* 2019; 10: 1078. doi.org/10.3389/fimmu. 2019.01078

14. Zavyalova MV, Denisov V, Tashireva LA, Savelieva OE, Kaigorodova EV, Krakhmal NV, y et al. Intravasation as a key step in cancer metastasis. *Biochemistry.* 2019; 84 (7): 972–984. (In Russian)

**Сведения об авторах**

***Каюкова Елена Владимировна*** – заведующая кафедрой онкологии, кандидат медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 672090, Россия, г. Чита, ул. Горького, д. 39а; e-mail: elena_pochta22@mail.ru. https://orcid.org/0000-0003-3588-6545

***Мудров Виктор Андреевич*** – доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного и стоматологического факультетов, кандидат медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 672090, Россия, г. Чита, ул. Горького, д. 39а; e-mail: mudrov_viktor@mail.ru. http://orcid.org/0000-0002-5961-5400

***Шолохов Леонид Федорович*** – заведующий лабораторией физиологии и патологии эндокринной системы, доктор медицинских наук, профессор ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; 664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева 16, Россия; e-mail: lfshol@mail.ru. http://orcid.org/0000-0003-3588-6545

**Information about the authors**

***Elena V. Kayukova*** – Head of the Department of Oncology, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Chita State Medical Academy, 39a Gorky St. (39A Gor'kogo st., Chita, 672000); e-mail: elena_pochta22@mail.ru. https://orcid.org/0000-0003-3588-6545

***Viktor A. Mudrov***– Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Faculty of Medicine and Dentistry, Candidate of Medical Sciences, Chita State Medical Academy, 39a Gorky St. (39A Gor'kogo st., Chita, 672000); e-mail: mudrov_viktor@mail.ru. http://orcid.org/0000-0002-5961-5400

***Leonid F. Sholokhov***– Head of the Laboratory of Physiology and Pathology of the Endocrine System, Doctor of Medical Sciences, Professor, – Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (16 Timiryazeva St., Irkutsk, 664003); e-mail: lfshol@mail.ru. http://orcid.org/0000-0003-3588-6545

**Вклад авторов:**

Каюкова Е. В. – дизайн исследования, выполнение экспериментальной работы

Мудров В. А. – статистический анализ данных, моделирование, программирование

Шолохов Л. Ф. – анализ публикаций по теме исследования

# ОФТАЛЬМОЛОГИЯ
# OPHTHALMOLOGY

## УРОВЕНЬ МЕЛАТОНИНА КАК ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИИ

**Ходжаев Н.С.**[1],
**Чупров А.Д.** [2],
**Ким С.М.**[2],
**Маршинская О.В.**[3,4],
**Казакова Т.В.**[3,4]

[1] ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России (127486, г. Москва, Бескудниковский б-р, 59А, Россия)
[2] Оренбургский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России (460047, г. Оренбург, ул. Салмышская, 17, Россия)
[3] ФГБНУ «Федеральный научный центр биологических систем и агротехнологий Российской академии наук» (460000, г. Оренбург, ул. 9 Января, 29, Россия)
[4] ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный университет», Институт биоэлементологии (460018, г. Оренбург, проспект Победы, 13, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
**Ким Светлана Михайловна,**
e-mail: nauka@mail.ofmntk.ru

### РЕЗЮМЕ

***Обоснование.*** *Существующая тенденция к росту заболеваемости возрастной макулярной дегенерации (ВМД) у населения, в том числе у работоспособной части, с возможной потерей профессиональной деятельности, свидетельствует о необходимости раннего доклинического выявления групп риска, своевременной профилактики и лечения. В профилактике и лечении ВМД активно обсуждается перспектива применения мелатонина.*

***Цель исследования:*** *провести анализ уровней мелатонина в сыворотке крови и слезной жидкости у пациентов с ВМД и изучить их корреляцию с факторами риска.*

***Материалы и методы.*** *В ходе исследования было сформировано две группы: основная – пациенты с неэкссудативной формой ВМД и сенильной катарактой (n = 40) и референтная – условно здоровые пациенты без ВМД и катаракты (n = 20). У пациентов обеих групп проводилось анкетирование для выявления факторов риска ВМД. Содержание мелатонина в сыворотке крови и слезной жидкости определяли с помощью иммуноферментного анализа с использованием тест-системы Melatonin ELISA Kit (США).*

***Результаты.*** *В ходе проведенного исследования было установлено, что концентрация мелатонина в сыворотке крови и слезной жидкости у пациентов с ВМД была достоверно ниже, по сравнению с пациентами референтной группы (p<0,05). Содержание мелатонина в сыворотке крови и слезной жидкости зависит от следующих факторов: возраст, индекс массы тела (ИМТ), артериальная гипертония, цвет глаз, бессонница и работа в ночные смены. Возможно, локальное определение мелатонина в слезной жидкости может быть биомаркером при определении офтальмологических патологических состояний.*

***Заключение.*** *Полученные результаты могут быть использованы в качестве рекомендаций для уточнения индивидуальных схем применения мелатонина, особенно при лечении пациентов с ВМД.*

***Ключевые слова:*** *возрастная макулярная дегенерация, мелатонин, факторы риска, сыворотка крови, слезная жидкость.*

**Для цитирования:** Ходжаев Н.С., Чупров А.Д., Ким С.М., Маршинская О.В., Казакова Т.В. Уровень мелатонина как фактор риска развития возрастной макулярной дегенерации. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6 (3): 133–141. doi: 10.29413/ABS.2021–6.3.14

Статья поступила: 15.03.2021
Статья принята: 14.05.2021
Статья опубликована: 13.08.2021

# MELATONIN LEVEL AS A RISK FACTOR FOR AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION

**Khodzhaev N.S.**[1],
**Chuprov A.D.**[2],
**Kim S.M.**[2],
**Marshinskaya O.V.**[3,4],
**Kazakova T.V.**[3,4]

[1] The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution (Beskudnikovskiy b-r 59A, 127486, Moscow, Russian Federation)
[2] Orenburg branch of The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution (Salmyshskaya str. 17, 460047, Orenburg, Russian Federation)
[3] FGBNU «Federal Research Centre of Biological Systems and Agrotechnologies of the Russian Academy of Sciences» (9 Yanvarya str. 29, 460000, Orenburg, Russian Federation)
[4] FGBOU VO «Orenburg state university», Institute of Bioelementology (Avenue Pobedy 13, 460018, Orenburg, Russian Federation)

## ABSTRACT

***Background.*** *The current trend towards an increase in age-related macular degeneration (AMD) incidence rate in the population, including the working-age population, with a possible loss of professional activity, indicates the need for early preclinical identification of risk groups, timely prevention and treatment. In the prevention and treatment of AMD, the prospect of using melatonin is being actively discussed.*

***Aim:*** *to analyze serum and tear fluid levels of melatonin in patients with AMD and study their correlation with risk factors.*

***Materials and methods****. In the course of the study, two groups were formed: the main group - patients with non-exudative AMD and senile cataract (n = 40) and the reference group - conditionally healthy patients without AMD and cataract (n = 20). Patients of both groups were surveyed to identify risk factors for AMD. The content of melatonin in blood serum and lacrimal fluid was determined by enzyme-linked immunosorbent assay using the Melatonin ELISA Kit (USA).*

***Results.*** *In the course of the study, it was found that the concentration of melatonin in blood serum and tear fluid in patients with AMD was significantly lower than in patients of the reference group (p <0.05). Serum and tear fluid melatonin levels depend on the following factors: age, body mass index (BMI), arterial hypertension, eye color, insomnia, and night work. It is possible that the local determination of melatonin in the lacrimal fluid can be a biomarker in the determination of ophthalmic pathological conditions.*

***Conclusion.*** *The obtained results can be used as recommendations for clarifying individual regimens for the use of melatonin, especially in the treatment of patients with AMD.*

***Key words:*** *age-related macular degeneration, melatonin, risk factors, blood serum, lacrimal fluid.*

**For citation:** Khodzhaev N.S., Chuprov A.D., Kim S.M., Marshinskaya O.V., Kazakova T.V. Melatonin level as a risk factor for age-related macular degeneration. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(3): 133-141. doi: 10.29413/ABS.2021-6.3.14

Corresponding author:
**Svetlana M. Kim,**
e-mail: nauka@mail.ofmntk.ru

Received: 15.03.2021
Accepted: 14.05.2021
Published: 13.08.2021

## ВВЕДЕНИЕ

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) – это хроническое заболевание, вызывающее изменение в макулярной области сетчатки и приводящее к потере центрального зрения у пациентов пожилого и старческого возраста. В качестве основной причины необратимой потери зрения во всем мире ВМД составляет 8,7% [1]. Этиопатогенез ВМД до конца неясен, существует ряд теорий, связанных с окислительным стрессом, возрастными изменениями, воспалительными процессами и т. д. [2–4]. По этой причине в профилактике и лечении ВМД активно обсуждается перспектива применения мелатонина. Мелатонин является нейрогормоном, который секретируется главным образом шишковидной железой, однако его синтез обнаружен почти во всех органах, включая различные структуры глаза (сетчатка, хрусталик, цилиарное тело) [5, 6]. Мелатонин выполняет множество физиологических функций, таких как регулировка биологических ритмов, ингибирование апоптоза, антиоксидантная защита, противовоспалительное и антистрессорное действие, иммунорегуляция [7–12]. Ряд исследований показывают, что мелатонин играет значительную роль в поддержании функции сетчатки [13]. Он способен регулировать количество света, достигающего фоторецепторов и защищать клетки пигментного эпителия сетчатки от окислительного повреждения [14, 15]. Максимальный уровень мелатонина наблюдается у новорожденных, с возрастом его количество уменьшается, и наименьшие значения фиксируются у пожилых людей [16]. В связи с этим предполагают, что такое физиологическое снижение мелатонина у пожилых людей является причиной функционального повреждения сетчатки, которое в конечном итоге провоцирует развитие ВМД [17]. В настоящее время рядом исследователей показано, что уровень 6-сульфатоксимелатонина (основной метаболит мелатонина) в моче у больных ВМД ниже, чем у здоровых людей [18]. Было установлено, что прием 3 мг мелатонина в течение 3 месяцев у пациентов с ВМД снижал прогрессирование данного заболевания [19]. Таким образом, мелатонин может представлять мощный инструмент для противодействия возрастным болезням глаз.

Существующая тенденция к росту заболеваемости ВМД у населения, в том числе у работоспособной части, с возможной потерей профессиональной деятельности свидетельствует о необходимости раннего доклинического выявления групп риска, своевременной профилактики и лечения.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести анализ уровней мелатонина в сыворотке крови и слезной жидкости у пациентов с ВМД и изучить их корреляцию с факторами риска, что обеспечит теоретическую основу для дальнейшего терапевтического применения мелатонина.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Набор клинического материала проводился в Оренбургском филиале ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С. Н. Федорова» Минздрава России. После разъяснения условий участия в исследовании все пациенты давали письменное информированное согласие.

**ТАБЛИЦА 1**

**СКРИНИНГОВЫЙ ОПРОСНИК, ИСПОЛЬЗУЕМЫЙ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ ФАКТОРОВ РИСКА ВМД**

**TABLE 1**

**SCREENING QUESTIONNAIRE USED TO IDENTIFY RISK FACTORS FOR AMD**

| Изучаемый параметр | Балл |
|---|---|
| *Возраст* | |
| <65 лет | 0 |
| 65–74 лет | 1 |
| *Наследственность* | |
| нет | 0 |
| да | 1 |
| *Курение* | |
| нет | 0 |
| да | 1 |
| *Алкоголь* | |
| нет | 0 |
| да | 1 |
| *Индекс массы тела* | |
| 18,5–25 (норма) | 0 |
| 25–30 (избыточная масса тела) | 1 |
| >30 (ожирение) | 2 |
| *Артериальная гипертония* | |
| нет | 0 |
| да | 1 |
| *Цвет глаз* | |
| темные | 0 |
| светлые | 1 |
| *Цвет волос* | |
| темные | 0 |
| светлые | 1 |
| *Сон* | |
| отсутствие бессонницы | 0 |
| тревожный сон | 1 |
| выраженная бессонница | 2 |
| *Работа в ночные смены* | |
| нет | 0 |
| да | 1 |
| *Уровень мелатонина в крови* | |
| >0,031 нг/мл | 0 |
| <0,031 нг/мл | 1 |
| *Уровень мелатонина в слезе* | |
| >0,166 нг/мл | 0 |
| <0,166 нг/мл | 1 |

Обследовано 60 пациентов (60 глаз), из них 58% – женщины, 42% – мужчины, средний возраст составлял 67 лет. В ходе исследования было сформировано две группы: основная – пациенты с неэкссудативной формой ВМД и сенильной катарактой (n = 40) и референтная – условно здоровые пациенты без ВМД и катаракты (n = 20).

У пациентов обеих групп проводилось анкетирование для выявления факторов риска ВМД.

Многие вопросы составления офтальмологических опросников до сих пор остаются нерешенными [20]. Учитывая важную роль мелатонина в офтальмологии, в используемый в исследовании опросник помимо базовых параметров (возраст, наследственность, вредные привычки, ИМТ, наличие артериальной гипертонии, цвет глаз и волос) были добавлены вопросы, связанные с наличием бессонницы и работой в ночные смены в течение жизни, а также концентрацией мелатонина в слезе и сыворотке крови (таблица 1).

Максимально корригированная острота зрения пациентов основной группы составляла 0,36±0,04. При биомикроскопии переднего отрезка диагностировалась сенильная ядерная катаракта, при биомикроскопии заднего отрезка с асферическими линзами 60 и 90 D клиническая картина глазного дна соответствовала неэкссудативной форме по классификации AREDS начальная и промежуточная стадии ВМД – AREDS 2–3. Максимально корригированная острота зрения пациентов референтной группы составляла 0,86±0,08, диагностировался факосклероз и наличие диспигментации в макулярной зоне, характерные для возрастной макулопатии AREDS 1.

Критерии исключения из исследования: офтальмологическая патология (глаукома, воспалительные заболевания глаз, травмы, сосудистые нарушения в анамнезе), сопутствующая соматическая патология (сахарный диабет, аллергические реакции, аутоиммунные заболевания, эпилепсия, лейкоз, лимфома, хроническая почечная недостаточность), прием препаратов, обладающих угнетающим действием на ЦНС, бета-адреноблокаторов, ингибиторов моноаминоксидазы, глюкокортикостероидов и циклоспорина.

Содержание мелатонина в сыворотке крови и слезной жидкости определяли с помощью иммуноферментного анализа с использованием тест системы Melatonin ELISA Kit (США). Забор проб проводился по стандартной методике в период с 22.00 по 23.00 (время максимальной концентрации мелатонина в организме).

Обработку полученных данных проводили при помощи стандартных статистических критериев, с использованием офисного программного комплекса «Microsoft Office» и применением программы «Excel» («Microsoft», США) и обработкой данных в «Statistica 10.0» («Stat Soft Inc.», США). Проверка нормальности данных проводилась только по количественным показателям с использованием критерия Шапиро-Уилка; для показателей, значения которых были определены в балльных шкалах проверка не проводилась, ввиду априорной ненормальности балльных характеристик. Для определения взаимосвязи между показателями был применен коэффициент корреляции τ Кендалла, сравнение средних значений проводилось непараметрическим критерием Манна-Уитни. Полученные данные представлены в виде медианы (Me) и 25–75-го квартилей ($Q_{25}$-$Q_{75}$).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

По результатам проведенного анкетирования был установлен риск развития ВМД в референтной и опытной группах (таблица 2).

Из представленной таблицы видно, что пациенты референтной группы имеют средний балл 3,1, что соответствует низкому риску развития ВМД. В основной группе средний бал составлял 8,7, что соответствует высокому риску. Полученные баллы подтверждают анамнез пациентов обеих групп.

В ходе исследования было определено содержание мелатонина в сыворотке крови и слезной жидкости у пациентов основной и референтной групп (таблица 3).

Как видно из данных таблицы 1 уровень мелатонина, как в сыворотке крови, так и в слезной жидкости пациентов основной группы был достоверно ниже, чем в референтной группе на 31% и 54%, соответственно. В связи с этим, далее были определены показатели, имеющие наибольшее влияние на уровень мелатонина в основной группе (таблица 4). Из всех исследуемых факторов наиболее высокие коэффициенты (r – 0,3–0,7)

**ТАБЛИЦА 2**
**РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ ПО ГРУППАМ РИСКА**

**TABLE 2**
**DISTRIBUTION OF PATIENTS BY RISK GROUPS**

| Изучаемый параметр | Референтная группа (низкий риск) | Основная группа (высокий риск) |
|---|---|---|
| Количество баллов | 0–4 | 5–12 |
| Среднее количество баллов в группе | 3,1 | 8,7 |
| Количество пациентов | 20 | 40 |
| Средний возраст | 60,5 | 67,3 |
| Соотношение муж/жен, % | 35/65 | 42/58 |

**ТАБЛИЦА 3**

**СОДЕРЖАНИЕ МЕЛАТОНИНА (МТ) В СЫВОРОТКЕ КРОВИ И СЛЕЗНОЙ ЖИДКОСТИ У ПАЦИЕНТОВ ОСНОВНОЙ И РЕФЕРЕНТНОЙ ГРУПП, МЕ ($Q_{25}$ – $Q_{75}$)**

**TABLE 3**

**THE CONTENT OF MELATONIN (MT) IN BLOOD SERUM AND LACRIMAL FLUID IN PATIENTS OF THE MAIN AND REFERENCE GROUPS, ME ($Q_{25}$ – $Q_{75}$)**

| Группа | МТ в сыворотке крови (нг/мл) | МТ в слезной жидкости (нг/мл) |
|---|---|---|
| Основная группа | 0,086 (0,017–0,139) * | 0,137 (0,099–0,208) * |
| Референтная группа | 0,125 (0,031–0,161) | 0,301 (0,166–0,477) |

Примечание: * – p<0,05 – при сравнении основной группы с референтной группой

были установлены для возраста, индекса массы тела, артериальной гипертонии, наличия бессонницы и ночных смен. Все выделенные показатели имели достоверность на уровне 0,05.

Основываясь на результатах корреляционного анализа, были выявлены вариации уровня мелатонина в сыворотке крови и слезной жидкости в зависимости от определенных факторов риска развития ВМД (рисунок 1). Было установлено, что пациенты основной группы в возрастном интервале от 65–74 лет, с индексом массы тела >30 (ожирение), артериальной гипертонией, светлым цветом глаз, наличием бессонницы и ночных смен имели более низкие значения мелатонина в сыворотке крови на 19%, 34%, 58%, 46%, 68%, 17%, соответственно, по сравнению с пациентами в возрасте младше 65 лет, с индексом массы тела 18,5–25 (норма), без артериальной гипертонии, с темным цветом глаз, тревожным сном и отсутствием ночных смен. Аналогичная тенденция наблюдалась при изучении уровня мелатонина в слезной жидкости, отмечалось снижение на 39%, 70%, 76%, 61%, 72% и 39%, соответственно.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе проведенного исследования было установлено, что концентрация мелатонина в сыворотке крови и слезной жидкости у пациентов с ВМД была достоверно ниже, по сравнению с пациентами референтной группы. Полученные данные подтверждают уже имеющиеся исследования о том, что уровень сывороточного мелатонина снижается у пациентов с ВМД [17], а также показывают, что аналогичная тенденция

**ТАБЛИЦА 4**

**КОЭФФИЦИЕНТЫ КОРРЕЛЯЦИИ ТАУ-КЕНДАЛЛА ФАКТОРОВ РИСКА ВМД И УРОВНЯ МЕЛАТОНИНА (МТ)**

**TABLE 4**

**KENDALL'S TAU CORRELATION COEFFICIENTS OF RISK FACTORS FOR AMD AND MELATONIN (MT) LEVELS**

| Показатели | Основная группа | |
|---|---|---|
| | МТ в сыворотке крови | МТ в слезной жидкости |
| **Возраст** | **–0,47** | **–0,516** |
| Наследственность | 0,055 | –0,041 |
| Курение | –0,129 | –0,2 |
| Алкоголь | –0,135 | –0,349 |
| **ИМТ** | **–0,467** | **–0,44** |
| **АГ** | **–0,464** | **–0,454** |
| **Цвет глаз** | **0,543** | **0,412** |
| Цвет волос | 0,113 | 0,285 |
| **Бессонница** | **–0,876** | **–0,504** |
| **Ночные смены** | **–0,446** | **–0,528** |

Примечание: жирным выделены факторы риска с наиболее высоким коэффициентом корреляции (r – 0,3–0,7)

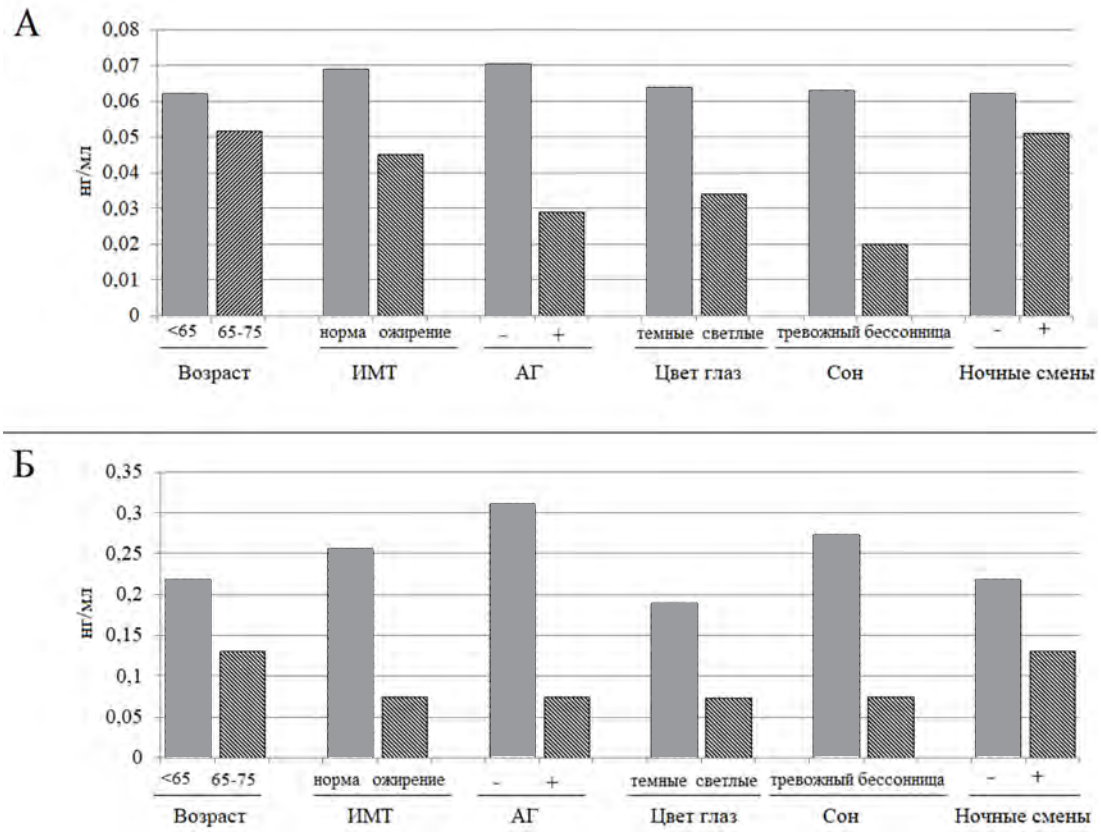



***РИС. 1***

*Содержание мелатонина в сыворотке крови (А) и слезной жидкости (Б) пациентов с ВМД в зависимости от факторов риска*

*Примечание: ИМТ – индекс массы тела, АГ – артериальная гипертония*

***FIG. 1***

*The content of melatonin in blood serum (A) and lacrimal fluid (B) in patients with AMD depending on risk factors*

*Note: «ИМТ» – body mass index, «АГ» – arterial hypertension*

наблюдается и с концентрацией мелатонина в слезной жидкости. Учитывая многочисленные эффекты мелатонина, предполагается, что он может участвовать в регуляции секреции слезы, а также в борьбе с активными формами кислорода, таким образом, защищая глазную поверхность [21]. В связи с этим, возможно, локальное определение мелатонина в слезной жидкости может быть биомаркером при определении офтальмологических патологических состояний.

При связи факторов риска и концентрации мелатонина в группе пациентов с ВМД было установлено, что содержание мелатонина в сыворотке крови и слезной жидкости в наибольшей степени зависит от следующих факторов: возраст, индекс массы тела, артериальная гипертония, цвет глаз, сон и ночные смены.

Понимание патологии ВМД связанно с возрастным окислительным повреждением пигментного эпителия сетчатки и нарушением фагоцитоза наружных сегментов фоторецепторов. Известно, что фагоцитоз наружных сегментов синхронизируется циркадными ритмами. В недавних исследованиях было показано, что старение связано с изменениями циркадной ритмичности выработки мелатонина, который может быть основным фактором, способствующим нарушению фагоцитоза наружных сегментов фоторецепторов, а также повышению уровня активных форм кислорода, что в результате приводит к дегенеративным изменениям в сетчатке [22, 23]. В большинстве случаев ВМД диагностируется у лиц старше 50 лет на основании характерных результатов исследования сетчатки [24]. Раннее выявление и лечение имеют решающее значение для повышения вероятности сохранения зрения. В данном исследовании было показано, что содержание мелатонина в сыворотке крови и слезе было намного ниже у пациентов с ВМД в возрасте 65–74 лет, что соответствует возрастному периоду наиболее высокой заболеваемости ВМД.

Индекс массы тела представляет все больший интерес для офтальмологов. Была доказана связь между высоким индексом массы тела и рядом заболеваний глаз, включая ВМД и глаукому [25]. Это связанно с тем, что увеличение массы тела может вызвать ряд изменений, таких как, повышенный уровень окислительного стресса, более высокий риск воспалительных процессов и дисбаланс липидов крови, которые участвует в патогенетических механизмах ВМД [26, 27]. В не-

скольких исследованиях было отмечено, что избыток жира в организме может влиять на процессы переноса и отложения каротиноидов из крови в макулу, что в конечном итоге приводит к снижению уровня макулярного пигмента [28]. Избыточный вес и ожирение являются значимыми факторами риска артериальной гипертонии. Обсуждается патогенетическая роль избыточной массы тела и артериальной гипертонии и при ВМД в связи с изменениями сосудистой оболочки и хориокапилляров у пациентов с этими факторами риска [29]. Установлено, что гипертония ассоциируется со снижением хориоидального кровотока, что, в свою очередь, связано с развитием ВМД [30]. Ряд исследований выявили значительные ассоциации между ВМД и показателями артериального давления [30, 31]. В ходе проведенного исследования было показано, что содержание мелатонина в сыворотке крови и слезе снижалось у пациентов с ВМД при наличии ожирения (ИМТ>30) и артериальной гипертонии, относительно пациентов с ВМД без ожирения и гипертонии.

Среди факторов риска развития ВМД также имеет значение цвет радужной оболочки. ВМД чаще встречается среди людей со светлыми глазами, чем с темными [32]. Предполагают, что изменение подавления синтеза мелатонина светом связано с пигментацией глаз [33]. Процент подавления синтеза мелатонина у светлоглазых значительно больше, чем у темноглазых людей [33]. Данное заключение подтверждает проведенное исследование, так как у светлоглазых пациентов с ВМД фиксировались значительно меньшие концентрации мелатонина в сыворотке крови и слезной жидкости, чем у темноглазых пациентов с ВМД.

Мелатонин является веществом, основной функцией которого является контроль цикла сон-бодрствование. Однако знания о связи между нарушением сна и ВМД ограничены [34]. Определение бессонницы варьирует в разных исследованиях, однако пожилые люди с возрастом испытывают все большие трудности в засыпании и продолжительности сна. Частота симптомов бессонницы достигает 50% у взрослых в возрасте 65 лет и старше [34]. Значимые взаимосвязи между длительностью сна и прогрессированием ВМД были обнаружены в нескольких исследованиях [34]. В проведенном исследовании было показано, что содержание мелатонина в сыворотке крови и слезе снижалось у пациентов с ВМД при наличии бессонницы и работы в ночные смены.

Таким образом, можно предположить, что возрастное снижение мелатонина в сыворотке крови и слезной жидкости является важным фактором дисфункции сетчатки, который в совокупности с такими факторами, как избыточная масса тела, артериальная гипертония, светлый цвет глаз, наличие бессонницы и ночных смен может быть основной причиной развития ВМД. Выявленные факторы риска позволят скорректировать образ жизни пациентов, чтобы снизить риск развития или прогрессирования ВМД.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. В ходе проведенного исследования было установлено, что концентрация мелатонина в сыворотке крови и слезной жидкости у пациентов с ВМД была достоверно ниже, по сравнению с пациентами референтной группы.

2. Содержание мелатонина в сыворотке крови и слезной жидкости зависит от следующих факторов: возраст, ИМТ, артериальная гипертония, цвет глаз, бессонница и работа в ночные смены. При этом наибольшее влияние данные факторы риска оказали на содержание мелатонина в слезной жидкости.

3. Возможно, локальное определение мелатонина в слезной жидкости может быть биомаркером при определении офтальмологических патологических состояний.

Полученные результаты могут быть использованы в качестве рекомендаций для уточнения индивидуальных схем применения мелатонина, особенно при лечении пациентов с ВМД.

**Конфликт интересов.** Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Prevention of Blindness and Visual Impairment: Priority Eye Diseases. Geneva: World Health Organization; 2004. *Available from:* http://www. who. int/blindness/causes/priority/en. [Accessed 8th December 2020]

2. Lu L, Hackett SF, Mincey A, Lai H, Campochiaro PA. Effects of Different Types of Oxidative Stress in RPE Cells. *J Cell Physiol.* 2006; 206 (1): 119–125. doi: 10.1002/jcp. 20439

3. Coleman HR, Chan CC, Ferris III FL, Chew EY. Age-related macular degeneration. *Lancet.* 2008; 372 (9652): 1835–1845. doi: 10.1016/S0140–6736 (08) 61759–6

4. Roubeix C, Sahel JA, Guillonneau X, Delarasse S, Sennlaub F. On the inflammatory origins of AMD. *Med Sci (Paris).* 2020; 36 (10): 886–892. doi: org/10.1051/medsci/2020159

5. Alkozi HA, Wang X, Perez de Lara MJ, Pintor J. Presence of melanopsin in human crystalline lens epithelial cells and its role in melatonin synthesis. *Exp Eye Res.* 2017; 154:168–176. doi: 10.1016/j. exer. 2016.11.019

6. Crooke A, Huete-Toral F, Martínez-Águila A, Colligris B, Pintor J. Ocular disorders and the utility of animal models in the discovery of melatoninergic drugs with therapeutic potential. *Expert Opin Drug Discov.* 2012; 7 (10): 989–1001. doi: 10.1517/17460441.2012.714769

7. Gaspar do Amaral F, Cipolla-Neto J. A brief review about melatonin, a pineal hormone. Arch. Endocrinol. *Metab.* 2018. 62 (4): 472–479. doi: 10.20945/2359–3997000000066

8. Fernández A, Ordóñez R, Reiter RJ, González-Gallego J, Mauriz JL. Melatonin and endoplasmic reticulum stress: relation to autophagy and apoptosis. *J Pineal Res.* 2015; 59 (3): 292–307. doi: 10.1111/jpi. 12264

9. Reiter RJ, Rosales-Corral S, Tan DX, Jou MJ, Galano A, Xu B. Melatonin as a mitochondria-targeted antioxidant: one of evolution's best ideas. *Cell Mol Life Sci.* 2017;74 (21): 3863–3881. doi: 10.1007/s00018-017-2609-7

10. Carrascal L, Nunez-Abades P, Ayala A, Cano M. Role of Melatonin in the Inflammatory Process and its Therapeutic

Potential. *Curr Pharm Des.* 2018; 24 (14): 1563–1588. doi: 10.2174/1381612824666180426112832

11. Guerrero JM, Reiter RJ. Melatonin-immune system relationships. *Curr Top Med Chem.* 2002;2 (2): 167–179. doi: 10.2174/1568026023394335

12. Pierpaoli W, Maestroni GJ. Melatonin: a principal neuroimmunoregulatory and anti-stress hormone: its anti-aging effects. *Immunol Lett.* 1987; 16 (3-4):355–361. doi: 10.1016/0165-2478 (87) 90169-6

13. Kaur C, Sivakumar V, Robinson R, Foulds WS, Luu CD, Ling EA. Neuroprotective effect of melatonin against hypoxia-induced retinal ganglion cell death in neonatal rats. *J. Pineal Res.* 2013; 54 (2):190–206. doi: 10.1111/jpi. 12016

14. Stefanova NA, Zhdankina AA, Fursova AZh, Kolosova NG. Potential of melatonin for prevention of age-related macular degeneration: experimental study. *Adv Gerontol* 2013; 26: 122–129 (in Russ)

15. Zetner D, Andersen LP, Rosenberg J. Melatonin as protection against radiation injury: a systematic review. *Drug Res (Stuttg).* 2016; 66 (6):56–57. doi: 10.1055/s-0035–1569358

16. Hardeland R. Melatonin and the theories of aging: a critical appraisal of melatonin's role in antiaging mechanisms. *J. Pineal Res.* 2013; 55 (4):325–356. doi: 10.1111/jpi. 12090

17. Lv XD, Liu S, Cao Z, Gong LL, Feng XP, Gao QF, et. al. Correlation between serum melatonin and aMT6S level for age-related macular degeneration patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016; 20 (20): 4196–4201

18. Rosen R, Hu DN, Perez V, Tai K, Yu GP, Chen M, et. al. Urinary 6-sulfatoxymelatonin level in age-related macular degeneration patients. *Mol Vis.* 2009; 21 (15): 1673–1679

19. Changxian Yi, Pan X, Yan H, Guo M, Pierpaoli W. Effects of Melatonin in Age-Related Macular Degeneration. *Ann. N. Y. Acad.* Sci. 2005; 1057: 384–392. doi: 10.1196/annals. 1356.029.

20. Kandel H, Pesudovs K, Watson SL. Measurement of Quality of Life in Keratoconus. *Cornea.* 2020; 39 (3): 386–393. doi: 10.1097/ICO. 0000000000002170

21. Carracedo G, Carpena C, Concepción P, Díaz V, García-Garcíac M, Jemni N, et. al. Presence of melatonin in human tears. *Journal of Optometry.* 2017;10 (1):3–4. doi.org/10.1016/j. optom. 2016.03.002

22. Stepicheva NA, Weiss J, Shang P, Yazdankhah M, Ghosh S, Bhutto IA, et. al. Melatonin as the Possible Link Between Age-Related Retinal Regeneration and the Disrupted Circadian Rhythm in Elderly. *Adv Exp Med Biol.* 2019; 1185:45–49. doi: 10.1007/978-3-030-27378-1_8

23. Crooke A, Huete-Toral F, Colligris B, Pintor J. The role and therapeutic potential of melatonin in age-related ocular diseases. *J. Pineal Res.* 2017; 63 (2). doi: 10.1111/jpi. 12430

24. Mehta S. Age-Related Macular Degeneration. *Prim Care.* 2015;42 (3):377–391. doi: 10.1016/j. pop. 2015.05.009

25. Momeni-Moghaddam H, Kundart J, Ehsani M, Abdeh-Kykha A. Body mass index and binocular vision skills. *Saudi J Ophthalmol.* 2012;26 (3):331–334. doi:10.1016/j.sjopt. 2012.01.002

26. Haas P, Kubista KE, Krugluger W, Huber J, Binder S. Impact of visceral fat and pro-inflammatory factors on the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol.* 2015; 93 (6): 533–538. doi: 10.1111/aos. 12670

27. Tokarz P, Kaarniranta K, Blasiak J. Role of antioxidant enzymes and small molecular weight antioxidants in the pathogenesis of age-related macular degeneration (AMD). *Biogerontology.* 2013; 14 (5): 461–482. doi: 10.1007/s10522-013-9463-2

28. Bovier ER, Lewis RD, Hammond BR Jr. The relationship between lutein and zeaxanthin status and body fat. *Nutrients.* 2013; 5 (3): 750–757. doi: 10.3390/nu5030750

29. Lipecz A, Miller L, Kovacs I, Czakó C, Csipo T, Baffi J, et. al. Microvascular contributions to age-related macular degeneration (AMD): from mechanisms of choriocapillaris aging to novel interventions. *Geroscience.* 2019;41 (6):813–845. doi: 10.1007/s11357-019-00138-3

30. Metelitsina TI, Grunwald JE, DuPont JC, Ying GS. Effect of systemic hypertension on foveolar choroidal blood flow in age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol.* 2006; 90 (3): 342–346. doi: 10.1136/bjo. 2005.082974

31. Thomas J, Mohammad S, Charnigo R, Baffi J, Abdel-Latif A, Ziada KM. Age-Related Macular Degeneration and Coronary Artery Disease in a VA Population. *South Med J.* 2015; 108 (8): 502–506. doi: 10.14423/SMJ. 0000000000000329

32. Mitchell P, Smith W, Wang JJ. Iris color, skin sun sensitivity, and age-related maculopathy. The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology.* 1998;105 (8): 1359–63. doi: 10.1016/S0161-6420 (98) 98013-7

33. Higuchi S, Motohashi Y, Ishibashi K, Maeda T. Influence of eye colors of Caucasians and Asians on suppression of melatonin secretion by light. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2007; 292 (6): 2352–2356. doi.org/10.1152/ajpregu. 00355.2006

34. Tsai DC, Chen HC, Leu HB, Chen SJ, Hsu NW, Huang CC, et. al. The association between clinically diagnosed insomnia and age-related macular degeneration: a population-based cohort study. *Acta Ophthalmol.* 2020; 98 (2). e238-e244. doi: 10.1111/aos. 14238

**Сведения об авторах**

***Ходжаев Назрулла Сагдуллаевич*** – д. м. н., профессор, заместитель генерального директора по организационной работе и инновационному развитию ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С. Н. Федорова. Адрес: 127486, г. Москва, Бескудниковский б-р, 59А, Россия); e-mail: filialcentr@mail.ru. https://orcid.org/0000-0002-7614-628X

***Чупров Александр Дмитриевич*** – д. м. н., профессор, директор Оренбургского филиала ФГАУ «НМИЦ МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С. Н. Федорова» Минздрава России. Адрес: 460047, г. Оренбург, ул. Салмышская, 17, Россия; e-mail: office@mail.ofmntk.ru. https://orcid.org/0000-0001-7011-4220

***Ким Светлана Михайловна*** – заведующая офтальмологическим отделением Оренбургского филиала ФГАУ «НМИЦ МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С. Н. Федорова» Минздрава России. Адрес: 460047, г. Оренбург, ул. Салмышская, 17, Россия; e-mail: nauka@mail.ofmntk.ru. https://orcid.org/0000-0003-2010-546X

***Маршинская Ольга Владимировна*** – младший научный сотрудник ФГБНУ «Федеральный научный центр биологических систем и агротехнологий Российской академии наук»; Адрес: 460000, г. Оренбург, ул. 9 Января, 29; младший научный сотрудник ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный университет», Институт биоэлементологии. Адрес: 460018, г. Оренбург, проспект Победы, 13, Россия; e-mail: m.olja2013@yandex.ru. https://orcid.org/0000-0002-5611-5128.

***Казакова Татьяна Витальевна*** – младший научный сотрудник ФГБНУ «Федеральный научный центр биологических систем и агротехнологий Российской академии наук». Адрес: 460000, г. Оренбург, ул. 9 Января, 29; младший научный сотрудник ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный университет», Институт биоэлементологии. Адрес: 460018, г. Оренбург, проспект Победы, 13, Россия; e-mail: vaisvais13@mail.ru. https://orcid.org/0000-0003-3717-4533

**Information about the authors**

***Nazrulla S. Khodzhaev*** – Doct. Sc. (Med), Professor, Deputy General Director for Organizational Work and Innovative Development of The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution. Address:127486, Beskudnikovskiy b-r 59A, Moscow, Russia; e-mail: filialcentr@mail.ru. https://orcid.org/0000-0002-7614-628X

***Aleksandr D. Chuprov*** – Doct. Sc. (Med), Professor, Director of Orenburg branch of The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution. Address: 460047, Salmyshskaya str. 17, Orenburg, Russia; e-mail: office@mail.ofmntk.ru. https://orcid.org/0000-0001-7011-4220

***Svetlana M. Kim*** – head of ophthalmology department of Orenburg branch of The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution. Address: 460047, Salmyshskaya str. 17, Orenburg, Russia; e-mail: nauka@mail.ofmntk.ru. https://orcid.org/0000-0003-2010-546X

***Olga V. Marshinskaya*** – Research Assistant of Federal Research Centre of Biological Systems and Agrotechnologies of the Russian Academy of Sciences. Address: 460000, 9 Yanvarya str. 29, Orenburg, Russia; e-mail: m.olja2013@yandex.ru. https://orcid.org/0000-0002-5611-5128

***Tatiana V. Kazakova*** – Research Assistant of Federal Research Centre of Biological Systems and Agrotechnologies of the Russian Academy of Sciences. Address: 460000, 9 Yanvarya str. 29, Orenburg, Russia; e-mail: vaisvais13@mail.ru. https://orcid.org/0000-0003-3717-4533

# ПЕДИАТРИЯ
# PEDIATRICS

## ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЙ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА ПРИ COVID-19 У ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

**Гомелля М.В.** [1],
**Татаринова А.В.** [1],
**Крупская Т.С.**[1],
**Рычкова Л.В.** [2]

[1] ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия)
[2] ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
**Татаринова Александра Валерьевна,**
e-mail: alexandra.tatarinova@gmail.com

### РЕЗЮМЕ

*Пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19 в 2020 году стала ведущей проблемой здравоохранения всего мира. Особым свойством вируса SARS-CoV-2 является тропность к эндотелию сосудов с развитием эндотелиита, что влечет за собой ряд характерных нарушений свертывающей системы крови: коагулопатии с повышенным образованием тромбина, D-димера, сниженным фибринолизом и удлиненным протромбиновым временем. Нарушение коагуляции при COVID-19 получило название тромбовоспаления. В патогенезе гиперкоагуляции при COVID-19 играют роль гипервоспаление, повышенное содержание в крови фактора Виллебранда, фактора VIII, нейтрофильных внеклеточных ловушек, активация тромбоцитов, микровезикулы. На сегодняшний день известно, что случаи COVID-19 у детей и подростков составляют небольшую часть от общего числа пациентов с диагностированными клиническими случаями COVID-19, а нарушения системы гемостаза сходны с таковыми у взрослых. Степень гиперкоагуляционного синдрома и риск тромбоза зависят от тяжести COVID-19, и у детей наиболее выражены при развитии гипервоспалительного иммунного ответа, получившего название мультисистемный воспалительный синдром. При этом продолжается изучение механизмов патогенеза COVID-19 у взрослых и детей, в том числе нарушений системы гемостаза, и поиск оптимальных методов терапии тромбовоспаления, лежащего в основе патогенеза COVID-19.*

***Ключевые слова:*** *COVID-19, дети, гемостаз, коагулопатия, антикоагулянты.*

**Для цитирования:** Гомелля М.В., Татаринова А.В., Крупская Т.С., Рычкова Л.В. Особенности нарушений системы гемостаза при COVID-19 у детей (обзор литературы). *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6 (3): 142–153. doi: 10.29413/ABS.2021–6.3.15

Статья поступила: 25.03.2021
Статья принята: 09.06.2021
Статья опубликована: 13.08.2021

# COVID-19-ASSOCIATED COAGULOPATHY IN CHILDREN AND ADOLESCENTS (LITERATURE REVIEW)

**Gomellya M. V.** [1],
**Tatarinova A. V.** [1],
**Krupskaya T. S.** [1],
**Rychkova L.V.** [2]

[1] Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia (Krasnogo Vosstaniya, 1, 664003, Irkutsk, Russian Federation)
[2] Federal State Public Scientific Institution Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (Timiryazeva, 16, 664003, Irkutsk, Russian Federation)

Corresponding author:
**Alexandra V. Tatarinova,**
e-mail: alexandra.tatarinova@gmail.com

## ABSTRACT

*The pandemic of the new coronavirus infection COVID-19 in 2020 has become the main health problem across the globe. A special characteristic of the SARS-CoV-2 virus is tropism to the vascular endothelium with the development of endotheliitis, which entails a number of typical disorders of the blood coagulation system: coagulopathy with increased thrombin generation, D-dimer, decreased fibrinolysis and prolonged prothrombin time. The coagulation disorder in COVID-19 is called thromboinflammation. Hyperinflammation, increased blood levels of von Willebrand factor, coagulation factor VIII, neutrophil extracellular traps, platelet activation, microvesicles play a significant role in the pathogenesis of hypercoagulation in COVID-19. To date, it is known that cases of COVID-19 in children and adolescents constitute a small part of the total number of patients with diagnosed COVID-19, and disorders of the blood coagulation system are similar to those in adults. The degree of hypercoagulable syndrome and the risk of thrombosis depend on the severity of COVID-19. And for children they are most expressed with the development of a hyperinflammatory immune response, called multisystem inflammatory syndrome. At the same time, clinical studies of the pathogenesis of COVID-19 in adults and children and the search for optimal methods of therapy for thrombus inflammation, which underlies the pathogenesis of COVID-19, continue.*

***Key words:*** *COVID-19, children, hemostasis, coagulopathy, anticoagulants.*

**For citation:** Gomellya M.V., Tatarinova A.V., Krupskaya T.S., Rychkova L.V. COVID-19-associated coagulopathy in children and adolescents (literature review). *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(3): 142-153 . doi: 10.29413/ABS.2021-6.3.15

Received: 25.03.2021
Accepted: 09.06.2021
Published: 13.08.2021

## ВВЕДЕНИЕ

COVID-19 – инфекционное заболевание, вызываемое новым коронавирусом SARS-CoV-2. ВОЗ впервые узнала о новом вирусе 31 декабря 2019 года, получив сообщение о группе случаев заболевания «вирусной пневмонией» в городе Ухань Китайской Народной Республики [1]. 30 января 2020 г. вспышка новой коронавирусной инфекции была объявлена чрезвычайной ситуацией в области общественного здравоохранения международного значения («a public health emergency of international concern») [2]. С тех пор, новый коронавирус быстро распространяется, вызывая глобальную пандемию, которая ложится тяжелым бременем на мировую систему здравоохранения и экономику. В марте 2020 г. ВОЗ объявила о пандемии COVID-19 [3]. На 10 мая 2021 года с момента начала пандемии совокупное число зарегистрированных случаев заболевания во всем мире составляет более 158 миллионов человек, а случаев смерти – более 3,3 миллионов, в России – более 4,8 миллионов и более 113 тысячи соответственно [4].

Согласно данным Национальной статистики из стран Азии, Европы и Северной Америки педиатрические случаи составляют 2,1–7,8% от подтвержденных случаев COVID-19 [5]. Большинство случаев COVID-19 у детей зарегистрировано в возрасте 10–17 лет и имеет в основном бессимптомное или легкое течение [6]. Во второй половине апреля 2020 г. по всему миру стали появляться публикации о развитии при COVID-19 у детей гипервоспалительного синдрома, при котором имеются серьезные нарушения гемостаза, практически аналогичные таковым у взрослых с тяжелым течением COVID-19 [7–11]. Данные нарушения необходимо знать педиатрам, быстро диагностировать и лечить.

## ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЙ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА ПРИ COVID-19 У ВЗРОСЛЫХ

С марта-апреля 2020 г. во всем мире стало появляться всё больше сообщений о том, что при COVID-19 страдает свертывающая система крови [12–16].

При тяжелых формах COVID-19 развивается гипервоспаление, возникает гиперкоагуляция, тромботическая микроангиопатия, тромбоз и ДВС-синдром [13, 14, 16]. В настоящее время установлено, что под влиянием вируса SARS-CoV-2 отмечается активация системы комплемента по лектиновому пути, который наиболее короток и приводит к очень быстрому возникновению мембраноатакующего комплекса [17]. Многие исследователи указывают на особое свойство вируса SARS-CoV-2 – тропность к эндотелию сосудов с развитием эндотелиита с последующим развитием тромбоза сосудов легких и других органов [12, 13]. Вирус SARS-CoV-2 имеет рецептор ангиотензин-превращающего фермента 2 типа (ACE2) – рецептор для входа коронавируса. ACE2 содержится в клетках легочного альвеолярного эпителия, энтероцитах тонкой кишки, в эндотелиальных клетках артерий и вен [18]. В результате рецептор-опосредованного эндоцитоза и последующей репликации SARS-CoV-2 происходит деструкция эндотелиальных и эпителиальных клеток, что приводит к высвобождению цитокинов, фактора Виллебранда, ингибитора активации плазминогена 1-го типа, что в свою очередь усиливает и воспаление, и тромбообразование [14, 17, 19]. Связывание SARS-CoV-2 с ACE2 сопровождается активацией, экспрессией тканевого фактора (TF), что усиливает процессы гемокоагуляции [19]. При активации системы комплемента образуются молекулы C3a, C5a, активирующие тромбоциты и экспрессию тканевого фактора на эндотелиоцитах и моноцитах [17]. А продукты расщепления C3a и C5a участвуют в образовании мембраноатакующего комплекса и ускоряют образование фибринового сгустка, способствуют гиперкоагуляции и в конечном итоге приводят к развитию тромбозов, как в микроциркуляторном русле, так и в крупных сосудах [17]. SARS-CoV-2 непосредственно воздействует на макрофаги, а также, разрушая ткани, приводит к появлению продуктов разрушения тканей ($DAMP_s$), которые воспринимаются макрофагами. В результате активации макрофагов усиливается выработка хемокинов, провоспалительных цитокинов, в меньшей мере противовоспалительных цитокинов, и возникает цитокиновый шторм, который сопровождается резким увеличением уровня интерлейкинов (IL-1ß, IL-6, IL-8, IL-18, IFN-ɣ, TNF-α и других) [20, 21]. Кроме того, повышается продукция белков острой фазы воспаления, в частности фибриногена [19]. Цитокиновый шторм способствует усилению коагуляции, так как все провоспалительные цитокины способствуют увеличению экспрессии тканевого фактора активированными эндотелиальными клетками, моноцитами, макрофагами, возможно и нейтрофилами [14, 17, 19]. При этом повышается агрегация тромбоцитов [14, 19, 22], что, в конечном итоге, одновременно с экспрессией тканевого фактора, вызывает инициацию с последующим усилением и распространением коагуляционного процесса. Этот каскад событий приводит к развитию гипоксии, микро- и макроангиопатии, полиорганной недостаточности и в ряде случаев летальному исходу [17].

Необходимо отметить, что разрушение ткани, в том числе эндотелиальная дисфункция, приводит к появлению громадного числа микровезикул, несущих тканевой фактор, а также к увеличению числа лейкоцитарных, в том числе нейтрофильных, внеклеточных ловушек (NETs –neutrophil extracellular traps). На эти нейтрофильные ловушки действуют активированные тромбоциты, что приводит к еще большему усилению процесса гиперкоагуляции [14]. В настоящее время исследование роли нейтрофилов и NETs в тромбообразовании является одним из приоритетных научных направлений, которое разрабатывается во всем мире [14, 19, 23]. По данным многочисленных исследований в мире нейтрофилы и NETs играют огромную роль в тромбовоспалении (иммунотромбозах). NETs – это продукт программируемой клеточной гибели нейтрофилов – нетоза, представляющий смесь нитей из ДНК, белков гистонов и нуклеосом, как результат привле-

чения активированными тромбоцитами нейтрофилов в очаг тромбовоспаления [19]. В образцах сыворотки пациентов с COVID-19 обнаруживается бесклеточная ДНК, что свидетельствует об образовании NETs [23]. NETs повреждают эндотелий и ингибируют фибринолиз, улавливая ингибитор пути тканевого фактора (TFPI), что делает их очень тромбогенными [14]. Кроме того, NETs через электростатическое взаимодействие активируют свертывание крови. Наличие NETs открывает возможность использовать их или отдельные компоненты в качестве потенциальных маркеров. Исследования нейтрофилов и NETs перспективны для разработки новых подходов к диагностике и лечению воспалительных и тромботических состояний. NETs и их компоненты могут быть привлекательны в качестве терапевтических мишеней [20].

Макрофаги в фибриновом сгустке генерируют плазмин [14], который расщепляет фибрин с образованием D-димеров. Макрофаги также являются альтернативным источником D-димера за счет поглощения и деградации фибрина через рецепторы CD11b/CD18 (Mac-1). Данные функции макрофагов, вероятно, способствуют необычно сильному повышению уровня D-димеров, что является особенностью COVID-19 [14].

На основании многочисленных исследований установлен ряд нарушений свертывающей системы крови, характерных для COVID-19: коагулопатия с повышенным образованием тромбина, D-димера, сниженным фибринолизом и удлиненным протромбиновым временем [14–16, 22, 24–27]. Есть данные, что удлинение протромбинового времени (ПВ), ассоциировано с высоким риском смерти с преимущественным развитием тромбоза легких [16, 19, 22].

Наряду с определением фибриногена, D-димера и клоттинговыми тестами для диагностики нарушений гемостаза у пациентов с COVID-19 также применяются интегральные тесты: тромбоэластография (ТЭГ), ротационная тромбоэластометрия (РОТЭМ), тромбодинамика (ТД) [22, 26, 27, 28].

Так, итальянские авторы Rannucci et al. сопоставили результаты тромбоэластографии (ТЭГ) и лабораторные показатели гемостаза у взрослых пациентов отделения интенсивной терапии с COVID-19, продемонстрировав увеличение плотности сгустка с высокими значениями вкладов тромбоцитов и фибриногена наряду с повышением уровней фибриногена и D-димера со значительным снижением этих параметров в динамике при усилении тромбопрофилактики [22].

Другие исследователи, Spieza et al., использовали ротационную тромбоэластометрию (ROTEM), также показавшую гиперкоагуляционный профиль у пациентов с тяжелым течением COVID-19 [27]. Было выявлено укорочение времени образования сгустка (CFT) в тестах INTEM и EXTEM, а также более высокая максимальная плотность сгустка (MCF) по всем параметрам ROTEM у пациентов с COVID-19 по сравнению с контролем [27].

Заслуживает внимания еще одно проспективное одноцентровое обсервационное исследование, проведенное в Германии, с включением 27 взрослых пациентов с COVID-19 отделения интенсивной терапии [26]. Результаты тромбоэластометрии (РОТЭМ) свидетельствовали о состоянии гиперкоагуляции с выраженной резистентностью к фибринолизу. Выявлено увеличение максимальной плотности сгустка (MCF), а тест активации фибринолиза тканевым активатором плазминогена (tPA) показал увеличение времени лизиса (LT) в сравнении с контрольной группой здоровых добровольцев [26]. Оценка факторов свертывания и стандартных параметров коагулограммы показала повышенное содержание антигена фактора Виллебранда, фактора VIII и IX, снижение протеина S, а также повышение D-димера, типичное для COVID-19 [26]. У части пациентов наблюдался тромбоцитоз (определяемый как абсолютное число тромбоцитов > 350 тыс/мкл), вероятно реактивный, в отличие от данных других исследований, описывающих тромбоцитопению при тяжелой инфекции COVID-19 [29, 30]. Методом импедансной агрегатометрии было показано отсутствие повышенной агрегации тромбоцитов [26]. Продемонстрированные авторами результаты исследования функциональной активности тромбоцитов противоречат данным других исследований [14, 19, 22]. Однако, на основании приведенных данных нельзя сделать окончательные выводы о характере нарушений функции тромбоцитов у пациентов, страдающих COVID-19, поскольку динамические исследования агрегатограммы не проводились [26]. Нарушение регуляции фибринолиза, часто наблюдаемое при критических состояниях у пациентов с COVID-19, может привести к так называемому «отключению фибринолиза» (fibrinolysis shutdown) [26]. Гипофибринолиз ассоциирован с повышенной частотой тромбозов. При этом повышенный D-димер может быть неверно истолкован как признак гиперфибринолиза. Повышение D-димера происходит совместно с повышением фибриногена плазмы, образованием тромбина и является отражением повышенного отложения фибрина (микротромбоз), а не распада фибрина. Комбинация увеличенного отложения фибрина и гипофибринолиза вплоть до полной остановки фибринолиза приводят к тромбозу микроциркуляции с последующей легочной и почечной недостаточностью, а также с неврологическими нарушениями [26].

Группой исследователей НМИЦ ДГОИ им. Дм. Рогачева, МГУ им. М.В. Ломоносова, ЦТПФХ фармакологии РАН (Москва, Россия) в 2020 г. было проведено проспективное нерандомизированное многоцентровое исследование системы гемостаза у 1210 пациентов в возрасте от 36 до 80 лет с COVID-19, госпитализированных в клиники г. Москвы [28]. Оценку гемостаза проводили с определением клоттинговых показателей и D-димера, ТЭГ и тромбодинамики (ТД). У 75% больных при поступлении в стационар наблюдалась выраженная гиперкоагуляция по всем тестам, максимально у больных с субтотальным (КТ-3) и тотальным (КТ-4) поражением легких и/или реанимационных больных с тромбоэмболией легочной артерии и неблагоприятным исходом. Назначение НМГ в стандартной

дозировке привело к подавлению исходного гиперкоагуляционного синдрома более, чем у половины больных. Показано, что параметры классической коагулограммы (АЧТВ, ПВ и МНО) недостоверны для оценки изменений гемостаза на фоне терапии НМГ. Уровень D-димера эффективен для оценки тяжести и исхода COVID-19, но непригоден для контроля гепаринотерапии, что обусловлено эффектом лизиса существующих тромбов и отсутствием ответа на снижение коагуляционной активности больных. Определение же скорости роста фибринового сгустка методом ТД продемонстрировало высокую чувствительность в оценке гепаринотерапии. В целом, исследование показало, что тест ТД позволяет оценить недостаточность или передозировку дозы НМГ и может использоваться для контроля состояния больных COVID-19 и коррекции антикоагулянтной терапии [28].

## ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЙ СВЕРТЫВАЮЩЕЙ СИСТЕМЫ КРОВИ ПРИ COVID-19 У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

На сегодняшний день известно, что случаи COVID-19 у детей и подростков составляют небольшую часть от общего числа пациентов с диагностированными клиническими случаями COVID-19.

Имеющиеся сегодня мировые данные позволяют утверждать, что более 90% детей с COVID-19 имеют бессимптомное, легкой или умеренной степени тяжести течение заболевания, а также значительно более низкий уровень летальности, чем взрослые [6, 25, 31–33]. Однако отмечается, что младенцы могут иметь более высокий риск тяжелого течения COVID-19, чем дети более старшего возраста [34].

Данные по изучению COVID-19 у взрослых следует с осторожностью экстраполировать на педиатрическую популяцию [14].

Лабораторные изменения у детей с COVID-19 противоречивы и сильно варьируют в зависимости от тяжести заболевания. При легком и умеренном течении заболевания в большинстве случаев отмечаются нормальное количество лейкоцитов, тромбоцитов, нормальный уровень или транзиторное увеличение СОЭ, СРБ, Д-димера [33, 35–37].

Так, в педиатрическом отделении детской больницы в г. Ухань (Китай) провели один из первых сравнительных анализов лабораторных показателей 148 детей с COVID-19 легкой и умеренной степени тяжести в период с 25 января по 18 апреля 2020 г. (табл. 1) [37].

Причины менее тяжелого течения инфекции SARS CoV-2 у детей по сравнению со взрослыми до сих пор не ясны. Это благоприятное отличие у детей может быть связано с различиями в распределении, созревании и функционировании вирусных рецепторов, таких как ACE2, а также более высокими уровнями циркулирующих ACE2 [7, 38, 39]. Кроме этого, предполагается, что имеют значение особенности базовых иммунологических механизмов у детей, таких как более активный врожденный иммунитет, высокий уровень общего числа лимфоцитов, Т- и В-клеток, а также естественных клеток-киллеров, менее выраженный провоспалительный цитокиновый ответ [6]. Напротив, зрелость иммунитета может объяснить неблагоприятный тип запускаемого иммунного ответа, с которым связано развитие острого респираторного дистресс-синдрома у взрослых пациентов [18]. Одновременное присутствие других вирусов в слизистой оболочке лег-

**ТАБЛИЦА 1**

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СКРИНИНГОВЫХ ПАРАМЕТРОВ КОАГУЛОГРАММЫ ПО ДАННЫМ ПЕДИАТРИЧЕСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ ДЕТСКОЙ БОЛЬНИЦЫ УХАНЯ (КИТАЙ)**

**TABLE 1**

**DIFFERENCE OF LABORATORY FINDINGS RELATED TO COAGULATION OF PEDIATRIC PATIENTS WITH CORONAVIRUS DISEASE 2019 ON ADMISSION TO HOSPITAL IN WUHAN, CHINA**

| Показатели коагулограммы | Всего (n=148) | Легкая степень (n=60) | Умеренная степень (n = 88) | Значение p (в сравнении легкой и умеренной степени тяжести) |
|---|---|---|---|---|
| Протромбиновое время (ПВ), с | 10,9 (10,5–11,3) | 10,9 (10,6–11,4) | 10,8 (10,5–11,1) | 0,240 |
| Фибриноген, г/л | 2,07 (1,77–2,52) | 1,99 (1,76–2,31) | 2,14 (1,78–2,67) | 0,260 |
| Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), с | 30,8 (28,7–33,8) | 30,3 (27,8–33,5) | 30,9 (28,8–34,2) | 0,280 |
| Тромбиновое время, с | 18,4 (17,7–19,4) | 18,6 (18,0–19,2) | 18,4 (17,5–19,6) | 0,840 |
| D-димер, мкг/мл | 0,20 (0,14–0,35) | 0,16 (0,13–0,26) | 0,24 (0,15–0,36) | 0,020 |

ких и дыхательных путей, которые часто встречаются у детей раннего возраста, может ограничить рост SARS CoV-2 путем прямого вирусно-вирусного взаимодействия и конкуренции [40].

Исследователи из Германии – W. Schramm et al. – выдвинули гипотезу о протективном эффекте высокого уровня плазменного ингибитора протеаз $\alpha^2$-макроглобулина у детей [25]. Хотя антитромбин-III (AT-III) является основным ингибитором тромбина и, несомненно, более активным, чем $\alpha^2$-макроглобулин, последний составляет до 25% антитромбиновой активности плазмы [25]. Уровень $\alpha^2$-макроглобулина особенно высок в детстве и составляет более 200% по сравнению со взрослыми. Гипотеза исследователей заключается в том, что во время инфекции SARS-CoV-2 более высокий уровень $\alpha^2$-макроглобулина в детском возрасте может способствовать более благоприятному течению COVID-19. A2-макроглобулин был идентифицирован на люминальной поверхности эндотелия, что предполагает его особое защитное значение при эндотелиите COVID-19 [25].

В публикациях все чаще упоминаются кожные проявления, напоминающие обморожение акральных частей («ковидные пальцы»), которые в настоящее время рассматриваются как патогномоничный симптом COVID-19 у детей. Это может быть связано с вирусным поражением эндотелия, васкулитом или микротромбозом. Данные изменения возникают чаще в стадии выздоровления, при легком течении COVID-19, и не всегда сопровождаются повышением D-димера. Как правило, нет достоверных признаков вазоокклюзии. Кожные изменения исчезают в течение нескольких дней без лечения [41].

Несмотря на признаваемый всеми экспертами факт, что у детей с инфекцией SARS-CoV-2 по сравнению со взрослыми клинико-лабораторные и рентгенологические симптомы менее выражены, особого внимания заслуживает патология, определяемая как «мультисистемный воспалительный синдром у детей» (multisystem inflammatory syndrome in children – MIS-C) [42] или «педиатрический воспалительный мультисистемный синдром, ассоциированный с острой коронавирусной инфекцией» (pediatric inflammatory multisystem syndrome associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 – PIMS) [43].

Во второй половине апреля 2020 г. по всему миру стали появляться сообщения о возможной связи новой коронавирусной инфекции с гипервоспалительным состоянием у детей, напоминающим типичную/атипичную болезнь Кавасаки, шоковый синдром Кавасаки, синдром токсического шока и синдром активации макрофагов/гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз [7–11]. Случаи заболевания чаще возникали в странах Европы и США [44].

До установления связи гипервоспалительного состояния с COVID-19 с начала пандемии детям выставлялся диагноз полной/неполной, типичной/атипичной болезни Кавасаки. Значительное увеличение числа детей с болезнью Кавасаки по сравнению с предыдущими годами, серологические исследования, эпидемиологическая обстановка в различных регионах позволили связать гипервоспалительный синдром у детей с SARS-CoV2. Так, в Бергамо – итальянском эпицентре COVID-19 – за месяц обнаружили 30-кратное увеличение заболеваемости болезнью Кавасаки [30].

Одни из первых публикаций, касающихся детей с MIS-C, указывали, что у данной категории пациентов нарушения гемостаза были практически аналогичны таковым у взрослых с тяжелым течением COVID-19. Так, в исследовании пациентов педиатрического отделения с диагнозом болезнь Кавасаки в больнице города Бергамо (Италия) [30] разделили на две группы в соответствии с датой обращения: группа 1 – пациенты, поступившие в течение 5 лет, предшествовавших местной эпидемии SARS-CoV-2 (с 01.01.2015 г. по 17.02.2020 г.) – 19 пациентов (заболеваемость 0,3 в месяц); группа 2 – с 18.02.2020 г. по 20.04.2020 г. – 10 пациентов (заболеваемость 10,0 в месяц). Исследователи обнаружили 30-кратное увеличение заболеваемости болезнью Кавасаки в период с начала эпидемии COVID-19. Во 2-ой группе фибриноген и D-димер были высокими у 80–90% пациентов, тромбоцитопения выявлена у 80% пациентов, и значимо отличались при сравнении с 1-ой группой. Всем пациентам внутривенно вводили иммуноглобулин в дозировке 2 г/кг. Согласно исследованию RAISE, основанному на стратификации риска, пациенты также получали аспирин в дозе 50–80 мг/кг в день в течение 5 дней (оценка Kobayashi <5) или аспирин в дозе 30 мг/кг в день с метилпреднизолоном 2 мг/кг/сут в течение 5 дней (оценка Kobayashi ≥5) с последующим снижением дозы метилпреднизолона в течение 2 недель [45]. Терапия аспирином в полной дозе проводилась в течение еще 48 часов после нормализации температуры тела, а затем продолжена в антиагрегантной дозе 3–5 мг/кг в день в течение 8 недель. Все пациенты в обеих группах имели благоприятный исход [30].

Чтобы определить, подвержены ли дети такому же риску тромбоза как взрослые, в детском медицинском центре Коэна Нью-Йорка в апреле 2020 г. к проведенным исследованиям гемостаза у восьми детей, поступивших с SARS-CoV-2, добавили ротационную тромбоэластометрию (ROTEM) [46]. У всех детей, поступивших в отделение интенсивной терапии, наблюдались увеличение D-димера в 3–10 раз, фибриногена – в 2 раза, СРБ, лимфопения и удлинение ПВ, то есть изменения, аналогичные у взрослых с тяжелым течением COVID-19. ROTEM показал гиперкоагуляцию с высокой максимальной плотностью сгустка (MCF) в тестах INTEM, EXTEM, FIBTEM (у 50% пациентов), повышением FIBTEM A10 и A20 и FIBTEM MCF (у 75% пациентов). Кроме этого, было выявлено повышение параметров FIBTEM, характеризующих концентрацию фибриногена и процесс полимеризации фибрина, у 80% детей [46].

Профилактическое применение эноксапарина было назначено пациентам на основании установленных в данном лечебном учреждении рекомендаций для взрослых по потребности в кислороде и при повы-

шенных уровнях D-димера. У 63% пациентов из-за клинического ухудшения дозу эноксапарина увеличили до терапевтической. В исследуемой детской когорте не развились тромбоэмболические события, не отмечалась повышенная смертность, несмотря на наличие гиперкоагуляции, сопоставимой с гиперкоагуляцией у взрослых. Небольшой размер выборки не позволяет сделать выводы о прогностической ценности ротационной тромбоэластометрии при определении риска тромбоза у детей. Но исследователи показали, что использование этого метода возможно и требует дальнейшего изучения [46].

В патогенезе MIS-C у детей, по данным ряда авторов, наряду с инфекционным эндотелиитом имеет значение неконтролируемый гипервоспалительный иммунный ответ с поражением сосудистой стенки, о чем свидетельствует отсроченное развитие MIS-C через 2–4 недели после заражения SARS-CoV-2 [44, 47]. Не исключается и наличие генетической предрасположенности к гипериммунным реакциям, в частности, мутации гена MEFV [48].

Как упоминалось выше, помимо цитокинового шторма, еще одной отличительной особенностью, отмеченной в тяжелых случаях COVID-19 у детей и взрослых, является развитие COVID-19-связанной коагулопатии (CAC) [32]. На основании диагностических критериев ДВС-синдрома Международного общества по тромбозу и гемостазу (ISTH) в отличие от явного

**ТАБЛИЦА 2**

**ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ШКАЛЫ ДЛЯ ОЦЕНКИ РИСКА РАЗВИТИЯ РЕАКТИВНОГО ГЕМОФАГОЦИТАРНОГО СИНДРОМА (HSCORE), ДВС-СИНДРОМА (ISTH DIC SCORE) И СЕПСИС-ИНДУЦИРОВАННОЙ КОАГУЛОПАТИИ (SIC SCORE)**

**TABLE 2**

**SCORING SYSTEMS FOR COVID-19-ASSOCIATED HLH AND COAGULOPATHY**

| HScore | ISTH DIC score | SIC score |
|---|---|---|
| Температура тела, °C:<br>< 38,4 °C: 0<br>38,4–39,4 °C: 33<br>> 39,4 °C: 49 | – | Общая оценка по педиатр. шкале SOFA<br>1: 1<br>≥ 2: 2 |
| Органомегалии нет: 0<br>Гепатомегалия/спленомегалия: 23<br>Оба: 38 | – | – |
| Количество цитопений (гемоглобин, лейкоциты, тромбоциты)<br>1 росток: 0<br>2 ростка: 24<br>3 ростка: 34 | Количество тромбоцитов<br>> 100,0 × $10^9$/л: 0<br>50,0–100,0 × $10^9$/л: 1<br>< 50,0 × $10^9$/л: 2 | Количество тромбоцитов<br>> 150,0 × $10^9$/л: 0<br>100,0–150,0 ×$10^9$/л: 1<br>< 100,0 × $10^9$/л: 2 |
| Триглицериды (ммоль/л)<br>< 1,5: 0<br>1,5–4,0: 44<br>> 4,0: 64 | Удлинение ПВ от нормы (сек)<br>< 3<br>3–6<br>> 6 | МНО (INR)<br>1,2–1,4: 1<br>> 1,4: 2 |
| Фибриноген (г/л)<br>> 2,5: 0<br>≤ 2,5: 30 | Фибриноген (г/л)<br>≤ 1,0: 1<br>> 1,0: 0 | – |
| Ферритин (нг/мл)<br>< 2000: 0<br>2000–6000: 35<br>> 6000: 50 | D-димер<br>Не повышен: 0<br>Умеренно повышен: 2<br>Значительно повышен: 3 | – |
| Аспартатаминотрансфераза (МЕ/л)<br>< 30: 0<br>≥ 30: 19 | – | – |
| Гемофагоцитоз (пункция костного мозга)<br>Нет: 0<br>Да: 35<br>*Не является обязательным показателем* | – | – |
| Известная иммуносупрессия<br>Нет: 0<br>Да: 18 | – | – |

HScore > 120 был 100% чувствительным и 80% специфичным для обнаружения ГЛГ у детей при первичном обращении [56].
Оценка по шкале ISTH DIC ≥ 5 обладает 88% чувствительностью и 96% специфичностью для явного ДВС-синдрома.
Оценка по шкале SIC ≥ 4 является диагностической для сепсис-индуцированной коагулопатии.

ДВС-синдрома (overt DIC), при котором имеются профузные кровотечения, COVID-19-связанная коагулопатия напоминает состояние гиперкоагуляции при неявном ДВС (non-overt DIC) [49]. Механизмы нарушений гемостаза при САС отличаются от тех, которые наблюдаются при ДВС-синдроме [19]. Для САС характерна выраженная гиперкоагуляция, но не коагулопатия потребления [19].

Лабораторно при MIS-C у детей отмечается повышение биологических маркеров воспаления СРБ, СОЭ, ферритина, трансаминаз, ЛДГ, Д-димера, лимфоцитопения, тромбоцитопения, повышение мозгового натрийуретического пептида [7, 30, 32, 36, 38, 47, 50–53].

Низкое количество фибриногена с его высокой специфичностью для диагностики гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза (ГЛГ) помогает отличить варианты ГЛГ от критических больных с сепсисом [49]. При гипервоспалительном состоянии повышается продукция фибриногена, как реагента острой фазы. Таким образом, уровень фибриногена может оставаться нормальным, несмотря на повышенное потребление циркулирующими микротромбами в ранней фазе гиперкоагуляции при тяжелой форме COVID-19 [49]. Следовательно, по данным многочисленных исследований, увеличение D-димера вместо выявления низкого количества фибриногена с большей вероятностью обнаружит гипервоспалительное состояние при COVID-19 на ранней стадии его развития [16, 22, 26, 28, 30, 32, 33, 35–38, 46, 49–54]. Однако, регулярный мониторинг фибриногена показан для диагностики риска кровотечения. Высокий риск кровотечения возникает при снижении фибриногена ниже 1,5 г/л [49]. Кроме того, D-димер и ферритин, по-видимому, не являются достоверными маркерами, позволяющими дифференцировать MIS-C и инфекционные патологии, протекающие параллельно с COVID-19, хотя они могут быть полезны для определения степени тяжести воспаления [55].

В таблице 2 представлены диагностические шкалы для оценки риска развития реактивного гемофагоцитарного синдрома, ДВС-синдрома и сепсис-индуцированной коагулопатии.

Также стоит отметить, что тромбозы у детей, так же как у взрослых, могут развиваться из-за венозного катетера, анатомических особенностей и дополнительных тромбогенных факторов [14, 46].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Публикации по исследованиям системы гемостаза при COVID-19 у детей не так многочисленны, как у взрослых. На сегодняшний день можно сделать предварительные выводы об особенностях нарушений гемостаза у детей при COVID-19.

В большинстве случаев COVID-19 у детей протекает в легкой форме и не сопровождается выраженными патологическими изменениями гемостаза.

При тяжелых формах COVID-19 у детей, как и у взрослых, наблюдаются аналогичные патогенетические нарушения: гипервоспаление, эндотелиит, гиперкоагуляция. Наряду с высоким уровнем биологических маркеров воспаления, характерны значительные изменения параметров гемостаза – высокий уровень фибриногена и D-димера. Кроме того, при мультисистемном воспалительном синдроме у детей отмечается тромбоцитопения, а при ассоциированном с ним гемофагоцитарном синдроме – нарастание D-димера, снижение фибриногена, развитие коагулопатии.

По мере регистрации новых случаев мультисистемного воспалительного синдрома, вызванного новой коронавирусной инфекцией, увеличивается количество публикаций с результатами исследований нарушений гемостаза, ассоциированных с COVID-19, у детей и подростков.

В настоящее время продолжается изучение механизмов патогенеза COVID-19, в том числе нарушений системы гемостаза, у взрослых и детей, а также поиски оптимальных методов терапии лежащего в его основе тромбовоспаления.

**Конфликт интересов:** все авторы в равной степени внесли вклад в разработку концепции статьи и в написание рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Все авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование:** все авторы заявили об отсутствии финансовой поддержки при подготовке данной рукописи.

## ЛИТЕРАТУРА

1. ProMED International Society for Infectious Diseases. *Undiagnosed pneumonia – China (Hubei): Request For Information.* Available from: https://promedmail. org/promed-post/?id=6864153%20#COVID19 [Date of access: 30th December 2019]

2. WHO. Director-General's statement on IHR Emergency Committee on Novel Coronavirus (2019-nCoV). *Available from:* https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-statement-on-ihr-emergency-committee-on-novel-coronavirus-(2019-ncov) [Date of access: 30th January 2020]

3. WHO. Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19–11 March 2020. *Available from:* https:// www. who. int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19–11-march-2020 [Date of access: 11th March 2020]

4. WHO. Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. *Available from:* https://covid19. who. int [Date of access: 01th March 2021]

5. Jiang L, Tang K, Levin M, Irfan O, Morris SK, Wilson K, et al. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents. *Lancet Infect Dis.* 2020;20: e276–88. Available from: https://doi.org/10.1016/S1473–3099 (20) 30651-4 [Date of access: 17th August 2020]

6. Zimmermann P, Curtis N. COVID-19 in Children, Pregnancy and Neonates: A Review of Epidemiologic and Clinical Features. *Pediatr Infect Dis J.* 2020; 39 (6): 469–477. doi.org/10.1097/INF. 0000000000002700

7. Nakra NA, Blumberg DA, Herrera-Guerra A, Lakshminrusimha S. Multi-System Inflammatory Syndrome

in Children (MIS-C) Following SARS-CoV-2 Infection: Review of Clinical Presentation, Hypothetical Pathogenesis, and Proposed Management. *Children.* 2020; 7 (7),69. doi.org/10.3390/children7070069

8. Moreno-Galarraga L, Urretavizcaya-Martínez M, Alegría Echauri J, García Howard M, Ruperez García E, Aguilera-Albesa S, et al. SARS-CoV-2 infection in children requiring hospitalization: the experience of Navarra, Spain. *World J Pediatr.* 2020; 16 (6): 614–622. doi.org/10.1007/s12519-020-00393-x

9. Radia T, Williams N, Agrawal P, Harman K, Weale J, Cook J, et al. Multi-system inflammatory syndrome in children & adolescents (MIS-C): A systematic review of clinical features and presentation. *Paediatr Respir Rev.* 2020. doi.org/10.1016/j.prrv. 2020.08.001

10. Ramcharan T, Nolan O, Lai CY, Prabhu N, Krishnamurthy R, Richter AG, et al. Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome: Temporally Associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS): Cardiac Features, Management and Short-Term Outcomes at a UK Tertiary Paediatric Hospital. *Pediatr Cardiol.* 2020; 41 (7): 1391–1401. doi.org/10.1007/s00246-020-02391-2

11. Riollano-Cruz M, Akkoyun E, Briceno-Brito E, Kowalsky S, Reed J, Posada R, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: A New York City experience. *J Med Virol.* 2021;93:424–433. doi.org/10.1002/jmv. 26224

12. Коган Е.А., Березовский Ю.С., Проценко Д.Д., Багдасарян Т.Р., Грецов Е.М., Демура С.А., и др. Патологическая анатомия инфекции, вызванной SARS-COV-2. *Судебная медицина.* 2020;6 (2):8–30. doi.org/10.19048/2411-8729-2020-6-2-8-30

13. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383:120–128. doi.org/10.1056/NEJMoa2015432

14. Mitchell WB. Thromboinflammation in COVID-19 acute lung injury. *Paediatr Respir Rev.* 2020;35:20–24. doi.org/10.1016/j.prrv. 2020.06.004

15. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost.* 2020;18:1094–1099. doi.org/10.1111/jth. 14817

16. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020; 18 (4): 844–7. doi.org/10.1111/jth. 14768

17. Кузник Б.И., Хавинсон В.Х., Линькова Н.С. COVID-19: влияние на иммунитет, систему гемостаза и возможные пути коррекции. *Успехи физиологических наук.* 2020; 51 (4): 51–63. doi.org/10.31857/S0301179820040037

18. Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А. COVID-19 и дети. *Пульмонология.* 2020; 30 (5): 609–628. doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-5-609-628

19. Галстян Г.М. Коагулопатия при COVID-19. *Пульмонология.* 2020;30 (5):645–657. doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-5-645-657

20. Макацария А.Д., Григорьева К.Н., Мингалимов М.А., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Третьякова М.В., и др. Коронавирусная инфекция (COVID-19) и синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2020;14 (2):123–131. doi.org/10.17749/2313–7347.132

21. Алексеева Е.И., Тепаев Р.Ф., Шилькрот И.Ю., Дворяковская Т.М., Сурков А.Г., Криулин И.А. COVID-19индуцированный «цитокиновый шторм» – особая форма синдрома активации макрофагов. *Вестник РАМН.* 2021; 76 (1): 51–66. doi.org/10.15690/vramn1410

22. Rannucci M, Ballotta A, Di Dedda U, Bayshnikova E. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J Thromb Hemost.* 2020;18:1747–1751. doi.org/10.1111/jth. 14854

23. Zuo Y, Yalavarthi S, Shi H, Gockman K, Zuo M, Madison JA, et al. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight.* 2020; 5 (11). doi.org/10.1172/jci. insight. 138999

24. Jackson SP, Darbousset R, Schoenwaelder SM. Thromboinflammation: challenges of therapeutically targeting coagulation and other host defense mechanisms. *Blood.* 2019;133 (9):906–918. doi.org/10.1182/blood-2018-11-882993

25. Schramm W, Seitz R, Gürtler L. COVID-19-associated coagulopathy – Hypothesis: Are Children protected due to enhanced thrombin inhibition by higher $\alpha^2$-Macroglobulin ($\alpha^2$-M)? *J Thromb Haemost.* 2020;18 (9):2416–2418. doi.org/10.1111/JTH. 15013

26. Heinz C, Miesbach W, Herrmann E, Sonntagbauer M, Raimann F, Zacharowski K, et al. Greater Fibrinolysis Resistance but No Greater Platelet Aggregation in Critically Ill COVID-19 Patients. *Anesthesiology.* 2021;134 (3):457–467. doi.org/10.1097/ALN. 0000000000003685

27. Spieza L, Boscolo A, Poletto F, Cerutti L, Tiberio I, Campello E, et al. COVID-19-related severe hypercoagulability in patients admitted to intensive care unit for acute respiratoryfailure. *Thromb Haemost.* 2020;120:998–1000. doi.org/10.1055/s-0040–1710018

28. Бовт Е.А., Бражник В.А., Буланов А.Ю., Васильева Е.Ю., Вуймо Т. А, Затейщиков Е.Р., и др. Результаты многоцентрового мониторинга показателей гемостаза у больных COVID-19. *Педиатрия.* 2020;99 (6):62–72. doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-6-62-73

29. Xu P, Zhou Q, Xu J. Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients. *Ann Hematol.* 2020; 99:1205–8. doi.org/10.1007/s00277-020-04019-0

30. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet.* 2020; 395 (10239):1771–1778. doi.org/10.1016/S0140–6736 (20) 31103-X

31. Ebmeier S, Cunnington AJ. What do differences in case fatality ratios between children and adults tell us about COVID-19? *Eur Respir J.* 2020;56:2001601. doi.org/10.1183/13993003.01601–2020

32. Sun D, Li H, Lu X–X, Xiao H, Ren J, Zhang F-R, et al. Clinical features of severe pediatric patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan: a single center's observational study. *World J Pediatr.* 2020; 16 (3):251–259. doi.org/10.1007/s12519-020-00354-4

33. Brisca G, Ferretti M, Sartoris G, Damasio MB, Buffoni I, Pirlo D, et al. The early experiences of a single tertiary Italian emergency department treating COVID-19 in children. *Acta paediatrica.* 2020;109 (10):2155–2156. doi.org/10.1111/apa. 15451

34. Yasuhara J, Kuno T, Takagi H, Sumitomo N. Clinical characteristics of COVID-19 in children: A systematic review. *Pediatr Pulmonol.* 2020;55 (10):2565–2575. doi.org/10.1002/ppul. 24991

35. Vakili S, Savardashtaki A, Jamalnia S, Tabrizi R, Nematollahi MH, Jafarinia M, et. al. Laboratory Findings of COVID-19 Infection are Conflicting in Different Age Groups and Pregnant Women: A Literature Review. *Arch Med Res.* 2020;51 (7):603–607. doi.org/10.1016/j. arcmed. 2020.06.007

36. Bourkhissi L, Fakiri KE, Nassih H, Qadiry RE, Bourrahouat A, Ait Sab I, et al. Laboratory abnormalities in children with novel Coronavirus Disease 2019. *Clin Med Insights Pediatr.* 2020;14: 1–4. doi.org/10.1177/1179556520955177

37. Wu H, Zhu H, Yuan C, Yao C, Luo W, Shen X, et al. Clinical and Immune Features of Hospitalized Pediatric Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. J*AMA*

*Network Open*. 2020;3 (6):e2010895. doi.org/10.1001/jamanetworkopen. 2020.10895

38. Rathore V, Galhotra A, Pal R, Sahu KK. COVID-19 Pandemic and Children: A Review. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2020;25 (7):574–585. doi.org/10.5863/1551-6776-25.7.574

39. Lee P-I, Hu Y-L, Chen P-Y, Huang Y-Ch, Hsueh P-R, et al. Are children less susceptible to COVID-19? *J. Microb. Immunol. Infect.* 2020;53 (3):371–372. doi.org/10.1016/j. jmii. 2020.02.011

40. Nickbakhsh S, Mair C, Matthews L, Reeve R, Johnson PCD, Thorburn F, et al. Virus-virus interactions impact the population dynamics of influenza and the common cold. *P. Natl Acad Sci Usa.* 2019; 116 (52):27142–50. doi.org/10.1073/pnas. 1911083116

41. Rahimi H, Tehranchinia ZA Comprehensive Review of Cutaneous Manifestations Associated with COVID-19. *Biomed Res Int.* 2020; 2020: 8 doi.org/10.1155/2020/1236520

42. WHO. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19. *Available from:* https://www.who.int/publications/i/item/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19 [Date of access: 15th May 2020]

43. The Royal College of Paediatrics and Child Health. Guidancepaediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS). *Available from:* https://www. rcpch. ac. uk/resources/guidance-paediatric-multisystem-inflammatory-syndrome-temporally-associated-covid-19-pims [Date of access: 01th May 2020]

44. Koné-Paut I, Cimaz R. Is it Kawasaki shock syndrome, Kawasaki-like disease or pediatric inflammatory multisystem disease? The importance of semantic in the era of COVID-19 pandemic. *RMD Open*. 2020;6 (2):e001333. doi.org/10.1136/rmdopen-2020–001333

45. Rigante D, Andreozzi L, Fastiggi M, Bracci B, Natale MF, Esposito S. Critical Overview of the Risk Scoring Systems to Predict Non-Responsiveness to Intravenous Immunoglobulin in Kawasaki Syndrome. *Int J Mol Sci.* 2016;17 (3): 278. doi.org/10.3390/ijms17030278

46. Al-Ghafry M, Aygun B, Appiah-Kubi A, Vlachos A, Ostovar G, Capone C, et al. Are children with SARS-CoV-2 infection at high risk for thrombosis? Viscoelastic testing and coagulation profiles in a case series of pediatric patients. *Pediatr Blood Cancer.* 2020;67 (12):e28737. doi.org/10.1002/pbc. 28737

47. Брегель Л. В., Костик М. М., Фелль Л. З., Ефремова О. С., Соболева М. К., Крупская Т. С., и др. Болезнь Кавасаки и мультисистемный воспалительный синдром при инфекции COVID-19 у детей. *Педиатрия им. Г. Н. Сперанского.* 2020; 99 (6): 209–219. doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-6-209-219

48. Akca UK, Kesici S, Ozsurekci Y, Aykan HH, Batu ED, Atalay E, et al. Kawasaki-like disease in children with COVID-19. *Rheumatol Int.* 2020;40 (12):2105–2115. doi.org/10.1007/s00296-020-04701-6

49. Bhattacharjee S, Banerjee M, Pal R. COVID-19 Associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis and Coagulopathy: Targeting the Duumvirate. *Indian Pediatr.* 2020;57 (9): 827–833. doi.org/10.1007/s13312-020-1962-z

50. Prata-Barbosa A, Lima-Setta F, Santos GR dos, Lanziotti VS, Castro RE de, Souza DC de, et al. Pediatric patients with COVID-19 admitted to intensive care units in Brazil: a prospective multicenter study. *J Pediatr (Rio J).* 2020;96:582–92. doi.org/10.1016/j. jped. 2020.07.002

51. Qiu H, Wu J, Hong L, Luo Y, Song Q, Chen D. Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2020;20 (6): 689–696. doi.org/10.1016/S1473–3099 (20) 30198–5

52. Waltuch T, Gill P, Zinns LE, Whitney R, Tokarski J, Tsung JW, et al. Features of COVID-19 post-infectious cytokine release syndrome in children presenting to the emergency department. *Am J Emerg Med.* 2020; 38 (10):P2246. E3–2246. E6. doi.org/10.1016/j. ajem. 2020.05.058

53. Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, Rosenthal EM, Muse A, Rowlands J, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State. *N Engl J Med.* 2020; 383: 347–358. doi.org/10.1056/NEJMoa2021756

54. Toubiana J, Poirault C, Corsia A, Bajolle F, Fourgeaud J, Angoulvant F, et al. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. *BMJ.* 2020; 369: m2094. doi.org/10.1136/bmj. m2094

55. Harwood R, Partridge R, Minford J, Almond S. Paediatric abdominal pain in the time of COVID-19: a new diagnostic dilemma. *J Surg Case Rep.* 2020; 2020 (9):rjaa337. doi.org/10.1093/jscr/rjaa337

56. Debaugnies F, Mahadeb B, Ferster A, Meuleman N, Rozen L, Demulder A, et al. Performances of the H-Score for diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adult and pediatric patients. *Am J Clin Pathol.* 2016;145:862–70. doi.org/10.1093/ajcp/aqw076

## REFERENCES

1. ProMED International Society for Infectious Diseases. *Undiagnosed pneumonia – China (Hubei): Request For Information.* Available from: https://promedmail. org/promed-post/?id=6864153%20#COVID19 [Date of access: 30th December 2019]

2. WHO. Director-General's statement on IHR Emergency Committee on Novel Coronavirus (2019-nCoV). *Available from:* https://www. who. int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-statement-on-ihr-emergency-committee-on-novel-coronavirus- (2019-ncov) [Date of access: 30th January 2020]

3. WHO. Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19–11 March 2020. *Available from:* https://www. who. int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19–11-march-2020 [Date of access: 11th March 2020]

4. WHO. Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. *Available from:* https://covid19. who. int [Date of access: 01th March 2021]

5. Jiang L, Tang K, Levin M, Irfan O, Morris SK, Wilson K, et al. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents. *Lancet Infect Dis.* 2020;20: e276–88. doi.org/10.1016/S1473–3099 (20) 30651–4

6. Zimmermann P, Curtis N. COVID-19 in Children, Pregnancy and Neonates: A Review of Epidemiologic and Clinical Features. *Pediatr Infect Dis J.* 2020; 39 (6):469–477. doi.org/10.1097/INF. 0000000000002700

7. Nakra NA, Blumberg DA, Herrera-Guerra A, Lakshminrusimha S. Multi-System Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Following SARS-CoV-2 Infection: Review of Clinical Presentation, Hypothetical Pathogenesis, and Proposed Management. *Children.* 2020;7 (7),69. doi.org/10.3390/children7070069

8. Moreno-Galarraga L, Urretavizcaya-Martínez M, Alegría Echauri J, García Howard M, Ruperez García E, Aguilera-Albesa S, et al. SARS-CoV-2 infection in children requiring hospitalization: the experience of Navarra, Spain. *World J Pediatr.* 2020; 16 (6): 614–622. doi.org/10.1007/s12519-020-00393-x

9. Radia T, Williams N, Agrawal P, Harman K, Weale J, Cook J, et al. Multi-system inflammatory syndrome in children &

adolescents (MIS-C): A systematic review of clinical features and presentation. *Paediatr Respir Rev.* 2020. doi.org/10.1016/j. prrv. 2020.08.001

10. Ramcharan T, Nolan O, Lai CY, Prabhu N, Krishnamurthy R, Richter AG, et al. Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome: Temporally Associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS): Cardiac Features, Management and Short-Term Outcomes at a UK Tertiary Paediatric Hospital. *Pediatr Cardiol.* 2020; 41 (7): 1391–1401. doi.org/10.1007/s00246-020-02391-2

11. Riollano-Cruz M, Akkoyun E, Briceno-Brito E, Kowalsky S, Reed J, Posada R, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: A New York City experience. *J Med Virol.* 2021;93:424–433. doi.org/10.1002/jmv. 26224

12. Kogan EA, Berezovsky YS, Protsenko DD, Bagdasaryan TR, Gretsov EM, Demura SA, et al. Pathological anatomy of infection caused by SARS-COV-2. *Russian Journal of Forensic Medicine.* 2020;6 (2):8–30. doi.org/10.19048/2411-8729-2020-6-2-8-30 (in Russian)

13. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383:120–128. doi.org/10.1056/NEJMoa2015432

14. Mitchell WB. Thromboinflammation in COVID-19 acute lung injury. *Paediatr Respir Rev.* 2020;35:20–24. doi.org/10.1016/j.prrv. 2020.06.004

15. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost.* 2020; 18:1094–1099. doi.org/10.1111/jth. 14817

16. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020; 18 (4): 844–7. doi.org/10.1111/jth. 14768

17. Kuznik BI, Khavinson VK, Linkova NS. COVID-19: impact on immunity, hemostasis and possible methods of correction. *Uspekhi fiziologicheskih nauk.* 2020; 51 (4): 51–63 (in Russian). doi.org/10.31857/S0301179820040037

18. Namazova-Baranova LS, Baranov AA. COVID-19 and children. *Pulmonologiya.* 2020; 30 (5): 609–628 doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-5-609-628. (in Russian)

19. Galstyan GM. Coagulopathy in COVID-19. *Pulmonologiya.* 2020;30 (5):645–657 (in Russian). doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-5-645-657

20. Makatsariya AD, Grigoreva KN, Mingalimov MA, Bitsadze VO, Khizroeva JK, Tretyakova MV, et al. Coronavirus disease (COVID-19) and disseminated intravascular coagulation syndrome. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction* 2020; 14 (2): 123–131. doi.org/10.17749/2313–7347.132. (in Russian)

21. Alexeeva EI, Tepaev RF, Shilkrot IY, Dvoryakovskaya TM, Surkov AG, Kriulin IA. COVID-19-Induced "Cytokine Storm" – a Unique Form of Macrophage Activation Syndrome. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2021; 76 (1): 51–66. doi.org/10.15690/vramn1410

22. Rannucci M, Ballotta A, Di Dedda U, Bayshnikova E. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J Thromb Hemost.* 2020;18:1747–1751. doi.org/10.1111/jth. 14854

23. Zuo Y, Yalavarthi S, Shi H, Gockman K, Zuo M, Madison JA, et al. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight.* 2020; 5 (11). doi.org/10.1172/jci. insight. 138999

24. Jackson SP, Darbousset R, Schoenwaelder SM. Thromboinflammation: challenges of therapeutically targeting coagulation and other host defense mechanisms. *Blood.* 2019;133 (9):906–918. doi.org/10.1182/blood-2018-11-882993

25. Schramm W, Seitz R, Gürtler L. COVID-19-associated coagulopathy – Hypothesis: Are Children protected due to enhanced thrombin inhibition by higher $\alpha^2$-Macroglobulin ($\alpha^2$-M)? *J Thromb Haemost.* 2020;18 (9):2416–2418. doi.org/10.1111/JTH. 15013

26. Heinz C, Miesbach W, Herrmann E, Sonntagbauer M, Raimann F, Zacharowski K, et al. Greater Fibrinolysis Resistance but No Greater Platelet Aggregation in Critically Ill COVID-19 Patients. *Anesthesiology.* 2021;134 (3):457–467. doi.org/10.1097/ALN. 0000000000003685

27. Spieza L, Boscolo A, Poletto F, Cerutti L, Tiberio I, Campello E, et al. COVID-19-related severe hypercoagulability in patients admitted to intensive care unit for acute respiratoryfailure. *Thromb Haemost.* 2020;120:998–1000. doi.org/10.1055/s-0040–1710018

28. Bovt EA, Brazhnik VA, Bulanov AY, Vasilyeva EY, Vuimo TA, Zateyshchikov EN, et al. Results of multicenter monitoring of hemostasis parameters in patients with COVID-19. *Pediatriya.* 2020; 99 (6):62–72. doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-6-62-73 (in Russian)

29. Xu P, Zhou Q, Xu J. Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients. *Ann Hematol.* 2020; 99: 1205-8. doi.org/10.1007/s00277-020-04019-0

30. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet.* 2020; 395 (10239): 1771–1778. doi.org/10.1016/S0140-6736 (20) 31103-X

31. Ebmeier S, Cunnington AJ. What do differences in case fatality ratios between children and adults tell us about COVID-19? *Eur Respir J.* 2020; 56:2001601. doi.org/10.1183/13993003.01601–2020

32. Sun D, Li H, Lu X–X, Xiao H, Ren J, Zhang F-R, et al. Clinical features of severe pediatric patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan: a single center's observational study. *World J Pediatr.* 2020; 16 (3): 251–259. doi.org/10.1007/s12519-020-00354-4

33. Brisca G, Ferretti M, Sartoris G, Damasio MB, Buffoni I, Pirlo D, et al. The early experiences of a single tertiary Italian emergency department treating COVID-19 in children. *Acta paediatrica.* 2020; 109 (10): 2155–2156. doi.org/10.1111/apa.15451

34. Yasuhara J, Kuno T, Takagi H, Sumitomo N. Clinical characteristics of COVID-19 in children: *A systematic review. Pediatr Pulmonol.* 2020;55 (10):2565–2575. doi.org/10.1002/ppul.24991

35. Vakili S, Savardashtaki A, Jamalnia S, Tabrizi R, Nematollahi MH, Jafarinia M, et. al. Laboratory Findings of COVID-19 Infection are Conflicting in Different Age Groups and Pregnant Women: A Literature Review. *Arch Med Res.* 2020; 51 (7):603–607. doi.org/10.1016/j. arcmed. 2020.06.007

Bourkhissi L, Fakiri KE, Nassih H, Qadiry RE, Bourrahouat A, Ait Sab I, et al. Laboratory abnormalities in children with novel Coronavirus Disease 2019. *Clin Med Insights Pediatr.* 2020; 14: 1–4. doi.org/10.1177/1179556520955177

37. Wu H, Zhu H, Yuan C, Yao C, Luo W, Shen X, et al. Clinical and Immune Features of Hospitalized Pediatric Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *JAMA Network Open.* 2020; 3 (6):e2010895. doi.org/10.1001/jamanetworkopen. 2020.10895

38. Rathore V, Galhotra A, Pal R, Sahu KK. COVID-19 Pandemic and Children: A Review. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2020;25 (7):574–585. doi.org/10.5863/1551-6776-25.7.574

39. Lee P-I, Hu Y-L, Chen P-Y, Huang Y-Ch, Hsueh P-R, et al. Are children less susceptible to COVID-19? *J. Microb. Immunol.* Infect. 2020;53 (3):371–372. doi.org/10.1016/j. jmii. 2020.02.011

40. Nickbakhsh S, Mair C, Matthews L, Reeve R, Johnson PCD, Thorburn F, et al. Virus-virus interactions impact the population dynamics of influenza and the common cold. *P. Natl Acad Sci Usa.* 2019;116 (52):27142–50. doi.org/10.1073/pnas.

1911083116

41. Rahimi H, Tehranchinia Z. A Comprehensive Review of Cutaneous Manifestations Associated with COVID-19. *Biomed Res Int.* 2020; 2020: 8 doi.org/10.1155/2020/1236520

42. WHO. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19. *Available from:* https://www.who.int/publications/i/item/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19 [Date of access: 15th May 2020]

43. The Royal College of Paediatrics and Child Health. Guidancepaediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS). *Available from:* https://www.rcpch.ac.uk/resources/guidance-paediatric-multisystem-inflammatory-syndrome-temporally-associated-covid-19-pims [Date of access: 01th May 2020]

44. Koné-Paut I, Cimaz R. Is it Kawasaki shock syndrome, Kawasaki-like disease or pediatric inflammatory multisystem disease? The importance of semantic in the era of COVID-19 pandemic. *RMD Open.* 2020;6 (2):e001333. doi.org/10.1136/rmdopen-2020–001333

45. Rigante D, Andreozzi L, Fastiggi M, Bracci B, Natale MF, Esposito S. Critical Overview of the Risk Scoring Systems to Predict Non-Responsiveness to Intravenous Immunoglobulin in Kawasaki Syndrome. *Int J Mol Sci.* 2016; 17 (3): 278. doi.org/10.3390/ijms17030278

46. Al-Ghafry M, Aygun B, Appiah-Kubi A, Vlachos A, Ostovar G, Capone C, et al. Are children with SARS-CoV-2 infection at high risk for thrombosis? Viscoelastic testing and coagulation profiles in a case series of pediatric patients. *Pediatr Blood Cancer.* 2020;67 (12):e28737. doi.org/10.1002/pbc. 28737

47. Bregel LV, Kostik MM, Fell LZ, Efremova OS, Soboleva MK, Krupskaya TS, et al. Kawasaki disease and multisystem inflammatory syndrome in children with COVID-19 infection. Pediatria n. a. G.N. Speransky. 2020; 99 (6): 209–219. doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-6-209-219. (in Russian)

48. Akca UK, Kesici S, Ozsurekci Y, Aykan HH, Batu ED, Atalay E, et al. Kawasaki-like disease in children with COVID-19. *Rheumatol Int.* 2020; 40 (12): 2105–2115. doi.org/10.1007/s00296-020-04701-6

49. Bhattacharjee S, Banerjee M, Pal R. COVID-19 Associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis and Coagulopathy: Targeting the Duumvirate. *Indian Pediatr.* 2020; 57 (9): 827–833. doi.org/10.1007/s13312-020-1962-z

50. Prata-Barbosa A, Lima-Setta F, Santos GR dos, Lanziotti VS, Castro RE de, Souza DC de, et al. Pediatric patients with COVID-19 admitted to intensive care units in Brazil: a prospective multicenter study. *J Pediatr (Rio J).* 2020;96:582–92. doi.org/10.1016/j. jped. 2020.07.002

51. Qiu H, Wu J, Hong L, Luo Y, Song Q, Chen D. Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2020;20 (6):689–696. doi.org/10.1016/S1473–3099 (20) 30198–5

52. Waltuch T, Gill P, Zinns LE, Whitney R, Tokarski J, Tsung JW, et al. Features of COVID-19 post-infectious cytokine release syndrome in children presenting to the emergency department. *Am J Emerg Med.* 2020; 38 (10):P2246. E3–2246. E6. doi.org/10.1016/j. ajem. 2020.05.058

53. Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, Rosenthal EM, Muse A, Rowlands J, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State. *N Engl J Med.* 2020;383:347–358. doi.org/10.1056/NEJMoa2021756

54. Toubiana J, Poirault C, Corsia A, Bajolle F, Fourgeaud J, Angoulvant F, et al. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. *BMJ.* 2020;369: m2094. doi.org/10.1136/bmj. m2094

55. Harwood R, Partridge R, Minford J, Almond S. Paediatric abdominal pain in the time of COVID-19: a new diagnostic dilemma. *J Surg Case Rep.* 2020; 2020 (9):rjaa337. doi.org/10.1093/jscr/rjaa337

56. Debaugnies F, Mahadeb B, Ferster A, Meuleman N, Rozen L, Demulder A, et al. Performances of the H-Score for diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adult and pediatric patients. *Am J Clin Pathol.* 2016;145:862–70. doi.org/10.1093/ajcp/aqw076

**Сведения об авторах**

***Гомелля М. В.*** – ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор кафедры детских болезней и детских инфекций, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия; e-mail: marina_gomellya@mail.ru.

***Татаринова А. В.*** – ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, ассистент кафедры детских болезней и детских инфекций, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия; e-mail: alexandra.tatarinova@gmail.com, тел. 8 (914) 9460571

***Крупская Т. С.*** – ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, кандидат медицинских наук, заведующая кафедрой детских болезней и детских инфекций, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия; e-mail: t.krupskaya@ismu.baikal.ru

***Рычкова Л. В.*** – ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», 664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, Россия; e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru

**Information about authors**

***Marina V. Gomellya*** – MD, Professor at the Department of Children's Diseases and Children's Infections, Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia, Address: 664003, Russian Federation, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya, 1; e-mail: marina_gomellya@mail.ru

***Alexandra V. Tatarinova*** – Pediatrician, Assistant of the Department of Children's Diseases and Children's Infections, Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia. Address: 664003, Russian Federation, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya, 1; e-mail: alexandra.tatarinova@gmail.com, тел.: 8 (914) 9460571

***Tamara S. Krupskaya*** – MD, Head of the Department of Children's Diseases and Children's Infections, Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia. Address: 664003, Russian Federation, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya, 1; e-mail: t.krupskaya@ismu.baikal.ru

***Lyubov V. Rychkova –*** MD, RAS professor, Director of the Federal State Public Scientific Institution Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russia Address: 664003, Russian Federation, Irkutsk, Timiryazeva, 16; e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru

# ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ
# OCCUPATIONAL DISEASES

## СИЛИКОАРТРИТ: ВОПРОСЫ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ, ПРОФИЛАКТИКИ

**Кукс А.Н.,**
**Катаманова Е.В.,**
**Тихонова И.В.,**
**Павленко Н.А.,**
**Панчукова К.В.**

ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований», (665827, Иркутская обл., г. Ангарск, микрорайон 12а, д.3, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
**Катаманова Елена Владимировна,**
e-mail: katamanova_e_v@mail.ru

### РЕЗЮМЕ

***Обоснование**. Тяжесть течения силикоза усугубляется при присоединении осложнений, одним из серьезных и редких осложнений силикоза является силикоартрит или синдром Каплана (СК), доля которого составляет 0,1–0,6% всех случаев силикоза. Силикоартрит существенно снижает качество жизни заболевших и приводит к стойкой утрате трудоспособности.*

***Цель исследования**. Установить наиболее значимые методы диагностики силикоартрита для раннего обнаружения заболевания и предотвращения развития осложнений.*

***Материалы и методы**. В статье представлены клинические случаи силикоза и его редкого осложнения – СК. Основой диагностики данной патологии являются рентгенологические, иммунологические и функциональные методы.*

***Результаты.** У пациентов со стажем более 5 лет в условиях воздействия аэрозолей фиброгенного действия, содержащих кремний диоксид кристаллический, с превышением предельно допустимой концентрации от 2,3 до 4 раз на основании мультиспиральной компьютерной томографии легких, при проведении которой в верхних и нижних долях легких определялись множественные полиморфные очаги, диаметром от 2 до 10 мм, частью сливающиеся между собой в перибронховаскулярные муфты, а также перифокально участки снижения воздушности по типу матового стекла и утолщение аксиального интерстиция, был установлен диагноз позднего силикоза, узелковая форма 2 стадии, диагноз был подтвержден данными биопсии. В динамике через 5 лет присоединились артралгические жалобы. На основании иммунологического (повышение фактора некроза опухоли-альфа, интерлейкин-1 б), рентгенологического исследования (остеоартроз дистальных и проксимальных межфаланговых, лучезапястных, плюсне-фаланговых суставов) диагноз был уточнен, как силикоартрит: синдром Каплана.*

***Заключение**. Диагностика силикоза и его осложнений на доклиническом этапе у работников, контактирующих с кварцевой пылью более 5 лет должна включать в себя: МСКТ легких, определение ФНО-альфа, ИЛ-1b, ревматоидного фактора и исследование функции внешнего дыхания, которые должны проводиться в профпатологических центрах.*

***Ключевые слова:** силикоз, диагностика силикоартрита, синдром Каплана, фиброгенная пыль, профессиональные заболевания легких.*

**Для цитирования:** Кукс А.Н., Катаманова Е.В., Тихонова И.В., Павленко Н.А., Панчукова К.В. Силикоартрит: вопросы ранней диагностики, профилактики. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6 (3): 154–162. doi: 10.29413/ABS. 2021–6.3.16

Статья поступила: 10.03.2021
Статья принята: 07.07.2021
Статья опубликована: 13.08.2021

# SILICOARTHRITIS: ISSUES OF EARLY DIAGNOSIS, PREVENTION

**Kuks A.N.,**
**Katamanova E.V.,**
**Tikhonova I.V.,**
**Pavlenko N.A.,**
**Panchukova K.V.**

East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research (microdistrict 12a, 3, 665827, Irkutsk region, Angarsk, Russian Federation)

Corresponding author:
**Elena V. Katamanova,**
e-mail: katamanova_e_v@mail.ru

## ABSTRACT

***Background.*** *The severity of the course of silicosis is aggravated by the addition of complications; one of the serious and rare complication of silicosis is silicoarthritis or Kaplan's syndrome (KS), which accounts for 0.1-0.6% of all cases of silicosis. Silicoarthritis significantly reduces the quality of the life of patients and leads to early and persistent disability.*

***Aim.*** *To establish the most significant methods of diagnosing silicoarthritis for early detection of the disease and prevention of complications.*

***Materials and methods.*** *The article presents clinical cases of silicosis and its rare complication - SC. The basis for the diagnosis of this pathology is X-ray, immunological and functional methods.*

***Results.*** *In patients with more than 5 years of experience exposed to aerosols of fibrogenic action, crystalline silicon dioxide, with an excess of the MPC level from 2.3 to 4 times on the basis of MSCT of the lungs, during which multiple polymorphic foci with a diameter of 2 up to 10 mm, partly merging with each other into peribronchovascular couplings, as well as perifocal areas of reduced airiness like ground glass and thickening of the axial interstitium, a diagnosis of late silicosis, stage 2 nodular form was established, the diagnosis was confirmed by biopsy data. In dynamics, after 5 years, arthralgic complaints joined. On the basis of immunological (increased TNF-alpha, IL-1b), X-ray examination (osteoarthritis of the distal and proximal interphalangeal, wrist, metatarsophalangeal joints), the diagnosis was clarified as Silicoarthritis: Kaplan's syndrome.*

***Conclusion.*** *Diagnosis of silicosis and its complications at the preclinical stage in workers who have been in contact with silica dust for 5 years or more should include: MSCT of the lungs, determination of TNF-alpha, IL-1b, rheumatoid factor, and a study of respiratory function.*

***Key words:*** *silicosis, diagnosis of silicoarthritis, Kaplan syndrome, fibrogenic dust, occupational lung diseases.*

**For citation:** Kuks A.N., Katamanova E.V., Tikhonova I.V., Pavlenko N.A., Panchukova K.V. Silicoarthritis: issues of early diagnosis, prevention. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(3): 154 -162. doi: 10.29413/ABS.2021-6.3.16

Received:10.03.2021
Accepted: 07.07.2021
Published: 13.08.2021

## ОБОСНОВАНИЕ

По оценкам международной организации труда (МОТ) около 2,3 млн. людей ежегодно погибают в результате несчастных случаев на своем рабочем месте или связанных с работой заболеваний, у большинства из них (до 2 млн.) к смерти приводят тяжелые формы профессиональной патологии и их осложнения [1].

Силикоз, относящийся к группе пневмокониозов – наиболее частое и одно из тяжелых профессиональных заболеваний легких, возникающее в результате вдыхания пыли, содержащей двуокись кремния. Кремний обладает фиброгенными свойствами, которые зависят от структуры его кристаллической решетки, величины (0,5–5 мкм) частиц, массы поступающей пыли в организм. Наиболее агрессивными являются полученные в результате нагрева, конденсации и перекристаллизации диоксида кремния – тридимит и кристобалит [2–6]. Тяжесть и темп развития силикоза зависят от вида вдыхаемой пыли, от длительности ее воздействия на организм, от сопротивляемости и иммунного статуса самого организма и от присоединившихся осложнений [7].

Если говорить об осложнениях силикоза, то они многочисленны. Наиболее часто силикоз осложняется туберкулезом легких. Но особого внимания заслуживает силикоартрит (ревматоидный пневмокониоз) – это сочетание интерстициальной или узелковой формы силикоза с ревматоидным артритом. Силикоартрит еще называют синдромом Калине-Каплана, так как данное заболевание было описано врачом Colinet (1950) и в 1953 г. Капланом. Это профессиональное заболевание рабочих силикозоопасных профессий, которое характеризуется сочетанием признаков силикоза и артрита, но по клинике и данным рентгенологических обследований сходно с ревматоидным.

При классическом течении силикоартрита, болезнь развивается медленно с начальным поражением отдельных групп суставов, характерна симметричность. Появляются болевые ощущения и скованность в суставах, припухлость и гиперемия кожных покровов, могут быть признаки интоксикации с повышением температуры. Легочные симптомы скудные, появляется незначительный сухой кашель, одышка при физической нагрузке, болезненность в грудной клетке. Но несмотря на скудную клиническую картину, выявляются ранние симптомы эмфиземы. При проведении спирометрии, отмечается нарушение вентиляционной способности легких и характерны рестриктивные изменения. Для диагностики силикоартрита характерно выявление в крови ревматоидного фактора в значительных титрах, лейкоцитоз и увеличение СОЭ. При тяжелых формах силикоартрита симптомы усиливаются, появляются постоянные боли во всех суставах, скованность продолжается в течение дня, что значительно ухудшает качество жизни пострадавших [8].

Сочетание силикоза с ревматоидным артритом, а возможно и с системной волчанкой, склеродермией, дерматомиозитом обусловлено общностью некоторых механизмов нарушений иммунореактивности, в связи с чем, может рассматриваться как осложнение [1].

В случае формирования пневмокониоза от кремний содержащей пыли, частицы фиброгенного действия потенцируют белки, продуцируемые иммунокомпетентными клетками и участвующие в комплексной регуляции воспалительных и иммунных процессов в организме человека. Существует иммунологическая теория, которая утверждает, что формирование пневмокониоза от кремний содержащей пыли, всегда протекает с процессами фагоцитоза частиц пыли, содержащих кварц макрофагами [9]. В других источниках говорится о прямой корреляционной зависимости скорости гибели макрофагов и фиброгенной активности пыли. Образование силикотического узелка формируется в несколько этапов, на первом из которых всегда происходит разрушение макрофагов. Ряд ферментов высвобождается после распада макрофагов и могут служить повреждающим фактором для легочной ткани. На фоне образовавшегося очага воспаления протекают восстановительные процессы, где факторы роста являются активаторами выработки мезенхимальных клеток, и оказывают регулирующую функцию в неоваскуляризации и эпителизации в тканях легкого, где произошла деструкция. В случае, если эти процессы выходят из-под контроля, развивается фиброз легких [2, 10].

Величковский Б.Т. считает, что при воздействии пыли, стереотипность прослеживается на уровне целостного организма в виде неспецифической по отношению к этиологическому фактору по мобилизации кислородозависимой бактерицидной системы фагоцитов, как первичного ответа организма безотносительно к виду раздражителя дыхательных путей – микроба или пыли [11].

В настоящее время наибольшим признанием пользуются теории, согласно которым основными механизмами действия кварцевой пыли являются фагоцитоз, непосредственное влияние частиц кварца, имеющих на своей поверхности химически активные радикалы, на цитоплазму макрофагов, вызывающее повреждение мембран внутриклеточных органелл. Последнее нарушает процессы энергетического обмена в легочной ткани и способствует в последующем развитию коллагенов [12].

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Установить наиболее значимые методы диагностики силикоартрита для раннего обнаружения заболевания и предотвращения развития осложнений.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Основным методом диагностики силикоза является рентгенография органов грудной клетки, а с целью объективизации и выявления ранних изменений в легких, используется метод компьютерной томографии.

Такой более чувствительный метод лучевой диагностики, как мультиспиральная компьютерная томография, позволяет выявить интерстициальные поражения лёгочной паренхимы на уровне терминальных отделов бронхиол, ацинусов, мелкие узелковые затемнения, зоны «матового стекла» и «сотовые изменения», которые не выявляются при обычной рентгенографии и т.д. [9, 12, 13, 14]. Морфологические изменения в легких при силикозе существуют уже в тот период, когда при рентгенологическом обследовании они еще не определяются.

Для оценки функции внешнего дыхания проведена спирография с помощью спирометра «Shiller Spirovit 1», Швейцария. Спирография выполнялась по стандарту Американского торакального и Европейского респираторного обществ [15].

Определены показатели общего анализа крови (ОАК): количество лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов, цветной показатель, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), глюкоза крови, биохимические показатели (С-реактивный белок, ревматоидный фактор, щелочная фосфатаза) на биохимическом фотометре («Cormay multy», Польша). С помощью иммуноферментного анализа определены фактор некроза опухоли-альфа (ФНО-альфа- TNF-α) и ИЛ-1b. Для диагностики СК проводили рентгенологическое исследование суставов кистей.

Диагностика силикоза основывается на сопоставлении имеющихся рентгенологических признаков со всеми данными общеклинического исследования и условиями труда обследуемых рабочих. Клиническое же выражение получают в основном сопутствующие силикозу или осложняющие его заболевания.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для демонстрации диагностики силикоза и силикоартрита нами приведены клинические примеры.

Пациент Д., 1963 г.р., стаж работы горнорабочим очистного забоя 9 лет 8 месяцев в условиях воздействия аэрозолей фиброгенного действия кремний диоксида кристаллического (квакристобалит, тридимит), с превышением ПДК от 2,3–3,3 раз, при содержании пыли более 70% (кварцит, динас и др.). Поступил в клинику для связи заболевания с профессией в 2016 г., постконтактный период составил 3 года. При прохождении медицинского осмотра в 2012 г. были выявлены изменения на рентгенографии органов грудной клетки. До 2012 г. данные периодических медицинских осмотров отсутствуют. Пациент был направлен на консультацию к фтизиатру. Высказано предположение о пневмокониозе. Направлен в клинику ФГБНУ ВСИМЭИ для углубленного обследования, решения экспертных вопросов. При поступлении жалобы на выраженную одышку инспираторного характера при умеренной физической нагрузке, приступообразный сухой кашель, периодически с отхождением светлой мокроты в незначительном количестве, тахикардию, слабость.

На рентгенографии органов грудной клетки от 2013г: легочные поля повышенной прозрачности. На фоне усиленного и деформированного легочного рисунка, больше в верхне-средних отделах определяются мелкие до 1,5 мм в диаметре и средние до 4 мм в диаметре мелкопятнистые тени неправильной округлой формы, больше в латеральных отделах. Корни расширены, имеют «обрубленный» вид. Справа над куполом диафрагмы плевродиафрагмальные спайки. Срединная тень без особенностей.

Было проведено МСКТ-исследование легких с первичной коллимацией 64х0,6 мм, толщиной реформатированных срезов 1,0–5,0 мм (рис. 1). В верхних долях легких, в проекции II сегмента справа и I/II сегмента слева, преимущественно в субплевральных отделах, в том числе вдоль главной междолевой щели, на фоне неравномерного утолщения междолевого и аксиального интерстиция определялись множественные по-

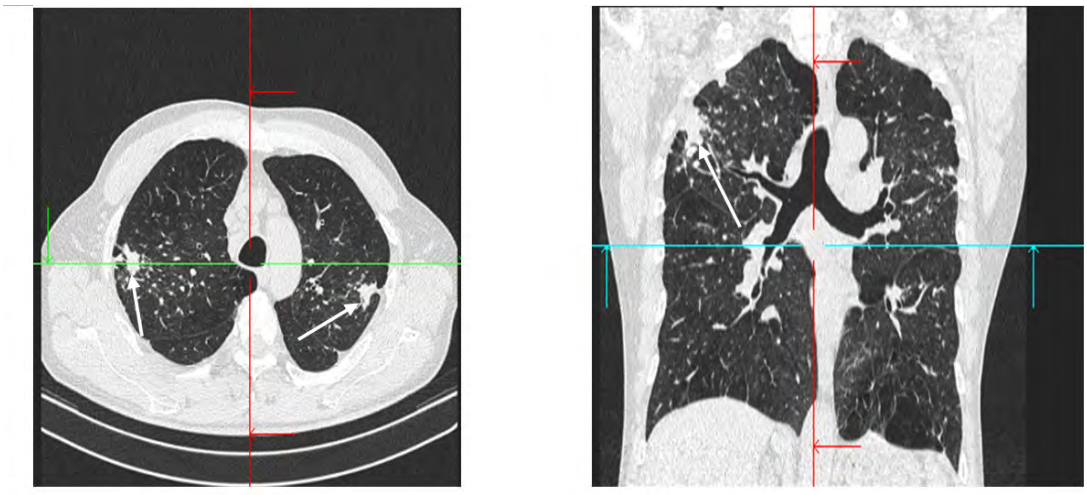


***РИС.1.***
*МСКТ органов грудной полости пациента Д. Стрелочками обозначены очаговые образования.*

***FIG. 1.***
*MSCT of the chest cavity organs of patient D. Arrows indicate focal formations.*

лиморфные очаги, диаметром от 2 до 10 мм, частью сливающиеся между собой в перибронховаскулярные муфты. В структуре отдельных очагов мелкие, гиперденсивные включения (кальцинаты). Аналогичные немногочисленные очаги определялись и в нижних долях легких с обеих сторон. Также в верхних долях, перифокально, участки снижения воздушности по типу матового стекла. В прикорневых отделах легких с обеих сторон отмечалась спикулообразная тяжистость (утолщение аксиального интерстиция). Бронхи проходимы, прослеживаются до субсегментарного уровня. Корни расширены, в корнях множественные, увеличенные до 3 мм, спаянные между собой лимфоузлы, в структуре отдельных – единичные петрификаты.

Заключение: Ретикулонодулярные изменения в легких с обеих сторон с бронхопульмональной и медиастинальной лимфаденопатией.

Для верификации диагноза было рекомендовано выполнение биопсии. Пациент был направлен в торакальное хирургическое отделение областной клинической больницы, где была проведена миниторакотомия слева, биопсия нижней доли левого легкого. Гистологическое заключение: гистологически субплевральные тонкостенные буллы, в паренхиме множественные силикотические гранулемы с наличием кристаллоподобных частиц, единичных очагов фиброза с антракозом, гипертрофия мышечного слоя сосудов. Был установлен диагноз: Поздний силикоз, узелковая форма 2 стадии (3p, 2q, 1r, 1s, pq, em), дыхательная недостаточность I ст.

При динамическом наблюдении в клинике в 2017 г. пациент предъявлял жалобы на усиление одышки, появление болей в проксимальных межфаланговых суставах (ПМФС) кистей, плюсне-фаланговых суставах, коленных, локтевых суставах, утреннюю скованность в течение 1,5–2 часов. В анализах ОАК – СОЭ 38 мм/ч, СРБ +++, РФ +, ЩФ-207 е/л. Уровень ФНО-альфа составил – 18,21 пг/мл, ИЛ-1b – 15,0 пг/мл. Показатели функции внешнего дыхания (ФВД): ФЖЕЛ – 78%, ОФВ1 – 67%, Индекс Тиффно – 62%, ПОС – 58%, МОС25 – 57%, МОС50 – 45%, МОС75 –52%, SaO2 – 88%.

При рентгенологическом исследовании суставов кистей был обнаружен субхондральный склероз суставных поверхностей. Краевые остеофиты у основания дистальных фаланг. Разряжение костной ткани. Сужена суставная щель дистальных, проксимальных межфаланговых суставов и лучезапястных суставов. Заключение: остеоартроз дистальных и проксимальных межфаланговых суставов 2 ст., лучезапястных суставов 1–2 ст. Признаки остеопороза (рис. 2).

Рентгенография стоп в прямой проекции: субхондральный склероз суставных поверхностей. В головке левой проксимальной фаланги определялись хорошо очерченные очаги деструкции и краевые полулунные узуры с гладкими краями, окруженные склеротической каймой. Краевые остеофиты у основания дистальных фаланг. Сужена суставная щель плюсне-фаланговых суставов и дистальных межфаланговых суставов




***РИС. 2.***
*Рентгенограмма кистей пациента Д. Стрелочками отмечены участки остеопороза костной ткани.*

***FIG 2.***
*X-ray of the hands of patient D. Arrows mark areas of osteoporosis of the bone tissue.*

1 пальцев стоп. Заключение: артрозные изменения плюсне-фаланговых суставов справа 2–3 ст., слева 1–2 ст. (рис. 3).

Учитывая клинику, рентгенологическую картину, данные биохимического анализа крови, был уточнен диагноз: Силикоартрит: поздний силикоз, узелковая форма II (второй) стадии (3p, 2q, 1r, 1s, pq, em), дыхательная недостаточность 2 ст. Ревматоидный артрит, развернутая стадия, серопозитивный по РФ, полиартрит, эрозивный, системные проявления (ревматоидные узелки), Rst III, активность II, ФН II (синдром Каплана).

Пациентка С., 1959 г. р., стаж работы загрузчиком шихты на заводе ферросплавов 29 лет 10 месяцев в условиях воздействия кремния диоксида кристаллического (кварц, кристобалит, тридимит) при содержании в пыли более 70%, фактическое значение 4 мг/м$^3$, при ПДК 1 мг/м$^3$, превышение в 4 раза, время воздействия 100% времени смены. Ежегодно проходила периодический медицинский осмотр. В 2012 г. появились жалобы на боль, ограничение движения в кистях, стопах, утренняя скованность в суставах более 1 часа. Рентгенологические данные кистей и стоп установили остеоартроз дистальных и проксимальных межфаланговых суставов кистей 2 ст., лучезапястных суставов 2 ст., артрозные изменения плюсне-фаланговых суставов стоп справа 2 ст., слева




***РИС. 3.***
*Рентгенограмма стоп пациента Д. Стрелкой отмечены узуры.*

***FIG 3.***
*X-ray of patient D.'s feet. The arrow marks the usurs.*

1–2 ст. Ревматологом был установлен диагноз: ревматоидный артрит, серопозитивный, АЦЦП-негативный, активность 2 средняя (DAS28 = 3,8), неэрозивный (рентгенологическая стадия 1), с системными проявлениями (синдром Рейно), ФК 2. Антиядерные АТ+. Назначался Метотрексат 10 мг в неделю длительно. Продолжала работать. Постепенно появилась одышка сначала при умеренной, затем при незначительной физической активности, сухой кашель. В 2016 г. при прохождении периодического медицинского осмотра на рентгенограмме органов грудной клетки обнаружены множественные очаговые тени разной плотности, на МСКТ органов грудной клетки – признаки диссеминированного процесса легких. Была направлена на консультацию пульмонолога областной клинической больницы, в плановом порядке госпитализирована в отделение торакальной хирургии для дальнейшего дообследования. Проведена торакотомия слева, атипичная резекция легкого, гистологически: ткань легкого с очаговым склерозом с гиалинозом и фокусами антракоза, с лимфо-плазмоцитарными инфильтратами по периферии. Данные очаги располагались в паренхиме легкого и субплеврально. Учитывая длительный стаж работы в контакте с высокофиброгенной пылью, была рекомендована консультация профпатолога.

При обследовании в клинике проведена рентгенография органов грудной клетки: на обзорной рентгенографии органов грудной клетки деструктивных изменений в костной ткани нет. Легочные поля равномерной прозрачности. Очаговых и инфильтративных теней нет. В верхушке левого легкого танталовый шов. Очаговых и инфильтративных теней нет. На фоне усиленного и деформированного легочного рисунка определялись мелкие узелковые тени до 1,5 мм в диаметре. Корни малоструктурные, с кальцинатами. Купол диафрагмы – четкий. Синусы свободные. Срединная тень без особенностей. Заключение: силикоз, узелково-интерстициальная форма 1–2 (первой-второй) ст. (2s, 1p, pq, cl, hi). Рентгенологические данные были подтверждены посредством МСКТ легких.

Была проведена спирометрия: ФЖЕЛ – 90%, ОФВ1 – 77%, Индекс Тиффно – 68,5%, ПОС – 96%, МОС25 – 83%, МОС50 – 59%, МОС75 – 53%. По результатам общего анализа крови – СОЭ 34 мм/ч. Уровень ФНО-альфа составил – 12,4 пг/мл, ИЛ-1b – 13,3 пг/мл.

На основании длительного стажа работы в условиях воздействия промышленных аэрозолей преимущественно фиброгенного действия (АПФД) выше ПДК, характерной рентгенологической, клинической, морфологической картины, осмотра ревматолога был установлен диагноз: силикоартрит: силикоз, узелково-интерстициальная форма 1–2 (первой-второй) ст. (2s, 1p, pq, cl, hi). ДН 1 (один). Ревматоидный артрит, серопозитивный, АЦЦП-негативный, развернутая стадия, активность 2 средняя (DAS28 = 3,8), неэрозивный (рентгенологическая стадия 1), с системными проявлениями (синдром Рейно), ФК 2. Антиядерные АТ+. (синдром Каплана).

Необходимо отметить, что силикоз и его осложнения, в частности силикоартрит, являются не только медицинской, но и социальной проблемой. У заболевших работников за счет потери профессии, формирования стойких нарушений функций организма, стойкой утраты трудоспособности снижается качество жизни, государством выплачиваются значительные материальные выплаты, появляется необходимость подготовки новых высококвалифицированных кадров. Учитывая вышесказанное необходимо проводить обязательные медицинские осмотры согласно приложению к Порядку, утвержденному Приказом Минздрава от 28.01.2021г № 29н – 1 раз в 2 года с обследованием работников, контактирующих с высокофиброгенной пылью, для выявления начальных патологических из-

менений в легких [17]. Лицам с профессиональным стажем 5 лет и более проводить МСКТ органов грудной клетки, определять иммунный статус (ФНО-альфа ИЛ-1b), ревматоидный фактор и исследовать функцию внешнего дыхания [18–20] – на базе профпатологических центров. Разрабатывать и внедрять профилактические мероприятия по предупреждению развития силикоза, к которым относится максимальное очищение воздушной среды на производствах, где определяется содержание пыли выше предельно допустимых концентраций. Руководителям предприятий по выработке компонентов для металлургической промышленности соблюдать нормативные параметры содержания вредных веществ в воздухе производственных помещений, внедряя в работу современные газоочистные комплексы, которые позволят улучшить систему вентиляции и кондиционирования приточного воздуха, тем самым снизить риск развития профессиональных заболеваний органов дыхания у своих работников [21].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ранняя диагностика силикоартрита у работников, контактирующих с кварцевой пылью выше ПДК 5 лет и более, на доклиническом уровне в условиях профпатологических центров включает в себя: МСКТ легких, определение иммунного статуса (ФНО-альфа ИЛ-1b), ревматоидного фактора и исследование функции внешнего дыхания. Внедрение передовых методов очистки воздушной среды на предприятиях, соблюдение руководителями предприятий нормативов по содержанию вредных веществ в воздухе на производстве может значительно изменить течение заболевания, предотвратить развитие выраженных форм, тем самым улучшить качество жизни работника.

**Источник финансирования**

Исследование выполнено в рамках бюджетного финансирования.

**Конфликт интересов**

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Профессиональная патология: национальное руководство. Под ред. Измерова Н. Ф. М.: *ГЭОТАР-Медиа.* 2011

2. Измерова Н. Ф., Чучалина А. Г. Профессиональные заболевания органов дыхания: национальное руководство. М.: *ГЭОТАР-Медиа.* 2015

3. Martínez González C, Prieto González A, García Alfonso L, et all. Silicosis in Artificial Quartz Conglomerate Workers. *Arch Bronconeumol.* 2019; 55 (9):459–464. doi: 10.1016/j. arbres. 2019.01.017

4. Shtraichman O, Kramer MR. Artificial stone silicosis: the Israel epidemic, current view. *Harefuah.* 2017; 156 (8):517–521

5. Ferrante P. Asbestosis and silicosis hospitalizations in Italy (2001-2015): results from the National Hospital Discharge Registry. *Eur J Public Health.* 2019; 29 (5):876–882. doi: 10.1093/eurpub/ckz003

6. Barnes H, Goh NSL, Leong TL, Hoy R. Silica-associated lung disease: An old-world exposure in modern industries. *Respirology.* 2019; 24 (12):1165–1175. doi: 10.1111/resp. 13695

7. Скворцов В. В., Мурадова Х. М., Сатуева Э. Ж., Фатеева О. В. Силикоз как представитель пневмокониозов: взгляд терапевта. *Терапевт.* 2019; 4: 14–20

8. Sürmelİ Z, Oruçoğlu N. Erasmus syndrome: systemic sclerosis and silicosis co-occurrence. *Sarı Int J Rheum Dis.* 2018; 21 (6):1326–1329. doi: 10.1111/1756-185X. 13296

9. Cohen RA, Patel A, Green FH. Lung disease caused by exposure to coal mine and silica dust. *Semin Respir Crit Care Med.* 2008; 29 (6):651–661. doi: 10.1055/s-0028–1101275

10. Leung CC, Yu IT, Chen W. Silicosis. *Lancet.* 2012; 379 (9830): 2008–2018. doi: 10.1016/S0140–6736 (12) 60235–9

11. Величковский Б. Т. Молекулярные и клеточные механизмы развития заболеваний органов дыхания пылевой этиологии. *Изд-во Российского государственного медицинского университета (РГМУ),* 1997

12. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике пневмокониозов. 2018. Доступно на: http://docplayer. ru/29496838-Rekomendacii-po-diagnostike-lecheniyu-i-profilaktike-pnevmokoniozov. ht ml. [date of access: 12 May, 2018]

13. Бабанов С. А., Аверина О. М. Диагностика, лечение и профилактика профессиональных заболеваний легких. *РМЖ.* 2012; 6:306–312. Доступно на: https://www. rmj. ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey [дата доступа: 20 августа 2019]

14. Жестков А. В. Клинические и иммунологические проявления пылевых заболеваний легких: Дис. д-ра мед. наук. Самара, 2010; 32

15. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coateset A. et al. Standartisation of spirometry. *Eur Respir. J.* 2005; 26 (2): 319–338. doi: 10.1183/09031936.05.00034805

16. Jun JS, Jung JI, Kim HR, Ahn MI, Han DH, Koet JM et al. Complications of pneumoconiosis: radiologic overview. *Eur J Radiol.* 2013; 82 (10): 1819–1830. doi: 10.1016/j. ejrad. 2013.05.026

17. Приказ Минздрава России от 28.01.2021 N 29н «Об утверждении Порядка проведения обязательных предварительных и периодических медицинских осмотров работников, предусмотренных частью четвертой статьи 213 Трудового кодекса Российской Федерации, перечня медицинских противопоказаний к осуществлению работ с вредными и (или) опасными производственными факторами, а также работам, при выполнении которых проводятся обязательные предварительные и периодические медицинские осмотры» (Зарегистрировано в Минюсте России 29.01.2021 N 62277) URL: http://www. consultant. ru/document/cons_doc_LAW_375353/. [date of access: 20 August, 2019]

18. Fernández Álvarez R, Martínez González C, Quero Martínez A, et all. Guidelines for the diagnosis and monitoring of silicosis. *Arch Bronconeumol.* 2015; 51 (2): 86–93. doi: 10.1016/j. arbres. 2014.07.010

19. Krefft S, Wolff J, Rose C. Silicosis: An Update and Guide for Clinicians. *Clin Chest Med.* 2020; 41 (4):709–722. doi: 10.1016/j. ccm. 2020.08.012

20. Zhao H, Wang Y, Qiu T, Liu W, Yao P. Autophagy, an important therapeutic target for pulmonary fibrosis diseases. *Clin Chim Acta.* 2020; 502:139–147. doi: 10.1016/j. cca. 2019.12.016

21. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 28.01.2021 N 2 «Об утверждении санитарных правил и норм СанПиН 1.2.3685–21 «Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и (или) безвредности для человека факторов среды обитания» (вместе с «СанПиН 1.2.3685–21. Санитарные правила и нормы…») (Зарегистрировано в Минюсте России 29.01.2021 N 62296). URL: http://www. consultant. ru/document/cons_doc_LAW_375839/. [date of access: 20 August, 2019]

## REFERENCES


1. Occupational pathology: national guidelines. Ed. Izmerova N. F. M.: *GEOTAR-Media*. 2011. (in Russ.)
2. Occupational respiratory diseases: national guidelines. Ed. Izmerova N. F., Chuchalina A. G. M.: *GEOTAR-Media*. 2015. (in Russ.)
3. Martínez González C, Prieto González A, García Alfonso L, et all. Silicosis in Artificial Quartz Conglomerate Workers. *Arch Bronconeumol.* 2019; 55 (9):459–464. doi: 10.1016/j. arbres. 2019.01.017
4. Shtraichman O, Kramer MR. Artificial stone silicosis: the Israel epidemic, current view. *Harefuah*. 2017; 156 (8):517–521.
5. Ferrante P. Asbestosis and silicosis hospitalizations in Italy (2001-2015): results from the National Hospital Discharge Registry. *Eur J Public Health*. 2019; 29 (5):876–882. doi: 10.1093/eurpub/ckz003
6. Barnes H, Goh NSL, Leong TL, Hoy R. Silica-associated lung disease: An old-world exposure in modern industries. *Respirology*. 2019; 24 (12):1165–1175. doi: 10.1111/resp. 13695
7. Skvortsov VV, Muradova HM, Satueva EZh, Fateeva OV. Silicosis as a representative of pneumoconiosis: a therapist's view. *Therapist*. 2019; 4: 14–20 (In Russ)
8. Sürmelİ Z, Oruçoğlu N. Erasmus syndrome: systemic sclerosis and silicosis co-occurrence. *Sarı Int J Rheum Dis.* 2018; 21 (6):1326–1329. doi: 10.1111/1756-185X. 13296
9. Cohen RA, Patel A, Green FH. Lung disease caused by exposure to coal mine and silica dust. *Semin Respir Crit Care Med.* 2008; 29 (6):651–661. doi: 10.1055/s-0028-1101275
10. Leung CC, Yu IT, Chen W. Silicosis. *Lancet*. 2012; 379 (9830): 2008–2018. doi: 10.1016/S0140-6736 (12) 60235-9
11. Velichkovskii BT. Molekulyarnye i kletochnye mekh-anizmy razvitiya zabolevanii organov dykhaniya pylevoi etiologii. *Izd-vo Rossiiskogo gosudarstvennogo meditsinskogo uni-versiteta (RGMU)*. 1997 (In Russ)
12. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike, lecheniyu i profilaktike pnevmokoniozov. URL: http://docplayer. ru / 29496838-Rekomendacii-po-diagnostike-lecheniyu-i-profilaktike-pnevmokoniozov. ht ml. [date of access: 29 May, 2018]. (In Russ.)
13. Babanov SA, Averina OM. Diagnostics, treatment and prevention of occupational lung diseases. *Breast cancer.* 2012; 6: 306–312. URL: https://www. rmj. ru/articles/bolezni_ dykhatelnykh_putey [date of access: 20 August, 2019] (in Russ.)
14. Zhestkov AV. Clinical and immunological manifestations of dusty lung diseases: Dis. doctor of medical sciences. Samara, 2010; 32. (in Russ.)
15. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coateset A. et al. Standartisation of spirometry. *Eur Respir. J.* 2005; 26 (2): 319–338. doi: 10.1183/09031936.05.00034805
16. Jun JS, Jung JI, Kim HR, Ahn MI, Han DH, Koet JM et al. Complications of pneumoconiosis: radiologic overview. *Eur J Radiol*. 2013; 82 (10): 1819–1830. doi: 10.1016/j. ejrad. 2013.05.026
17. Order of the Ministry of Health of Russia dated January 28, 2021 N 29n «On approval of the Procedure for conducting mandatory preliminary and periodic medical examinations of employees, provided for in part four of Article 213 of the Labor Code of the Russian Federation, a list of medical contraindications to work with harmful and (or) hazardous production factors, as well as work in the performance of which mandatory preliminary and periodic medical examinations are carried out «(Registered in the Ministry of Justice of Russia on January 29, 2021 N 62277) URL: http://www. consultant. ru/document/cons_doc_ LAW_375353 [date of access: 20 August, 2019] (in Russ.)
18. Fernández Álvarez R, Martínez González C, Quero Martínez A, et all. Guidelines for the diagnosis and monitoring of silicosis. *Arch Bronconeumol.* 2015; 51 (2):86–93. doi: 10.1016/j. arbres. 2014.07.010
19. Krefft S, Wolff J, Rose C. Silicosis: An Update and Guide for Clinicians. *Clin Chest Med.* 2020; 41 (4):709–722. doi: 10.1016/j. ccm. 2020.08.012
20. Zhao H, Wang Y, Qiu T, Liu W, Yao P. Autophagy, an important therapeutic target for pulmonary fibrosis diseases. *Clin Chim Acta*. 2020; 502:139–147. doi: 10.1016/j. cca. 2019.12.016
21. Order of the Ministry of Health of Russia dated January 28, 2021 N 29n «On approval of the Procedure for conducting mandatory preliminary and periodic medical examinations of employees, provided for in part four of Article 213 of the Labor Code of the Russian Federation, a list of medical contraindications to work with harmful and (or) hazardous production factors, as well as work in the performance of which mandatory preliminary and periodic medical examinations are carried out «(Registered in the Ministry of Justice of Russia on January 29, 2021 N 62277) URL: http://www. consultant. ru/document/cons_doc_ LAW_375839. [date of access: 20 August, 2019]



**Сведения об авторах**

***Кукс Анна Николаевна*** – врач терапевт клиники Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований; e-mail: missis.kux.2012@yandex. ru. http://orcid. org/0000-0003-4685-3669

***Катаманова Елена Владимировна*** – главный врач клиники Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований, д. м. н., доцент; e-mail: katamanova_e_v@mail.ru. http://orcid.org/0000-0002-9072-2781

***Тихонова Инна Владимировна*** – заведующая КДО клиники Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований; e-mail: Tikhonovaiv69@mail.ru. http://orcid.org/0000-0001-8935-9308

***Павленко Наталья Александровна*** – заведующая терапевтическим отделением клиники Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований; e-mail: ale21277@mail.ru. http://orcid.org/0000-0001-7097-5864

***Панчукова Ксения Викторовна*** – заведующая отделением лучевой диагностики Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований; e-mail: ksenia973@bk.ru. http://orcid.org/0000-0002-7334-5320

**Information about the authors**

***Anna N. Kuks*** – general practitioner of the clinic East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research; e-mail: missis.kux.2012@yandex.ru. http://orcid.org/0000-0003-4685-3669

***Elena V. Katamanova*** – head doctor of the clinic East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, Doctor of Medical Sciences, assistant professor, e-mail: katamanova_e_v@mail.ru. http://orcid.org/0000-0002-9072-2781

***Inna V. Tikhonova*** – head of the consultative and diagnostic department of the clinic East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research; e-mail: Tikhonovaiv69@mail.ru, Irkutsk region. http://orcid.org/0000-0001-8935-9308

***Natalya A. Pavlenko*** – head of the clinic's therapy department East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research; e-mail: ale21277@mail.ru. http://orcid.org/0000-0001-7097-5864

***Ksenia V. Panchukova*** – head of the Department of Radiation Diagnostics department of the clinic East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research; e-mail: ksenia973@bk.ru. http://orcid.org/0000-0002-7334-5320

**Вклад авторов**

Кукс А. Н. – проведение практической части исследования

Катаманова Е. В. – написание текста статьи

Тихонова И. В. – написание текста статьи

Павленко Н. А. – набор клинического материала

Панчукова К. В. – проведение практической части исследования

# ПСИХОЛОГИЯ И ПСИХИАТРИЯ
# PSYCHOLOGY AND PSYCHIATRY

## КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ У ЛИЦ С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА И ОЖИРЕНИЕМ

**Черевикова И.А.,**
**Мясищев Н.А.,**
**Поляков В.М.,**
**Рычкова Л.В.**

ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья, семьи и репродукции человека» (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
**Черевикова Ирина Александровна**,
e-mail: gothic.craze@mail.ru

### РЕЗЮМЕ

***Обоснование**. В современном обществе прирост населения с избыточной массой тела и ожирением увеличивается с каждым годом. Это подтверждает присвоенный рассматриваемой проблеме статус неинфекционной эпидемии 21 века. Вместе с тем, активно увеличивается количество научной информации о влиянии избыточного веса на различные аспекты жизнедеятельности человека, что, несомненно, требует системного обобщения имеющихся данных.*

***Цель.** Представленный обзор литературы посвящен анализу современных научных исследований о специфике когнитивных нарушений у лиц с избыточной массой тела и ожирением.*

***Материалы и методы.** Информационный поиск проводился с использованием интернет-ресурсов (PubMed, Web of Science, eLibrary. ru, frontiersin. org, sciencedirect. com, ncbi. nlm. nih. gov), анализировались литературные источники за период с 2001 по 2020 гг. по следующим ключевым словам: ожирение (obesity), избыточная масса тела (overweight), когнитивные функции (cognitive functions, cognitions), когнитивные нарушения (cognitive impairments).*

***Результаты.** В результате проведенного обзора литературных данных, были выявлены основные направления исследования взаимосвязи когнитивных нарушений с избыточной массой тела, а также связи когнитивной дисфункции с ожирением. Представлена специфика диаметрально противоположных мнений в рамках каждого освященного направления. По результатам проведенного анализа выявленных направлений, в научной среде наиболее распространена точка зрения о наличие связи ожирения с когнитивными нарушениями. В связи с чем, авторами обозначены основные когнитивные нарушения, ассоциированные с лишним весом, и опосредующие их механизмы. А также обозначена возрастная специфика изучаемой проблемы.*

***Выводы.** Несмотря на то, что проблема связи ожирения, избыточной массы тела с когнитивными функциями является разносторонне изученной, выявлен дефицит данных о состоянии мышления, внимания, праксиса, гнозиса, и речи у лиц с лишним весом.*

***Ключевые слова:** когнитивные нарушения, избыточная масса тела, ожирение, память, внимание, мышление, возраст.*

**Для цитирования:** Черевикова И. А., Мясищев Н. А., Поляков В. М., Рычкова Л. В. Когнитивные нарушения у лиц с избыточной массой тела и ожирением. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6 (3): 163–173. doi: 10.29413/ABS. 2021–6.3.17

Статья поступила: 30.04.2021
Статья принята: 22.06.2021
Статья опубликована: 13.08.2021

# COGNITIVE IMPAIRMENTS IN PATIENTS WITH OVERWEIGHT AND OBESITY

**Cherevikova I.A.,**
**Myasishchev N.A.,**
**Polyakov V.M.,**
**Rychkova L.V.**

Federal State Public Scientific Institution
Scientific Centre for Family Health and
Human Reproduction Problems
(Timiryazev str. 16, 664003, Irkutsk,
Russian Federation)

Corresponding author:
**Irina A. Cherevikova**,
e-mail: gothic.craze@mail.ru

## ABSTRACT

***Background.*** *In modern society, the growth of the overweight and obese population increase every year. This confirms the status assigned to the problem under consideration as a non-infectious epidemic of the 21st century. At the same time, the amount of scientific information about the influence of excess weight on various aspects of human life is actively increasing. This undoubtedly requires a systematic generalization of the available data.*

***Aims.*** *The presented literature review is devoted to the analysis of modern scientific research on the specificity of cognitive impairment in overweight and obese people.*

***Materials and methods.*** *Information search was carried out using Internet resources (PubMed, Web of Science, eLibrary.ru, frontiersin.org, sciencedirect.com, ncbi.nlm.nih.gov), literature sources were analyzed for the period from 2001 to 2020 for the following keywords: obesity, overweight, cognitive functions, cognitions, cognitive impairments.*

***Results.*** *As a result of the literature review, the main directions of research on the relationship between cognitive impairment and overweight, as well as the relationship between cognitive dysfunction and obesity, were identified. The specificity of diametrically opposed opinions within the framework of each consecrated trend is presented. According to the results of the analysis of the identified areas, in the scientific community the most common point of view is the presence of a connection between obesity and cognitive impairment. In this connection, the authors identified the main cognitive impairments associated with excess weight and their mediating mechanisms. And also the age specificity of the problem under study is indicated.*

***Conclusions.*** *Despite the fact that the problem of the relationship between obesity, overweight and cognitive functions is comprehensively studied, there is a shortage of data on the state of thinking, attention, praxis, gnosis, and speech in overweight people.*

***Key words:*** *cognitive impairment, obesity, overweight, memory, attention, thinking, age.*

**For citation:** Cherevikova I.A., Myasishchev N.A., Polyakov V.M., Rychkova L.V. Cognitive impairments in patients with overweight and obesity. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(3): 163–173. doi: 10.29413/ABS.2021-6.3.17

Received: 30.04.2021
Accepted: 22.06.2021
Published: 13.08.2021

В настоящее время распространенность когнитивных нарушений среди населения планеты чрезвычайно высока. Так, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в мире когнитивными нарушениями различной степени выраженности страдают 47 млн. человек, и высказываются предположения о том, что в результате увеличения продолжительности жизни населения к 2050 году этот показатель вырастет в три раза [1]. Опасность сложившейся ситуации заключается в том, что когнитивные нарушения, во-первых, ухудшают прогноз заболевания (как неврологического, так и соматического), во-вторых, оказывают негативное влияние на качество жизни пациента и его окружения. При этом ранняя диагностика и своевременное начало терапии когнитивных расстройств может способствовать восстановлению нарушенных функций [2, 3].

Известно, что в патогенезе когнитивных расстройств играют роль неврологические и соматические дисфункции, одним из ярких представителей которых является ожирение [4]. ВОЗ признала ожирение неинфекционной эпидемией XXI в. Частота встречаемости данного заболевания за последние 40 лет возросла в трое среди взрослого, и в четверо среди детского населения земли. По последним данным глобальной оценки ВОЗ «более 1,9 млрд. лиц старше 18 лет имеют избыточный вес, из них свыше 650 млн. страдают ожирением. Распространенность ожирения среди детей и подростков также крайне высока. Так, 340 млн. детей и подростков в возрасте от 5 до 19 лет, и 41 млн. детей в возрасте до 5 лет во всем мире страдают избыточным весом или ожирением» [5]. По данным официальной статистики на 2018 г. в России «более 2 млн. человек страдают ожирением, в том числе 485 тыс. детей» [6]. Прогрессирующий рост количества детей и подростков, страдающих избыточным весом, позволяет потенциально прогнозировать резкое увеличение распространения ожирения в будущем, так как почти у 60% взрослых ожирение начинается в детском и подростковом возрасте [7].

## СВЯЗЬ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ И ИЗБЫТОЧНОЙ МАССЫ ТЕЛА

Избыточная масса тела, согласно литературным данным, не является общепризнанным фактором развития когнитивного дефицита. С одной стороны, есть данные указывающие на отсутствие связи между избыточным весом и состоянием когнитивных функций. Данная позиция отражена в работе Palermo и Dowd (2012), изучавших ассоциацию индекса массы тела и когниций у детей и подростков США в возрасте от 5 до 19 лет с помощью переработанного варианта теста достижений Вудкока-Джонсона (Woodcock Johnson Revised Test of Achievement) и теста на запоминание цифровых интервалов (Memory for Digit Spantest) [8], а также в исследовании Bisset и соавт. (2013), которые получили схожие данные у детей 4–7 лет Канады с использованием оценочной батареи Кауфмана для детей (Kaufman's Assessment Battery for Children) [9].

С другой стороны, существуют противоположные результаты исследований, указывающие на наличие связи избыточной массы тела и когнитивных функций. Так, в работе Li с соавт. (2008) выявлена связь между индексом массы тела и когнитивным снижением у детей и подростков США в возрасте от 8 до 16 лет с применением субтеста «Кубики Коса», являющегося составной частью теста интеллекта Векслера (WISC). Выявленное когнитивное снижение проявлялось в нарушении зрительно-пространственных функций, в то время как оставались сохранны рабочая память, внимание и способность к обучению [10]. В исследовании Суханова А. В. и Денисовой Д. В. (2011) школьников 14–17 лет, с использованием корректурной пробы, теста Лурия с запоминанием 10 слов, а также теста исключения понятий, получены статистически достоверные данные связи избыточной массы тела с нарушениями памяти и концентрации внимания [11]. Незнанов Н. Г. и соавт. (2011) в скрининговом исследовании лиц в возрасте от 33 до 57 лет с применением опросника «Самооценка когнитивных ошибок» (Cognitive Failures Questionnaire, CFQ), шкалы оценки когнитивных функций «Mini Mental State Examination» (MMSE), теста рисования часов и теста «10 слов по Лурии» показали, что избыточная масса тела является предрасполагающим фактором для развития когнитивной недостаточности у мужчин [12].

На наш взгляд, наличие противоречивых данных может объясняться отсутствием четкой унификации способов измерения объемов тела, универсальностью категории «избыточная масса тела» и трудностью в сопоставлении результатов психологических тестов, применяемых разными исследователями.

Таким образом, данные многочисленных исследований указывают на наличие у лиц с избыточной массой тела таких когнитивных нарушений, как: легкое когнитивное снижение, нарушение зрительно-пространственных функций, нарушение памяти и концентрации внимания. Отметим, что когнитивные нарушения у лиц с избыточной массой тела являются менее выраженными и менее вариативными, по сравнению со спектром когнитивных нарушений ассоциированных с ожирением. Более подробный анализ которых представлен ниже, в подразделе «Когнитивные нарушения, ассоциированные с ожирением».

## СВЯЗЬ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ И ОЖИРЕНИЯ

В настоящее время существует два противоположных направления описывающих связь когнитивных нарушений и ожирения. Первое исходит из того, что когнитивные нарушения могут являться фактором риска возникновения ожирения. Так, в работе Новиковой Е. А. с соавт. (2017) показано, что «когнитивные нарушения, а именно нарушения исполнительных функций, материальным субстратом которых являются лобные доли и их взаимодействие с вентральной областью покрышки, полосатого тела и лимбической системы, могут спровоцировать сбои в регуляции пищевого поведения, следствием которого является дисбаланс энергетического обмена, способствующий избыточному накоплению жировой ткани» [13].

Второе направление рассматривает ожирение как фактор риска развития когнитивных нарушений. В данном направлении можно выделить три основных подхода. Представители первого подхода опровергают наличие ассоциации ожирения с когнитивными нарушениями [14]. Данный подход отражается в литературном обзоре Liang J. и соавт. (2014), описывающем ряд исследований, продемонстрировавших наличие отрицательной взаимосвязи между общим когнитивным функционированием и весом, а также работы, указывающие на отсутствие взаимосвязи между этими параметрами [15]. Более позднее исследование Yeh T. K. и соавт. (2015) также показало отсутствие значимой взаимосвязи между индексом массы тела, окружностью талии и когнитивными способностями [16].

Представители второго подхода указывают на частичное влияние ожирения на когниции [17, 18]. Например, в работе Deckers K. и соавт. (2017) описывается лонгитюдное исследование 1807 человек в возрасте от 24 до 83 лет, результаты которого указывают на отсутствие различий исходных показателей когнитивного развития у людей с ожирением и без него. При этом отмечается, что у лиц, ранее обладающих ожирением и сбросивших вес, снижение когнитивных функций проходило быстрее [19].

Следует отметить, что наиболее распространен третьей подход, представители которого склонны связывать ожирение с различными когнитивными нарушениями. Далее представлен подробный анализ работ представителей данного подхода.

## МЕХАНИЗМЫ, ОПОСРЕДУЮЩИЕ КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ У ЛИЦ С ОЖИРЕНИЕМ

В контексте связи между ожирением и когнитивными дисфункциями в литературе обсуждаются следующие механизмы: воспаление, эндотелиальная дисфункция, инсулинорезистентность, нарушение толерантности к углеводам, целербровоскулярная патология, гипертриглицеридемия, гиперактивация эндоканнабиноидной системы (ЭКС), гиперлептинемия, диабет 2-ого типа, липтинорезистентность, генная мутация, метаболический синдром, нарушение синтеза нейропептида Y, глиоз и нарушение толерантности к глюкозе [20–29]. Вместе с тем, известно «коморбидость ожирения и цереброваскулярной патологии и дисциркулярной энцефалопатии, ассоциируемых с соответствующими когнитивными нарушениями, такими как деменция и легкое когнитивное расстройство» [30]. Также есть мнение, что связь между ожирением и когнитивными расстройствами может быть опосредована не столько биологическими механизмами, сколько социально-демографическими факторами, включающими дискриминацию и изоляцию в группе [8].

## КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ОЖИРЕНИЕМ

Наиболее распространенными когнитивными дисфункциями, сопутствующими ожирению, являются различные нарушения памяти, более подробный анализ которых, представлен в следующем подразделе. Отметим, что помимо мнестических расстройств когнитивный дефицит при ожирении отмечался и по другим психическим функциям, таким как внимание, мышление, запоминание и воспроизведение, гнозис, праксис, а также речь. Так, в работе Зуевой И. В. с соавт. (2012) выявлено снижение индекса MMSE (Mini-Mental State Examination – шкала оценки психического статуса), нарушение процессов запоминания и воспроизведения у испытуемых с ожирением по сравнению с группой здоровых лиц [31]. Выявленные нарушения авторы связывают с активацией ЭКС [31, 32].

Широко известно, что ожирение является одним из факторов риска синдрома обструктивного апноэ во сне (СОАС), который, в свою очередь, может выступать в качестве патогенетической основы возникновения когнитивного нарушения [33, 34]. В исследовании Лисовской и соавт. (2017) выявлено нарушение слухоречевой памяти, мышления, а также переключаемости и распределения внимания у подростков (12–14 лет), страдающих ожирением и СОАС в сравнение со сверстниками без СОАС [35].

При ожирении выявлялся и различный спектр расстройств внимания, которые связывают с гипертриглицеридемией [36, 37], метаболическим синдромом [38, 39], с гиперактивацией ЭКС [32, 40–43] и наблюдающейся при моногенных формах ожирения мутацией в гене SIM1 [44].

Нарушения гнозиса и праксиса, диагностируемые при ожирени и в ряде исследований, могут быть спровоцированы эндотелиальной дисфункцией, гиперкоагуляцией, воспалением, оксидативным стрессом, являющимися звеньями патогенеза ожирения [45, 46, 47]. Дефекты конструктивного праксиса при ожирении авторы ассоциируют с метаболическим синдромом [38]. Нарушения праксиса при моногенных формах ожирения, касающиеся мелкой и общей моторики, наблюдаются при гетерозиготной мутации denovo в гене рецептора TrkB [44, 48, 49] и мутацией в гене SIM1, вызывающей синдром Прадера-Вилли [50].

В качестве механизмов, вызывающих задержку речи при моногенных формах ожирения, авторы выделяют гетерозиготную мутацию denovo в гене рецептора TrkB [44, 48, 49] и мутацию в гене SIM1 [50]. В исследовании Benedict C. с соавт. (2011) описывается, что беглость речи страдает в результате мутации FTO-гена (Fat Massand Obesity Associated Gene), связанного с набором жировой массы. Авторы указывают на то, что «данный ген оказывает влияние на когнитивные процессы, связанные со структурами лобной области у пожилых мужчин с ожирением. Так, у мужчин с ожирением и избыточным весом, являющихся носителями FTO-гена, выявлены более низкие показатели по беглости речи, по сравнению с мужчинами, которые не имели данный ген» [51].

Согласно литературным данным, у лиц с ожирением диагностируются нарушения способности к обучению, ухудшение пространственного мышления, изменение скорости психических реакций, которые

воспринимались как последствия оксидативного стресса и некоторых других патофизиологических механизмов, описанных выше [39, 44–46, 48, 49].

Ronan L. и соавт. (2020) обнаружили связь между повышением индекса массы тела и значительным уменьшением/истончением средней толщины коры головного мозга в префронтальной области и нижней лобной извилине, а также латеральной орбитофронтальной коре у школьников 9–11 лет [52]. Известно, что эти области связаны с такими исполнительными функциями как ингибиторный контроль, чувствительность к подкреплению (вознаграждению) и рабочей памятью.

## НАРУШЕНИЕ ПАМЯТИ КАК НАИБОЛЕЕ РАСПРОСТРАНЕННЫЙ ВИД КОГНИТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ ИЗБЫТОЧНОЙ МАССЕ ТЕЛА И ОЖИРЕНИИ

По данным многочисленных исследований, у лиц с избыточной массой тела и ожирением диагностируются нарушения таких видов памяти, как зрительная, слуховая, вербальная, кратковременная, долговременная, рабочая, эпизодическая, процедурная и пространственная. Они чаще всего ассоциированы с биохимическими изменениями, возникающими при ожирении.

Существует несколько точек зрения на проблему возникновения и развития нарушений зрительной и пространственной памяти. Так, ряд авторов связывает нарушение пространственной памяти с гиперлептинемией и лептинорезистентностью [25, 53, 54]. В исследовании Folch J. с соавт. (2012) показано, что лептин может являться модулятором защитных реакций в нервной системе, способствуя активизации познавательной деятельности и частичному обращению вспять симптомов старческой амнезии (memory loss) у пациентов с ожирением [53]. По мнению Матвеевой М. В. с соавт. (2016) «механизм влияния лептина на процессы пространственной памяти объясняют тем, что он является посредником ионотропного рецептора глутамата, индуцирующего долговременный потенциал через приток кальция, который имеет большое значение для памяти и обучения. Соответственно, уровень лептина коррелирует со степенью когнитивных нарушений и может считаться одним из потенциальных факторов риска их возникновения у лиц с ожирением, однако, не зависит от степени тяжести этих расстройств» [55]. Мы предполагаем, что основой для данных утверждений авторов могли послужить также и результаты исследования Zeki A. и соавт. (2012), которые указывают на наличие связи ожирения с гиперлептинемией и ухудшением работы пространственной памяти [25].

Другая группа ученых ассоциирует нарушения пространственной памяти с влиянием инсулинорезистентности. Работы Cetinkalp S. и соавт. (2014), Pratchayasakul W. и соавт. (2015), Wang J. и соавт. (2015) подтвердили влияние высококалорийной диеты, на повышение центральной инсулинорезистентности в гиппокампе и появление нарушений пространственной памяти, характерных для некоторых заболеваний [56–58]. Вместе с тем, некоторые исследователи видят потенциальные механизмы нарушения пространственной памяти в разрастании глиальных клеток и местном воспалении в некоторых областях головного мозга, участвующих в реализации мнестической деятельности. Например, в работах Miller A. A., Spencer S. J. (2014) и Stranahan A. M. (2015), в качестве причин возникновения нарушений пространственной памяти, ассоциированных с гиппокампом и амигдалярным комплексом, указывается на пролиферацию микроглии, процессы местного воспаления на уровне гипоталамуса и ухудшение структурной целостности медиальной височной области, инициируемых циркулирующими цитокинами, свободными жирными кислотами и иммунными клетками [59, 60].

В качестве причин, вызывающих нарушения вербальной памяти, помимо инсулинорезистентности, отмеченной ранее [56–58, 61], выделяют нарушение углеводного обмена и диабет 2 типа [62], а также оксидативный стресс, вызывающий эндотелиальную дисфункцию, гиперкоагуляцию и процессы воспаления [45, 46].

В результате 20-летнего когортного исследования Whitehall II Study 10308 пациентов в возрасте от 35 до 55 лет, у которых оценивались динамические показатели антропометрии, кратковременной вербальной памяти и «гибкого интеллекта», было установлено, что испытуемые с ожирением имели сниженные показатели интеллекта и кратковременной памяти по сравнению с лицами, обладающими нормальной массой тела. Причем в общей когорте обследуемых, связь между избыточным весом и когнитивными способностями была более выраженной к моменту завершения исследования (p=0,006) [63]. Также, нарушения кратковременной памяти при ожирении могут быть вызваны, помимо метаболического синдрома [38], гиперактивацией ЭКС [27, 41–43]. Так, данные нейропсихологического исследования, проведенного Зуевой И. Б. (2012) на взрослых пациентах с ожирением, подтвердили наличие значимой взаимосвязи между гиперактивацией ЭКС при ожирении, и нарушениями кратковременной памяти [31, 32]. В случае моногенных форм ожирения нарушения кратковременной памяти, помимо мутации в гене SIM1 [50, 64] наблюдаются при гетерозиготной мутации denovo в гене рецептора TrkB [44, 48].

Нарушения консолидации памяти Lahiri D. и соавт. (2008) [65], а также Breteler M. (2001) [66] ассоциируют с нарушением синтеза нейропептида Y в гипоталамусе, вызванным дисбалансом нейромедиаторов грелина и лептина, приводящим к ожирению. Так как, гиппокамп и гипоталамус находятся в анатомической близости друг с другом, то данные нарушения приводят к дисфункции консолидации памяти в гиппокампе и ассоциируются с ожирением.

В качестве причин, обуславливающих нарушения долговременной памяти, рассматривают инсулинорезистентность [56–58, 61] и метаболический синдром,

затрагивающий, в основном, слухоречевую модальность долговременной памяти [38]. Кроме того, ряд нарушений долговременной памяти при моногенном ожирении может быть вызван мутацией в гене SIM1 [50, 64]. Как известно, «ген SIM1 находится в 6 хромосоме (локус 6q16.3) и кодирует транскрипционный фактор, необходимый для формирования супраоптического и паравентрикулярного ядер гипоталамуса» [67]. В работе Михалевой О.Г. с соавт. (2014) показано, что лица, страдающие от ожирения, также чаще всего являлись носителями гетерозиготной мутации в гене SIM1, в отличие от лиц без ожирения, у которых таких мутаций не было выявлено. При этом авторами отмечается, что «степень пенетрантности зависит от тяжести мутации, а также от провоцирующих факторов (питание, двигательная активность)» [50, 67]. В исследовании Ramachandrappa S. с соавст. (2013) выявлено 13 мутаций в гене SIM1 ассоциированных с нарушениями симпатической нервной системы, интеллектуальными нарушениями и ухудшением долговременной памяти [64].

Также широко известны работы, указывающие на то, что нарушения рабочей памяти при ожирении могут быть вызваны глиозом в медиобазальной части гипоталамуса [55]. Например, в работах Spyridaki E.C. с соавт. (2014) и Thaler J.P. с соавт. (2012) показана «взаимосвязь повышения СОЭ и фибриногена и высокочувствительного С-реактивного белка, с нарушениями рабочей памяти» [68, 69]. Следует отметить, что нарушение такого специфического вида исполнительных функций как пространственная рабочая память связывают с инсулинорезистентностью, воспалением, вызванным циркулирующими цитокинами, свободными жирными кислотами и иммунными клетками [39, 59, 60].

Нарушение толерантности к глюкозе при ожирении связывают с ухудшением ассоциативной и логической памяти [62].

Согласно литературным данным, в гиппокампе и прилегающих к нему элементов лимбической системы, отвечающих за функции декларативной памяти, установлено наличие большого количества рецепторов инсулина. Что объясняет факт возможного формирования инсулинорезистентости в данных структурах головного мозга, при постоянном высоком уровне инсулина в крови, наблюдаемом при ожирении [63].

Нарушения эпизодической и процедурной памяти, ряд исследователей ассоциирует с гипертриглицеридемией, которая может являться механизмом изменения содержания N-метил-D-аспартата в гиппокампе [36, 37].

## ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ КОГНИТИВНЫХ ДИСФУНКЦИЙ ПРИ ИЗБЫТОЧНОЙ МАССЕ ТЕЛА И ОЖИРЕНИИ

Многочисленные исследования показывают, наличие специфики взаимосвязи избыточной массы тела и ожирения с когнитивными нарушениями в разных возрастных группах. Так, в работе Незнанова Н.Г. с соавт. (2011) показана связь между избыточной массой тела и нарушениями функций памяти и концентрации внимания у лиц подросткового возраста [12]. Отметим, что анализируемый аспект в данном возрастном периоде остается недостаточно изученным и требует дополнительного рассмотрения.

Исследования лиц молодого и среднего возраста выявили дифференциацию видов когнитивного дефицита от степени накопления жировой ткани [70]. Так, у пациентов этого возрастного периода, избыточная масса тела ассоциирована с симптомом мягкого когнитивного снижения, а ожирением – со снижением памяти различной степени выраженности [11].

У лиц пожилого возраста избыточный вес ассоциировался со снижением структурной целостности головного мозга, которое предшествовало когнитивным нарушениям [71]. При этом, в исследованиях Зуевой И.Б. и соавт. (2012) лиц пожилого возраста выявлено, что наличие ожирения в течение длительного периода времени может способствовать развитию когнитивной дисфункции [31, 32].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на многообразие прямо противоположных друг другу мнений о влиянии избыточной массы тела и ожирения на риск возникновения когнитивных нарушений, большинство авторов все же склонно считать, что такой риск существует.

Согласно результатам исследований, при избыточном весе и ожирении наблюдаются, в основном, изменения в виде легкого когнитивного снижения, затрагивающего память, внимание, речь, праксис и способность к обучению. В качестве механизмов, опосредующих когнитивные нарушения, рассматриваются генетические (полиморфные варианты генов) или фенотипические (нарушение толерантности к углеводам, гиперлептинемия, лептинорезистентность, гиперинсулинемия, гиперактивация ЭКС и др.) изменения.

Согласно клиническим данным, существуют возрастные различия в отношении когнитивных изменений при ожирении: у детей и подростков эти изменения чаще ассоциированы с нарушением функции памяти и концентрации внимания, у лиц среднего возраста – с общим когнитивным снижением.

В целом, проблема взаимосвязи ожирения, избыточной массы тела и когнитивных изменений, является недостаточно изученной и требует дополнительных лонгитюдных и междисциплинарных исследований, а также, по-прежнему, нуждается в создании теоретических моделей, способных систематизировать эмпирические данные по этому вопросу. Таким образом, вопрос влияния ожирения на когнитивные функции и память в детской и взрослой популяциях остается открытым. Противоречивость имеющихся на сегодняшний день данных можно объяснить с позиций разной методологии исследований и различий в социально – экономическом статусе обследованных выборок.

**Конфликт интересов**

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА


1. Всемирная организация здравоохранения. Правительства стран берут на себя обязательство способствовать прогрессу в изучении деменции и оказании помощи больным деменцией. *Доступно по адресу:* https://www.who.int/mediacentre/news/releases/2015/action-on-dementia/ru/[Доступно с 15 июня 2015]

2. Колесникова Л.И., Долгих В.В., Поляков В.М., Рычкова Л.В., Мадаева И.М., Погодина А.В., Протопопова О.Н. Психофизиологические взаимоотношения при артериальной гипертензии в онтогенезе. *Бюллетень СО РАМН.* 2009; 5 (139): 79–85

3. Визило Т.Л., Визило А.Д. Недементные когнитивные расстройства: клини ческие аспекты. *Лечащий врач.* 2019; 5: 10–12

4. Бердина О.Н., Рычкова Л.В., Мадаева И.М. Нарушения сна и ожирение у подростков: особенности психокогнитивного состояния (обзор литературы). *Acta biomedica scientifica.* 2017; 2 (5): 93–98. doi: 10.12737/article_5a3a0e4a4bd9c6.35862127

5. Всемирная организация здравоохранения. *Ожирение и избыточный вес*. Доступно по адресу: https://www. who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight. [Дата доступа: 1 апреля 2020]

6. РБК. Росстат обнаружил избыточный вес у трех из пяти россиян. *Доступно по адресу:* https://www. rbc. ru/society/12/12/2019/5df209f59a79473d33ddd7c3. [Дата доступа: 12 декабря 2019 г.]

7. Долгих В.В., Климкина Ю.Н., Рычкова Л.В., Коровин С.А. Эпидемиологические особенности психосоматических расстройств на примере ожирения. *Acta Biomedica Scientifica.* 2014; 4: 19–23

8. Palermo TM, Dowd JB. Childhood obesity and human capital accumulation. *Social Science & Medicine.* 2012; 75 (11): 1989–1998. doi: 10.1016/j. socscimed. 2012.08.004

9. Bisset S, Fournier M, Pagani L, Janosz M. Predicting academic and cognitive outcomes from weight status trajectories during childhood. *International Journal of Obesity.* 2013; 37: 154–159. doi: 10.1038/ijo. 2012.106

10. Li Y, Dai Q, Jackson JC, Zhang J. Overweight is associated with decreased cognitive functioning among school-age children and adolescents. *Obesity.* 2008; 16 (8): 1809–15. doi: 10.1038/oby. 2008.296

11. Суханов А.В., Денисова Д.В. Ассоциация массы тела с состоянием когнитивных функций в подростковом возрасте: популяционное исследование. *Журнал имени ГН Сперанского*. 2011; 90 (6): 26–28

12. Незнанов Н.Г., Пиотровская В.Р., Ванаева К.И. и др. Результаты скрининговой оценки когнитивных функций у лиц с избыточной массой тела. *Артериальная гипертензия.* 2011; 17 (2): 156–161

13. Новикова Е.А., Баирова Т.А., Рычкова Л.В. Связь тандемного повтора 48bp VNTR гена DRD4 с избыточной массой тела/ожирением (обзор литературы). *Acta biomedica scientifica.* 2017; 2 (5): 63–68. doi: 10.12737/article_59e85bc95a4e77.95444674

14. Veena S, Hegde B, Ramachandraiah S, Krishnaveni G, Fall C, Srinivasan K. Relationship between adiposity and cognitive performance in 9–10 year old children in South India. *Archives of disease in childhood.* 2014; 99 (2): 126–134

15. Liang J, Matheson BE, Kaye WH, Boutelle K. Neurocognitive correlates of obesity and obesity-related behaviors in children and adolescents. *Int J Obes (Lond).* 2014; 38 (4): 494–506. doi: 10.1038/ijo. 2013.142

16. Yeh TK, Cho YC, Yeh TC, Hu CY, Lee LC, Chang CY. An exploratory analysis of the relationship between cardiometabolic risk factors and cognitive/academic performance among adolescents. *BioMed Research International.* 2015; 2015: 1–9. doi: 10.1155/2015/520619

17. Cherian AT, Cherian SS, Subbiah S. Prevalence of obesity and overweight in urban school children in Kerala, India. *Indian Pediatrics.* 2012; 49 (6): 475–477. doi: 10.1007/s13312-012-0070-0

18. Leigh Gibson E, Green MW. Nutritional influences on cognitive function: mechanisms of susceptibility. *Nutrition Research Reviews.* 2002; 15 (01): 169–206. doi: 10.1079/nrr200131

19. Deckers K, van Boxtel MPJ, Verhey FRJ, Köhler S. Obesity and cognitive decline in adults: Effect of methodological choices and confounding by age in a longitudinal study. *The journal of nutrition, health & aging.* 2017; 21 (5): 546–553. doi: 10.1007/s12603-016-0757-3

20. Колесников С.И., Колесникова Л.И., Долгих В.В., и др. Функциональная активность мозга и процессы перекисного окисления л ипидов у детей при формировании психосоматических расстройств. *Новосибирское отделение издательства «Наука».* 2008: 199

21. Рычкова Л.В., Аюрова Ж.Г., Погодина А.В., Косовцева А.С. Факторы риска развития ожирения у подростков этнических групп сельских районов республики Бурятия: результаты поперечного исследования. *Вопросы современной педиатрии*. 2017; 16 (6): 509–515

22. Ling C, Rönn T. Epigenetics in Human Obesity and Type 2 Diabetes. *Cell Metabolism*. 2019; 29 (5): 1028–1044. doi: 10.1016/j. cmet. 2019.03.009

23. Argueta DA, DiPatrizio NV. Peripheral endocannabinoid signaling controls hyperphagia in western diet-induced obesity. *Physiology & Behavior.* 2017; 171: 32–39. doi: 10.1016/j. physbeh. 2016.12.044

24. Yaffe K, Weston AL, Blackwell T, Krueger KA. The metabolic syndrome and development of cognitive impairment among older women. *Archives of Neurology.* 2009; 66 (3): 324–328. doi: 10.1001/archneurol. 2008.566

25. Zeki Al, Hazzouri A, Haan MN, Whitmer RA, Yaffe K, Neuhaus J. Central obesity, leptin and cognitive decline: the Sacramento Area Latino Study on Aging. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders.* 2012; 33 (6): 400–409. doi: 10.1159/000339957

26. Whitmer RA, Gunderson EP, Barrett-Connor E, Quesenberry CP, Yaffe K. Obesity in middle age and future risk of dementia: a 27 year longitudinal population based study. *BMJ.* 2005; 330 (7504): 1360–1364. doi: 10.1136/bmj. 38446.466238.E0

27. Gustafson D, Rothenberg E, Blennow K, Steen B, Skoog I. An 18-Year Follow-up of Overweight and Risk of Alzheimer Disease. *Archives of Internal Medicine.* 2003; 163 (13): 1524–1528. doi: 10.1001/archinte. 163.13.1524

28. Ying-Xiu Z, Shu-Rong W. Secular trends in body mass index and the prevalence of overweight and obesity among children and adolescents in Shandong, China, from 1985 to 2010. *Journal of Public Health.* 2012; 34 (1): 131–137. doi: 10.1093/pubmed/fdr053

29. Dahl A, Hassing LB, Fransson E, et al. Being overweight in midlife is associated with lower cognitive ability and steeper cognitive decline in late life. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences.* 2010; 65A (1). doi: 10.1093/gerona/glp035

30. Танашян М.М., Лагода О.В., Орлов С.В. и др. Сосудистые заболевания головного мозга и метаболический синдром. *Терапевтический архив.* 2013; 85 (10): 34–42

31. Зуева И.Б., Ванаева К.И., Шляхто Е.В. Когнитивные расстройства у пациентов с ожирением. Роль эндогенных каннабиноидов. *Артериальная гипертензия.* 2012; 18 (2): 126–135. doi: 10.18705/1607-419X-2012-18-2-126-135

32. Зуева И.Б., Ванаева К.И. Эндогенные каннабиноиды и когнитивные функции у пациентов с ожирением. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2012; 32 (5): 63–68

33. Бердина О.Н., Мадаева И.М., Рычкова Л.В. Ожирение и нарушения циркадных ритмов сна и бодрствования: точки соприкосновения и перспективы терапии. *Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal).* 2020; 5 (1): 21–30. doi:10.29413/ABS. 2020-5.1.3

34. Шевырталова О.Н., Протопопова О.Н., Мадаева И.М., и др. Нарушения сна в генезе эмоционально-личностных и когнитивных расстройств у подростков с эссенциальной артериальной гипертензией. *Российский педиатрический журнал.* 2011; 2: 12–16

35. Лисовская Н.А., Дубинина Е.А., Антонова Т.Д., и др. Синдром обструктивного апноэ во сне у подростков с избыточной массой тела и ожирением: фокус на когнитивное функционирование. *Артериальная гипертензия.* 2017; 23 (4): 303–312. doi: 10.18705/1607-419X-2017-23-4-303-312

36. Дубина Е.А., Ротарь О.П., Могучая Е.В. и др. Метаболический синдром и когнитивная дисфункция у лиц пожилого возраста: женщины – группа риска. *Артериальная гипертензия.* 2014; 20 (4): 238–248

37. Morley JE, Banks WA. Lipids and Cognition. *Journal of Alzheimer's Disease.* 2010; 20 (3). doi:10.3233/JAD-2010–091576

38. Ефимова Н.Ю., Чернов В.И., Ефимова (Швера) И.Ю., Идрисова Е.М., Павлюкова Е.Н., Лишманов Ю.Б. Роль дисфункции эндотелия в механизме развития когнитивных нарушений у пациентов с метаболическим синдромом. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии.* 2010; 2 (59): 85–89

39. Puig J, Blasco G, Daunis-i-Estadella J, et al. Hypothalamic damage is associated with inflammatory markers and worse cognitive performance in obese subjects. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2015; 100 (2). doi: 10.1210/jc. 2014-2682

40. Ивлева А.Я., Бурков С.Г. Избыточный вес и ожирение проблема медицинская, а не косметическая. *Ожирение и метаболизм.* 2010; 7 (3): 15–19. doi: 10.14341/2071-8713-4978

41. Рапопорт С.И., Лобода А.Ю. Проблема ожирения в клинике внутренних болезней. *Клиническая медицина.* 2008; 11: 15–23

42. Мельниченко Г.А., Романцова Т.И. Ожирение: эпидемиология, классификация, патогенез, клиническая симптоматика и диагностика. Ожирение. Этиология, патогенез, клинические аспекты: *Руководство для врачей.* 2004; 16–42

43. Bermudez-Silva FJ, Cardinal P, Cota D. The role of the endocannabinoid system in the neuroendocrine regulation of energy balance. *Journal of Psychopharmacology.* 2012; 26 (1): 114–24. doi: 10.1177/0269881111408458

44. Gray J, Yeo G, Hung C, et al. Functional characterization of human NTRK2 mutations identified in patients with severe early-onset obesity. *International Journal of Obesity.* 2007; 31:359–364. doi: 10.1038/sj. ijo. 0803390

45. Shishkova VN. Specific features of neurological complications developing in patients with type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome: Possibility for correction and prevention. *Terapevticheskii arkhiv.* 2015; 87 (1): 109–114. doi: 10.17116/terarkh2015871109-114

46. Dorrance A, Matin N, Pires P. The Effects of Obesity on the Cerebral Vasculature. *Current Vascular Pharmacology.* 2014; 12 (3): 462–472. doi: 10.2174/15701611126661404232224 11

47. Колесникова Л.И., Даренская М.А., Колесников С.И. Свободнорадикальное окисление: взгляд патофизиолога. *Бюллетень сибирской медицины.* 2017; 16 (4): 16–29. doi: 10.20538/1682-0363-2017-4-16-29

48. Yeo GSH, Connie Hung C–C, Rochford J, et al. A de novo mutation affecting human TrkB associated with severe obesity and developmental delay. *Nature Neuroscience.* 2004; 7: 1187–1189. doi: 10.1038/nn1336

49. Gray J, Yeo GSH, Cox JJ, et al. Hyperphagia, Severe Obesity, Impaired Cognitive Function, and Hyperactivity Associated With Functional Loss of One Copy of the Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Gene. *Diabetes.* 2006; 55 (12): 3366–3371. doi: 10.2337/db06-0550

50. Bonnefond A, Raimondo A, Stutzmann F, et al. Loss-of-function mutations in SIM1 contribute to obesity and Prader-Willi – like features. *Journal of Clinical Investigation.* 2013; 123: 3037–3041. doi: 10.1172/JCI68035

51. Benedict C, Jacobsson JA, Rönnemaa E, et al. The fat mass and obesity gene is linked to reduced verbal fluency in overweight and obese elderly men. *Neurobiology of Aging.* 2011; 32 (6): 1159. e1–5. doi: 10.1016/j. neurobiolaging. 2011.02.006

52. Ronan L, Alexander-Bloch A, Fletcher PC. Childhood Obesity, Cortical Structure, and Executive Function in Healthy Children. *Cerebral Cortex.* 2020; 30 (4): 2519–2528. doi: 10.1093/cercor/bhz257

53. Folch J, Pedrós I, Patraca I, et al. Neuroprotective and anti-ageing role of leptin. *Journal of Molecular Endocrinology.* 2012; 49 (3): R149–156. doi: 10.1530/JME-12–0151

54. Li X–L, Aou S, Oomura Y, Hori N, Fukunaga K, Hori T. Impairment of long-term potentiation and spatial memory in leptin receptor-deficient rodents. *Neuroscience.* 2002; 113 (3): 607–615. doi: 10.1016/S0306-4522 (02) 00162-8

55. Матвеева М.В., Самойлова Ю.Г., Жукова Н.Г. Ожирение и когнитивная дисфункция. *Ожирение и метаболизм.* 2016; 13 (3): 3–8. doi: 10.14341/omet201633–8

56. Cetinkalp S, Simsir I, Ertek S. Insulin Resistance in Brain and Possible Therapeutic Approaches. *Current Vascular Pharmacology.* 2014; 12 (4): 553–564. doi: 10.2174/1570161112 999140206130426

57. Pratchayasakul W, Sanguanmoo P, Sivasinprasasn S, et al. Obesity accelerates cognitive decline by aggravating mitochondrial dysfunction, insulin resistance and synaptic dysfunction under estrogen-deprived conditions. *Hormones and Behavior.* 2015; 72: 68–77. doi: 10.1016/j. yhbeh. 2015.04.023

58. Wang J, Freire D, Knable L, et al. Childhood and adolescent obesity and long-term cognitive consequences during aging. *Journal of Comparative Neurology.* 2015; 523 (5): 757–768. doi: 10.1002/cne. 23708

59. Miller AA, Spencer SJ. Obesity and neuroinflammation: A pathway to cognitive impairment. *Brain, Behavior, and Immunity.* 2014; 42: 10–21. doi: 10.1016/j. bbi. 2014.04.001

60. Stranahan AM. Models and mechanisms for hippocampal dysfunction in obesity and diabetes. *Neuroscience.* 2015; 309: 125–139. doi: 10.1016/j. neuroscience. 2015.04.045

61. Schrijvers EMC, Witteman JCM, Sijbrands EJG, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MMB. Insulin metabolism and the risk of Alzheimer disease: The Rotterdam Study. *Neurology.* 2010; 75 (22): 1982–1987. doi: 10.1212/WNL. 0b013e3181ffe4f6

62. Awad N, Gagnon M, Messier C. The Relationship between Impaired Glucose Tolerance, Type 2 Diabetes, and Cognitive Function. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology.* 2004; 26 (8): 443–454. doi: 10.1080/13803390490514875

63. Sabia S, Kivimaki M, Shipley M, Marmot M, Singh-Manoux A. Body mass index over the adult life course and

cognition in late midlife: The Whitehall II Cohort Study. *American journal of clinical nutrition.* 2009; 89 (2): 601–607. doi: 10.3945/ajcn. 2008.26482

64. Ramachandrappa S, Raimondo A, Cali AMG, et al. Rare variants in single-minded 1 (SIM1) are associated with severe obesity. *Journal of Clinical Investigation.* 2013; 123: 3042–3050. doi: 10.1172/JCI68016

65. Lahiri D, Zawia N, Greig N, Sambamurti K, Maloney B. Early-life events may trigger biochemical pathways for Alzheimer's disease: the «LEARn» model. *Biogerontology.* 2008; 9: 375–379. doi: 10.1007/s10522-008-9162-6

66. Breteler M. Early life circumstances and late life Alzheimer's disease. *Epidemiology.* 2001; 12 (4): 378–379

67. Михалева О.Г., Бардымова Т.П., Березина М.В. Моногенные формы ожирения. *Сибирский медицинский журнал.* 2014; 129 (6): 5–11

68. Spyridaki EC, Simos P, Avgoustinaki PD, et al. The association between obesity and fluid intelligence impairment is mediated by chronic low-grade inflammation. *British Journal of Nutrition.* 2014; 112 (10): 1724–1734. doi: 10.1017/S0007114514002207

69. Thaler JP, Yi C–X, Schur EA, et al. Obesity is associated with hypothalamic injury in rodents and humans. *Journal of Clinical Investigation.* 2012; 122 (1): 153–162. doi: 10.1172/JCI59660

70. Пиотровская В.Р., Моносова К.И. Совместное участие метаболического синдрома и эндоканнабиноидной системы в развитии аффективных непсихотических психических нарушений и когнитивного дефицита у лиц среднего возраста, страдающих ожирением. *Материалы Всероссийской Науч.-Практич. Конф. с Междунар. Участием: Психиатрия На Этапах Реформ: Проблемы и Перспективы.* Казань; 2015: 743–744

71. Bolzenius JD, Laidlaw DH, Cabeen RP, et al. Brain structure and cognitive correlates of body mass index in healthy older adults. *Behavioural Brain Research.* 2015; 278: 342–347. doi: 10.1016/j. bbr. 2014.10.010

## REFERENCES

1. World Health Organization. Governments commit to advancements in dementia research and care. *Available at:* https:// www. who. int/mediacentre/news/releases/2015/action-on-dementia/en/[Date of access: June 15, 2015]

2. Kolesnikova LI, Dolgih VV, Polyakov VM, Rychkova LV, Madaeva IM, Pogodina AV, et al. Psychophysiological relationships in arterial hypertension in ontogenesis. *Byulleten' SO RAMN.* 2009; 5 (139): 79–85. (In Russ.)

3. Vizilo TL, Vizilo AD. Non-demented cognitive disorders: clinical aspects. *Lechashchij vrach.* 2019; 5: 10–12. (In Russ.)

4. Berdina ON, Rychkova LV, Madaeva IM. Sleep disorders and obesity in adolescents: features of the psycho-cognitive state (literature review). *Acta biomedica scientifica.* 2017; 2 (5): 93–98. doi: 10.12737/article_5a$^3$a0e4a4bd9c6.35862127 (In Russ.)

5. World Health Organization. *Obesity and overweight*. Available at: https://www. who. int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight [Date of access: April 1, 2021]

6. RBK. Rosstat found overweight in three out of five Russians. *Available at:* https://www. rbc. ru/society/12/12/2019/5df209f59a79473d33ddd7c$^3$ [date of access: December 12, 2019]. (In Russ.)

7. Dolgih VV, Klimkina YuN, Rychkova LV, Korovin SA. Epidemiological features of psychosomatic disorders on the example of obesity *Acta Biomedica Scientifica.* 2014; 4: 19–23. (In Russ.)

8. Palermo TM, Dowd JB. Childhood obesity and human capital accumulation. *Social Science & Medicine.* 2012; 75 (11): 1989–1998. doi: 10.1016/j. socscimed. 2012.08.004

9. Bisset S, Fournier M, Pagani L, Janosz M. Predicting academic and cognitive outcomes from weight status trajectories during childhood. *International Journal of Obesity.* 2013; 37: 154–159. doi: 10.1038/ijo. 2012.106

10. Li Y, Dai Q, Jackson JC, Zhang J. Overweight is associated with decreased cognitive functioning among school-age children and adolescents. *Obesity.* 2008; 16 (8): 1809–15. doi: 10.1038/oby. 2008.296

11. Suhanov AV, Denisova DV. Association of body weight with the state of cognitive functions in adolescence: a population study. *ZHurnal imeni GN Speranskogo.* 2011; 90 (6): 26–28. (In Russ.)

12. Neznanov NG, Piotrovskaya VR, Vanaeva KI, et al. Results of screening assessment of cognitive functions in overweight individuals. *Arterial'naya gipertenziya.* 2011; 17 (2): 156–161. (In Russ.)

13. Novikova EA, Bairova TA, Rychkova LV. Association of the 48bp VNTR tandem repeat of the DRD4 gene with overweight/obesity (literature review). *Acta biomedica scientifica.* 2017; 2 (5): 63–68. doi: 10.12737/article_59e85bc95a4e77.95444674 (In Russ.)

14. Veena S, Hegde B, Ramachandraiah S, Krishnaveni G, Fall C, Srinivasan K. Relationship between adiposity and cognitive performance in 9–10 year old children in South India. *Archives of disease in childhood.* 2014; 99 (2): 126–134

15. Liang J, Matheson BE, Kaye WH, Boutelle K. Neurocognitive correlates of obesity and obesity-related behaviors in children and adolescents. *Int J Obes (Lond).* 2014; 38 (4): 494–506. doi: 10.1038/ijo. 2013.142

16. Yeh TK, Cho YC, Yeh TC, Hu CY, Lee LC, Chang CY. An exploratory analysis of the relationship between cardiometabolic risk factors and cognitive/academic performance among adolescents. *BioMed Research International.* 2015; 2015: 1–9. doi: 10.1155/2015/520619

17. Cherian AT, Cherian SS, Subbiah S. Prevalence of obesity and overweight in urban school children in Kerala, India. *Indian Pediatrics.* 2012; 49 (6): 475–477. doi: 10.1007/s13312-012-0070-0

18. Leigh Gibson E, Green MW. Nutritional influences on cognitive function: mechanisms of susceptibility. *Nutrition Research Reviews.* 2002; 15 (01): 169–206. doi: 10.1079/nrr200131

19. Deckers K, van Boxtel MPJ, Verhey FRJ, Köhler S. Obesity and cognitive decline in adults: Effect of methodological choices and confounding by age in a longitudinal study. *The journal of nutrition, health & aging.* 2017; 21 (5): 546–553. doi:10.1007/s12603-016-0757-3

20. Kolesnikov SI, Kolesnikova LI, Dolgih VV, et al. The functional activity of the brain and the processes of lipid peroxidation in children during the formation of psychosomatic disorders. *Novosibirskoe otdelenie izdatel'stva «Nauka».* 2008: 199. (In Russ.)

21. Rychkova LV, Ayurova ZhG, Pogodina AV, Kosovceva AS. Risk factors for the development of obesity in adolescents of ethnic groups in rural areas of the Republic of Buryatia: results of a cross-sectional study. *Voprosy sovremennoj pediatrii.* 2017; 16 (6): 509–515. (In Russ.)

22. Ling C, Rönn T. Epigenetics in Human Obesity and Type 2 Diabetes. *Cell Metabolism.* 2019; 29 (5): 1028–1044. doi: 10.1016/j. cmet. 2019.03.009

23. Argueta DA, DiPatrizio NV. Peripheral endocannabinoid signaling controls hyperphagia in western diet-induced obesity. *Physiology & Behavior.* 2017; 171: 32–39. doi: 10.1016/j. physbeh. 2016.12.044

24. Yaffe K, Weston AL, Blackwell T, Krueger KA. The metabolic syndrome and development of cognitive impairment among older women. *Archives of Neurology.* 2009; 66 (3): 324–328. doi: 10.1001/archneurol. 2008.566

25. Zeki Al, Hazzouri A, Haan MN, Whitmer RA, Yaffe K, Neuhaus J. Central obesity, leptin and cognitive decline: the Sacramento Area Latino Study on Aging. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. 2012; 33 (6): 400–409. doi: 10.1159/000339957

26. Whitmer RA, Gunderson EP, Barrett-Connor E, Quesenberry CP, Yaffe K. Obesity in middle age and future risk of dementia: a 27 year longitudinal population based study. *BMJ*. 2005; 330 (7504): 1360–1364. doi: 10.1136/bmj. 38446.466238. E0

27. Gustafson D, Rothenberg E, Blennow K, Steen B, Skoog I. An 18-Year Follow-up of Overweight and Risk of Alzheimer Disease. *Archives of Internal Medicine*. 2003; 163 (13): 1524–1528. doi: 10.1001/archinte. 163.13.1524

28. Ying-Xiu Z, Shu-Rong W. Secular trends in body mass index and the prevalence of overweight and obesity among children and adolescents in Shandong, China, from 1985 to 2010. *Journal of Public Health*. 2012; 34 (1): 131–137. doi: 10.1093/pubmed/fdr053

29. Dahl A, Hassing LB, Fransson E, et al. Being overweight in midlife is associated with lower cognitive ability and steeper cognitive decline in late life. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2010; 65A (1). doi: 10.1093/gerona/glp035

30. Tanashyan MM, Lagoda OV, Orlov SV et al. Vascular diseases of the brain and metabolic syndrome. *Terapevticheskij arhiv*. 2013; 85 (10): 34–42. (In Russ.)

31. Zueva IB, Vanaeva KI, SHlyahto EV. Cognitive impairment in obese patients. Role of endogenous cannabinoids. *Arterial'naya gipertenziya*. 2012; 18 (2): 126–135. doi: 10.18705/1607-419X-2012-18-2-126-135 (In Russ.)

32. Zueva IB, Vanaeva KI. Endogenous cannabinoids and cognitive function in obese patients. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal*. 2012; 32 (5): 63–68. (In Russ.)

33. Berdina ON, Madaeva IM, Rychkova LV. Obesity and disturbances in circadian rhythms of sleep and wakefulness: points of contact and prospects for therapy. *Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal)*. 2020; 5 (1): 21–30. doi:10.29413/ABS. 2020–5.1.3 (In Russ.)

34. Shevyrtalova ON, Protopopova ON, Madaeva IM, et al. Sleep disorders in the genesis of emotional, personality and cognitive disorders in adolescents with essential arterial hypertension. *Rossijskij pediatricheskij zhurnal*. 2011; 2: 12–16. (In Russ.)

35. Lisovskaya NA, Dubinina EA, Antonova TD, et al. Obstructive sleep apnea syndrome in overweight and obese adolescents: a focus on cognitive functioning. *Arterial'naya gipertenziya*. 2017; 23 (4): 303–312. doi: 10.18705/1607-419X-2017-23-4-303-312 (In Russ.)

36. Dubina EA, Rotar' OP, Moguchaya EV, et al. Metabolic syndrome and cognitive dysfunction in the elderly: women at risk. *Arterial'naya gipertenziya*. 2014; 20 (4): 238–248. (In Russ.)

37. Morley JE, Banks WA. Lipids and Cognition. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2010; 20 (3). doi:10.3233/JAD-2010–091576

38. Efimova NYu, CHernov VI, Efimova (Shvera) IYu, Idrisova EM, Pavlyukova EN, Lishmanov YuB. The role of endothelial dysfunction in the mechanism of the development of cognitive impairment in patients with metabolic syndrome. *Sibirskij vestnik psihiatrii i narkologii*. 2010; 2 (59): 85–89. (In Russ.)

39. Puig J, Blasco G, Daunis-i-Estadella J, et al. Hypothalamic damage is associated with inflammatory markers and worse cognitive performance in obese subjects. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2015; 100 (2). doi: 10.1210/jc. 2014-2682

40. Ivleva AYa, Burkov SG. Overweight and obesity is a medical problem, not a cosmetic one. *Ozhirenie i metabolizm*. 2010; 7 (3): 15–19. doi: 10.14341/2071-8713-4978 (In Russ.)

41. Rapoport SI, Loboda AYu. Obesity problem in the clinic of internal medicine. *Klinicheskaya medicina*. 2008; 11: 15–23. (In Russ.)

42. Mel'nichenko GA, Romancova TI. Obesity: epidemiology, classification, pathogenesis, clinical symptoms and diagnosis. Dedov II, Mel'nichenko GA (ed.) *Obesity. Etiology, Pathogenesis, Clinical Aspects: A Guide for Physicians. MIA*. 2004; 16–42. (In Russ.)

43. Bermudez-Silva FJ, Cardinal P, Cota D. The role of the endocannabinoid system in the neuroendocrine regulation of energy balance. *Journal of Psychopharmacology*. 2012; 26 (1): 114–24. doi: 10.1177/0269881111408458

44. Gray J, Yeo G, Hung C, et al. Functional characterization of human NTRK2 mutations identified in patients with severe early-onset obesity. *International Journal of Obesity*. 2007; 31: 359–364. doi: 10.1038/sj. ijo. 0803390

45. Shishkova VN. Specific features of neurological complications developing in patients with type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome: Possibility for correction and prevention. *Terapevticheskii arkhiv*. 2015; 87 (1): 109–114. doi: 10.17116/terarkh2015871109-114 (In Russ.)

46. Dorrance A, Matin N, Pires P. The Effects of Obesity on the Cerebral Vasculature. *Current Vascular Pharmacology*. 2014; 12 (3): 462–472. doi: 10.2174/15701611126661404232224 11

47. Kolesnikova LI, Darenskaya MA, Kolesnikov SI. Free radical oxidation: a pathophysiologist's view. *Byulleten' sibirskoj mediciny*. 2017; 16 (4): 16–29. doi: 10.20538/1682-0363-2017-4-16-29

48. Yeo GSH, Connie Hung C–C, Rochford J, et al. A de novo mutation affecting human TrkB associated with severe obesity and developmental delay. *Nature Neuroscience*. 2004; 7: 1187–1189. doi: 10.1038/nn1336

49. Gray J, Yeo GSH, Cox JJ, et al. Hyperphagia, Severe Obesity, Impaired Cognitive Function, and Hyperactivity Associated With Functional Loss of One Copy of the Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Gene. *Diabetes*. 2006; 55 (12): 3366–3371. doi: 10.2337/db06-0550

50. Bonnefond A, Raimondo A, Stutzmann F, et al. Loss-of-function mutations in SIM1 contribute to obesity and Prader-Willi – like features. *Journal of Clinical Investigation*. 2013; 123: 3037–3041. doi: 10.1172/JCI68035

51. Benedict C, Jacobsson JA, Rönnemaa E, et al. The fat mass and obesity gene is linked to reduced verbal fluency in overweight and obese elderly men. *Neurobiology of Aging*. 2011; 32 (6): 1159. e1–5. doi: 10.1016/j. neurobiolaging. 2011.02.006

52. Ronan L, Alexander-Bloch A, Fletcher PC. Childhood Obesity, Cortical Structure, and Executive Function in Healthy Children. *Cerebral Cortex*. 2020; 30 (4): 2519–2528. doi: 10.1093/cercor/bhz257

53. Folch J, Pedrós I, Patraca I, et al. Neuroprotective and anti-ageing role of leptin. *Journal of Molecular Endocrinology*. 2012; 49 (3): R149–156. doi: 10.1530/JME-12–0151

54. Li X–L, Aou S, Oomura Y, Hori N, Fukunaga K, Hori T. Impairment of long-term potentiation and spatial memory in leptin receptor-deficient rodents. *Neuroscience*. 2002; 113 (3): 607–615. doi: 10.1016/S0306-4522 (02) 00162-8

55. Matveeva MV, Samojlova YuG, ZHukova NG. Obesity and Cognitive Dysfunction. *Ozhirenie i metabolizm*. 2016; 13 (3): 3–8. doi: 10.14341/omet201633-8 (In Russ.)

56. Cetinkalp S, Simsir I, Ertek S. Insulin Resistance in Brain and Possible Therapeutic Approaches. *Current Vascular Pharmacology*. 2014; 12 (4): 553–564. doi: 10.2174/1570161112999140206130426

57. Pratchayasakul W, Sanguanmoo P, Sivasinprasasn S, et al. Obesity accelerates cognitive decline by aggravating mitochondrial dysfunction, insulin resistance and synaptic dysfunction under estrogen-deprived conditions. *Hormones and Behavior.* 2015; 72: 68–77. doi: 10.1016/j. yhbeh. 2015.04.023

58. Wang J, Freire D, Knable L, et al. Childhood and adolescent obesity and long-term cognitive consequences during aging. *Journal of Comparative Neurology.* 2015; 523 (5): 757–768. doi: 10.1002/cne. 23708

59. Miller AA, Spencer SJ. Obesity and neuroinflammation: A pathway to cognitive impairment. B*rain, Behavior, and Immunity.* 2014; 42: 10–21. doi: 10.1016/j. bbi. 2014.04.001

60. Stranahan AM. Models and mechanisms for hippocampal dysfunction in obesity and diabetes. *Neuroscience.* 2015; 309: 125–139. doi: 10.1016/j. neuroscience. 2015.04.045

61. Schrijvers EMC, Witteman JCM, Sijbrands EJG, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MMB. Insulin metabolism and the risk of Alzheimer disease: The Rotterdam Study. *Neurology.* 2010; 75 (22): 1982–1987. doi: 10.1212/WNL. 0b013e3181ffe4f6

62. Awad N, Gagnon M, Messier C. The Relationship between Impaired Glucose Tolerance, Type 2 Diabetes, and Cognitive Function. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology.* 2004; 26 (8): 443–454. doi: 10.1080/13803390490514875

63. Sabia S, Kivimaki M, Shipley M, Marmot M, Singh-Manoux A. Body mass index over the adult life course and cognition in late midlife: The Whitehall II Cohort Study. *American journal of clinical nutrition.* 2009; 89 (2): 601–607. doi: 10.3945/ajcn. 2008.26482

64. Ramachandrappa S, Raimondo A, Cali AMG, et al. Rare variants in single-minded 1 (SIM1) are associated with severe obesity. *Journal of Clinical Investigation.* 2013; 123: 3042–3050. doi: 10.1172/JCI68016

65. Lahiri D, Zawia N, Greig N, Sambamurti K, Maloney B. Early-life events may trigger biochemical pathways for Alzheimer's disease: the «LEARn» model. *Biogerontology.* 2008; 9: 375–379. doi: 10.1007/s10522-008-9162-6

66. Breteler M. Early life circumstances and late life Alzheimer's disease. *Epidemiology.* 2001; 12 (4): 378–379

67. Mihaleva OG, Bardymova TP, Berezina MV. Monogenic forms of obesity. *Sibirskij medicinskij zhurnal.* 2014; 129 (6): 5–11. (In Russ.)

68. Spyridaki EC, Simos P, Avgoustinaki PD, et al. The association between obesity and fluid intelligence impairment is mediated by chronic low-grade inflammation. *British Journal of Nutrition.* 2014; 112 (10): 1724–1734. doi: 10.1017/S0007114514002207

69. Thaler JP, Yi C–X, Schur EA, et al. Obesity is associated with hypothalamic injury in rodents and humans. *Journal of Clinical Investigation.* 2012; 122 (1): 153–162. doi: 10.1172/JCI59660

70. Piotrovskaya VR, Monosova KI. Joint participation of the metabolic syndrome and the endocannabinoid system in the development of affective non-psychotic mental disorders and cognitive deficits in obese middle-aged people. In: Materials of the All-Russian Scientific-Practical. Conf. with Int. Participation: *Psychiatry in the Stages of Reforms: Problems and Prospects.* 2015: 743–744. (In Russ.)

71. Bolzenius JD, Laidlaw DH, Cabeen RP, et al. Brain structure and cognitive correlates of body mass index in healthy older adults. Behavioural Brain Research. 2015; 278: 342–347. doi: 10.1016/j. bbr. 2014.10.010

**Сведения об авторах**

***Черевикова Ирина Александровна*** – младший научный сотрудник лаборатории психонейросоматических патологий детского возраста, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: gothic.craze@mail.ru. https://orcid.org/0000-0002-5328-8525

***Мясищев Николай Анатольевич*** – лаборант-исследователь лаборатории психонейросоматических патологий детского возраста ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: roulih@mail.ru. https://orcid.org/0000-0001-8451-9341

***Поляков Владимир Матвеевич*** –доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории психонейросоматической патологии детского возраста, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: vmpolyakov@mail.ru. https://orcid.org/0000-0001-6243-9391

***Рычкова Любовь Владимировна*** – доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, директор ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: rychkova.nc@gmail.com. https://orcid.org/0000-0003-2910-0737

**Information about the authors**

***Irina A. Cherevikova*** – Junior Research Officer at the Laboratory of Neuropsychosomatic Children's Pathology, Federal State Public Scientific Institution Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; 664003 Irkutsk, Timiryazev str, 16; e-mail: gothic.craze@mail.ru. https://orcid.org/0000-0002-5328-8525

***Nikolai A. Myasishchev*** – Assistant-Researcher at the Laboratory of Neuropsychosomatic Children's Pathology, Federal State Public Scientific Institution Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; 664003 Irkutsk, Timiryazev str, 16; e-mail: roulih@mail.ru. https://orcid.org/0000-0001-8451-9341

***Vladimir M. Polyakov*** – Dr. Sc. (Biol.), Leading Research Officer at the Laboratory of Neuropsychosomatic Children's Pathology, Federal State Public Scientific Institution Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; 664003 Irkutsk, Timiryazev str, 16; e-mail: vmpolyakov@mail.ru. https://orcid.org/0000-0001-6243-9391

***Lyubov V. Rychkova*** – Dr. Sc. (Med.), Corresponding Member of the RAS, Director of Federal State Public Scientific Institution Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; 664003 Irkutsk, Timiryazev str, 16; e-mail: rychkova.nc@gmail.com. https://orcid.org/0000-0003-2910-0737

# ТРАВМАТОЛОГИЯ
# TRAUMATOLOGY

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРОСТРАНСТВЕННО-СШИТОГО ПОЛИМЕРА В ПРОФИЛАКТИКЕ РАЗВИТИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ЭПИДУРАЛЬНОГО ФИБРОЗА: ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

**Эрдынеев К.Ц.** [1,2],
**Сороковиков В.А.** [1],
**Самбуев Д.Н.** [2],
**Саганов В.П.** [4],
**Дамбаев Б.Б.** [2],
**Ларионов С.Н.**[1],
**Гольдберг О.А.**[1],
**Лепехова С.А.**[1],
**Степанов И.А.** [1,3]

[1] ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, Россия)
[2] ГАУЗ «Республиканская клиническая больница скорой медицинской помощи им. В.В. Ангапова» (670042, г. Улан-Удэ, пр. Строителей, 1, Респ. Бурятия, Россия)
[3] ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия)
[4] ФГБОУ ВО «Бурятский государственный университет им. Д. Банзарова» (670000, Улан-Удэ, ул. Смолина, 24а, Республика Бурятия, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
**Степанов Иван Андреевич,**
e-mail: stepanovivanneuro@gmail.com

### РЕЗЮМЕ

***Введение.*** *Эпидуральный фиброз представляет собой актуальную проблему современной спинальной хирургии и ортопедии. Формирование соединительной ткани в эпидуральном пространстве после выполнения оперативных вмешательств на позвоночном столбе неизбежно приводит к адгезии последней к твердой мозговой оболочке и компрессии невральных структур с последующим формированием клинико-неврологической симптоматики. Поиск литературных источников в отечественных и зарубежных научных базах данных продемонстрировал наличие нескольких работ, изучающих эффективность барьерных способов профилактики развития эпидурального фиброза. Стоит отметить, что результаты указанных исследований неоднозначны и во многом противоречивы.*

***Цель исследования*** *– изучить эффективность использования пространственно-сшитого полимера в профилактике развития послеоперационного поясничного эпидурального фиброза в эксперименте.*

***Материал и методы.*** *В исследование включено 26 самцов крыс линии Wistar (средняя масса тела составила 338,5±9,07 г), которые разделены на две группы: I группа (контрольная, n = 12): животным выполнена операция ламинэктомии на уровне тел позвонков $L_{VII} – S_I$ без аппликации пространственно-сшитого полимера; II группа (экспериментальная, n = 14): животным выполнена операция ламинэктомии на уровне тел позвонков $L_{VII} – S_I$ с последующей аппликацией пространственно-сшитого полимера на твердую мозговую оболочку. Изучены морфологические и инструментальные параметры.*

***Результаты.*** *Отмечены достоверные различия в степени выраженности эпидурального фиброза ($\chi^2 = 14,846$, $p = 0,003$), количестве новообразованных сосудов ($F = 14,371$, $p<0,001$), количестве фибробластов ($F = 11,158$, $p<0,001$), а также в степени выраженности стеноза позвоночного канала по данным мультисрезовой компьютерной томографии ($\chi^2 = 17,207$, $p = 0,002$) между контрольной и экспериментальной группами животных.*

***Заключение.*** *Аппликация пространственно-сшитого полимера на твердую мозговую оболочку представляет собой эффективный способ профилактики развития послеоперационного эпидурального фиброза.*

***Ключевые слова:*** *эпидуральный фиброз, профилактика, пространственно – сшитый полимер, аппликация.*

**Для цитирования:** Эрдынеев К.Ц., Сороковиков В.А., Самбуев Д.Н., Саганов В.П., Дамбаев Б.Б., Ларионов С.Н., Гольдберг О.А., Лепехова С.А., Степанов И.А. Эффективность использования пространственно-сшитого полимера в профилактике развития послеоперационного эпидурального фиброза: экспериментальное исследование. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6 (3): 174–184. doi: 10.29413/ABS. 2021–6.3.18

Статья поступила: 25.02.2021
Статья принята: 11.05.2021
Статья опубликована: 13.08.2021

# THE EFFECTIVENESS OF SPATIALLY CROSS-LINKED POLYMER IN THE POSTOPERATIVE EPIDURAL FIBROSIS PREVENTION: AN EXPERIMENTAL STUDY

**Erdyneev K.Ts.** [1,2],
**Sorokovikov V.A.** [1],
**Sambuev D.N.** [1],
**Saganov V.P.** [4],
**Dambaev B.B.** [2],
**Larionov S.N.**[1],
**Gol'dberg O.A.**[1],
**Lepekhova S.A.**[1],
**Stepanov I.A.** [1,3]

[1] Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology (Bortsov Revolution st., 1, 664003, Irkutsk, Russian Federation)
[2] Republican Clinical Hospital of Emergency Medicine named after V.V. Angapov (Stroiteley ave., 1, 670042, Ulan-Ude, Republic of Buryatia, Russian Federation)
[3] Irkutsk State Medical University (Krasnogo Vosstaniya st., 1, 664003, Irkutsk, Russian Federation)
[4] Buryat State University named after D. Banzarov (Smolina st., 24a, 670000, Ulan-Ude, Republic of Buryatia, Russian Federation)

Corresponding author:
**Ivan A. Stepanov,**
e-mail: stepanovivanneuro@gmail.com

## ABSTRACT

***Introduction.*** *Epidural fibrosis is an urgent problem in modern spinal surgery and orthopedics. The formation of connective tissue in the epidural space after performing surgical interventions on the spinal column inevitably leads to adhesion of the latter to the dura mater and compression of neural structures, followed by the formation of clinical and neurological symptoms. The search for literary sources in domestic and foreign scientific databases has demonstrated the presence of several works studying the effectiveness of barrier methods for preventing the development of epidural fibrosis. It should be noted that the results of these studies are ambiguous and largely contradictory.*

***The purpose*** *was to study the effectiveness of using a spatially cross-linked polymer in the postoperative lumbar epidural fibrosis prevention in an experiment.*

***Materials and methods.*** *The study included 26 male Wistar rats (average body weight 338.5±9.07 g), which were divided into two groups: Group I (control, n = 12): animals underwent laminectomy at the level of vertebral bodies $L_{VII} – S_I$ without application of spatially crosslinked polymer; Group II (experimental, n = 14): animals underwent laminectomy at the level of vertebral bodies $L_{VII} – S_I$ followed by application of a spatially cross-linked polymer to the dura mater. The morphological and instrumental parameters were studied.*

***Results.*** *Significant differences were noted in the severity of epidural fibrosis ($\chi^2 = 14.846$, $p = 0.003$), the number of newly formed vessels ($F = 14.371$, $p<0.001$), the number of fibroblasts ($F = 11.158$, $p<0.001$), as well as in the severity of vertebral stenosis channe l according to multislice computed tomography ($\chi^2 = 17.207$, $p=0.002$) between the control and experimental groups of animals.*

***Conclusion.*** *Application of a spatially cross-linked polymer to the dura mater is an effective way to prevent the development of postoperative epidural fibrosis.*

***Key words:*** *epidural fibrosis, prevention, spatially cross-linked polymer, application.*

**For citation:** Erdyneev K.Ts., Sorokovikov V.A., Sambuev D.N., Saganov V.P., Dambaev B.B., Larionov S.N., Gol'dberg O.A., Lepekhova S.A., Stepanov I.A. The effectiveness of spatially cross-linked polymer in the postoperative epidural fibrosis prevention: an experimental study. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(3): 174-184. doi: 10.29413/ABS.2021-6.3.18

Received: 25.02.2021
Accepted: 11.05.2021
Published: 13.08.2021

## ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день эпидуральный фиброз представляет собой актуальную проблему современной спинальной хирургии и ортопедии [1, 2]. Формирование соединительной ткани в эпидуральном пространстве после выполнения оперативных вмешательств на позвоночном столбе неизбежно приводит к адгезии последней к твердой мозговой оболочке и компрессии невральных структур с последующим формированием клинико-неврологической симптоматики [3]. Клинические проявления у пациентов с эпидуральным фиброзом являются одной из ведущих причин выполнения повторных оперативных вмешательств на позвоночнике. Важно отметить, что выполнение ревизионных хирургических вмешательств на позвоночнике сопряжено с высокой частотой встречаемости нежелательных явлений, а также снижением субъективной удовлетворенности пациентами выполненным оперативным вмешательством и уровнем их качества жизни [4, 5].

В настоящее время изучена эффективность ряда лечебных и профилактических методов при эпидуральном фиброзе, в том числе проанализирована активность ряда лекарственных средств. Среди перечисленных лечебно-профилактических методов особую эффективность у пациентов с эпидуральным фиброзом продемонстрировали такие способы как введение глюкокортикостероидных гормонов в эпидуральное пространство, методики адгезиолизиса, радиочастотной аблации, нейромодуляции, а также применение различных противосудорожных лекарственных препаратов, нестероидных противовоспалительных лекарственных средств, антидепрессантов и наркотических анальгетиков [6–8]. Тем не менее, I уровень доказательности в лечении клинико-неврологических проявлений эпидурального фиброза имеют лишь габапентин, адгезиолизис и введение глюкокортикостероидных гормонов в эпидуральное пространство [9]. Известны экспериментальные исследования, направленные на изучение антифибротической активности человеческого фибринолизина, митомицина С, метилпреднизолона, дексаметазона, прометазина и ряда других лекарственных препаратов [10].

Поиск литературных источников в отечественных и зарубежных научных базах данных продемонстрировал наличие нескольких работ, изучающих эффективность барьерных способов профилактики развития эпидурального фиброза (жировая аутологичная ткань, саморассасывающаяся желатиновая губка, целлюлозная сетка, гиалуроновая кислота и прочие биосинтетические полимерные материалы). Стоит отметить, что результаты указанных исследований неоднозначны и во многом противоречивы, что и явилось побудительным моментом к проведению настоящего экспериментального исследования.

**Цель исследования** – изучить эффективность использования пространственно-сшитого полимера в профилактике развития послеоперационного поясничного эпидурального фиброза в эксперименте.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### *ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ*

Выполнено экспериментальное исследование на животных моделях.

### *ЖИВОТНЫЕ МОДЕЛИ И ГРУППЫ*

Крысы линии Wistar (аутбредные, белые, альбиносы) содержались в контролируемой окружающей среде при температуре 22–25$^0$C с соответствующим режимом влажности и 12-часовым циклом свет/темнота. Животным предоставлен свободный доступ к пище и воде. В исследование включено 26 самцов крыс линии Wistar (средняя масса тела составила 338,5 ± 9,07 г), которые разделены на две группы:

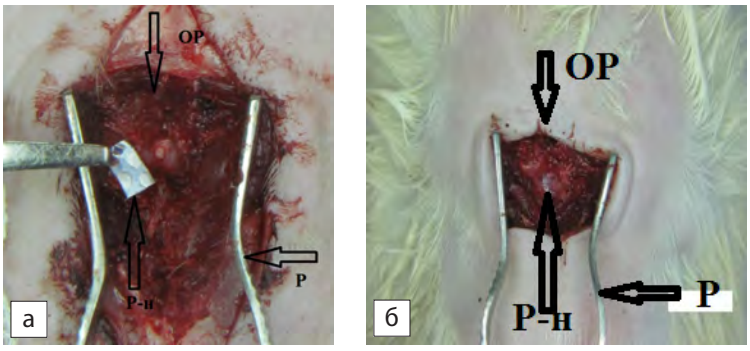



***РИС. 1.***
*Этапы выполнения экспериментального хирургического вмешательства: а – выполнена ламинэктомия, обнажена твердая мозговая оболочка, подготовлена пластинка пространственно-сшитого полимера «Реперен», б – пластинка пространственно-сшитого полимера «Реперен» апплицирована на твердую мозговую оболочку.*

***FIG. 1.***
*Stages of experimental surgical intervention: a – laminectomy was performed, the dura mater was exposed, a plate of spatially crosslinked polymer «Reperen» was prepared, b – a plate of spatially crosslinked polymer «Reperen» was applied to the dura mater.*

***Примечание**. OP – операционная рана, P – ранорасширитель, P-н – «Реперен».*

– I группа (контрольная, n=12): животным выполнена операция ламинэктомии на уровне тел позвонков $L_{VII}$ – $S_I$ без аппликации пространственно-сшитого полимера с целью профилактики развития послеоперационного эпидурального фиброза;

– II группа (экспериментальная, n = 14): животным выполнена операция ламинэктомии на уровне тел позвонков $L_{VII}$ – $S_I$ с последующей аппликацией пространственно-сшитого полимера «Reperen» (IconLab Inc., Нижний Новгород, Россия) на твердую мозговую оболочку с целью профилактики развития послеоперационного эпидурального фиброза.

*УСЛОВИЯ ПРОВЕДЕНИЯ*

Исследование выполнено на базе научного отдела экспериментальной хирургии с виварием Иркутского научного центра хирургии и травматологии (Иркутск, Россия).

*ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ*

Экспериментальное исследование выполнено в 2011 году.

*ОПИСАНИЕ МЕДИЦИНСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА*

Аналгезия и анестезия животных осуществлялись с помощью внутримышечной инъекции следующих лекарственных средств: атропин 0,1% – 50 мг/кг, дроперидол 1,5 мг/кг и кетамин 35 мг/кг. Операция ламинэктомии выполнялась по общепринятой хирургической методике с использованием микрохирургической техники и увеличением микроскопа с целью сохранения целостности твердой мозговой оболочки. Аппликация пространственно-сшитого полимера с целью профилактики развития послеоперационного эпидурального фиброза осуществлялась под увеличением микроскопа с максимальным покрытием всей поверхности обнаженной твердой мозговой оболочки (рис. 1а, б).

*ИСХОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ*

Оценивались следующие морфологические и инструментальные параметры: (1) степень выраженности эпидурального фиброза, (2) количество новообразованных сосудов, (3) количество фибробластов, а также (4) степень выраженности стеноза позвоночного канала по данным мультисрезовой компьютерной томографии.

*МЕТОДЫ РЕГИСТРАЦИИ ИСХОДОВ*

Бинокулярная световая микроскопия выполнялась с помощью микроскопа «Olympus BX51» (Olympus, Токио, Япония) при окрашивании исследуемых препаратов гематоксилином и эозином. Степень выраженности фиброза в эпидуральном пространстве оценивалась по оригинальной балльной шкале двумя независимыми врачами-патологоанатомами (0–1 балл: отсутствие признаков эпидурального фиброза; 2–4 балла: незначительное разрастание соединительной ткани в эпидуральном пространстве, минимальная адгезия к твердой мозговой оболочке; 5–7 баллов: умеренное разрастание соединительной ткани в эпидуральном пространстве, выраженная адгезия к твердой мозговой оболочке; 8–10 баллов: значительное разрастание соединительной ткани в эпидуральном пространстве, резко выраженная адгезия к твердой мозговой оболочке с компрессией невральных структур). Количество новообразованных сосудов и фибробластов подсчитывалось при изучении пяти произвольных полей зрения с помощью видеокамеры «Leica CCD camera DFC420» (Leica Microsystems Imaging Solutions, Кембридж, Великобритания), соединенной со световым микроскопом и при ×400 увеличении. Степень выраженности стеноза позвоночного канала оценивалась в процентном соотношении по данным мультисрезовой компьютерной томографии на аксиальных срезах (рис. 2 а, б). Полученные результаты исследования оценивались на 15-, 30- и 100-е сутки наблюдения.

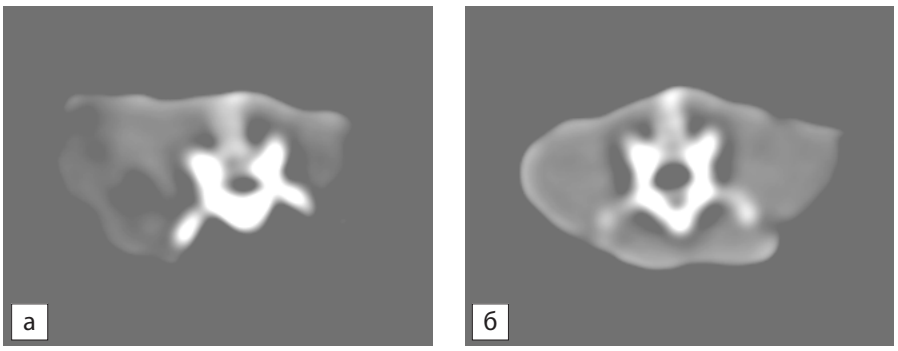



***РИС. 2.***

*Данные мультисрезовой компьютерной томографии, аксиальные срезы, 100-е сутки наблюдения: а – отмечаются признаки стенозирования (42 %) позвоночного канала сформированной рубцовой тканью (результаты исследования животного контрольной группы), б – признаков стенозирования позвоночного канала не выявлено (результаты исследования животного экспериментальной группы)*

***FIG. 2.***

*Data of multisection computed tomography, axial sections, 100th day of observation: a – signs of stenosis (42 %) of the spinal canal formed by scar tissue (results of the study of the animal of the control group), b – signs of stenosis of the spinal canal were not detected (results of the study of the animal of the experimental group)*

**ТАБЛИЦА 1**

**СРАВНЕНИЕ СТЕПЕНЕЙ ВЫРАЖЕННОСТИ ЭПИДУРАЛЬНОГО ФИБРОЗА И СТЕНОЗА ПОЗВОНОЧНОГО КАНАЛА МЕЖДУ ИССЛЕДУЕМЫМИ ГРУППАМИ ЖИВОТНЫХ**

**TABLE 1**

**COMPARISON OF THE SEVERITY OF EPIDURAL FIBROSIS AND SPINAL CANAL STENOSIS BETWEEN THE STUDIED GROUPS OF ANIMALS**

| Параметры | $\chi^2$ | df | p |
|---|---|---|---|
| Степень эпидурального фиброза | 14,846 | 3 | 0,003 |
| Степень стеноза позвоночного канала | 17,207 | 3 | 0,002 |

Примечание. $\chi^2$ – хи-квадрат, df – степени свободы.

*ЭТИЧЕСКАЯ ЭКСПЕРТИЗА*

Протокол исследования одобрен этическими комитетами Иркутского научного центра хирургии (протокол №5 от 11.05.2011 г.) и травматологии и Иркутского государственного медицинского университета (протокол № 14/56 от 16.05.2011 г.). Опыты на животных выполнены в соответствии с правилами гуманного обращения с животными, которые регламентированы правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных, утвержденных Приказом Министерства здравоохранения СССР № 742 от 13.11.1984 г. «Об утверждении правил проведения работ с использованием экспериментальных животных» и № 48 от 23.01.1985 г. «О контроле за проведением работ с использованием экспериментальных животных, а также в соответствии с международными рекомендациями по проведению экспериментальных исследований на животных моделях (ARRIVE, Animal Research: Reporting of *In Vivo* Experiments) [11].

*СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ*

Статистический анализ выполнен с помощью программного обеспечения Microsoft Excel 2016 (Microsoft Corp., Redmond, Вашингтон, США) и SPSS 22.0 (IBM Corp. Armonk, Нью-Йорк, США). Изучение степени выраженности эпидурального фиброза выполнено с помощью теста Крускала-Уоллиса.

Анализ количества новообразованных сосудов и фибробластов, а также степени выраженности стеноза позвоночного канала осуществлен с помощью теста ANOVA. Тест Манна-Уитни с поправкой

Бонферрони выполнен с целью сравнения изученных морфологических и инструментальных данных между исследуемыми группами животных. Достоверными считались различия $p<0,05$.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

*ДАННЫЕ СВЕТОВОЙ МИКРОСКОПИИ*

Признаков инфекции области экспериментального хирургического вмешательства не обнаружено ни в одной из изучаемых групп животных. В I группе животных отмечено значительное разрастание соединительной ткани в эпидуральном пространстве и резко выраженная адгезия к твердой мозговой оболочке с компрессией невральных структур. Также во многих полях зрения выявлены признаки мононуклеарной инфильтрации

**ТАБЛИЦА 2**

**СРЕДНИЕ ЗНАЧЕНИЯ СТЕПЕНИ ВЫРАЖЕННОСТИ ЭПИДУРАЛЬНОГО ФИБРОЗА, СТЕПЕНИ СТЕНОЗА ПОЗВОНОЧНОГО КАНАЛА, А ТАКЖЕ КОЛИЧЕСТВ НОВООБРАЗОВАННЫХ СОСУДОВ И ФИБРОБЛАСТОВ В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ ЖИВОТНЫХ**

**TABLE 2**

**AVERAGE VALUES OF THE SEVERITY OF EPIDURAL FIBROSIS, THE DEGREE OF SPINAL CANAL STENOSIS, AS WELL AS THE NUMBER OF NEWLY FORMED VESSELS AND FIBROBLASTS IN THE STUDIED GROUPS OF ANIMALS**

| Параметры | Минимальное значение | Максимальное значение | Среднее значение | SD |
|---|---|---|---|---|
| Степень эпидурального фиброза | 4 | 7 | 5 | 0,67 |
| Количество новообразованных сосудов | 11 | 21 | 15,6 | 3,44 |
| Количество фибробластов | 28 | 36 | 29,2 | 3,13 |
| Степень стеноза позвоночного канала | 17 | 86 | 37,7 | 15,2 |

Примечание. SD – стандартное отклонение.

и некроза мышечной ткани. Во II группе исследуемых животных при детальном изучении данных световой микроскопии верифицировано незначительное разрастание соединительной ткани в эпидуральном пространстве с минимальной адгезией последней к твердой мозговой оболочке (рис. 3а, б).

*СТЕПЕНЬ ВЫРАЖЕННОСТИ ЭПИДУРАЛЬНОГО ФИБРОЗА*

Проведенный статистический анализ данных наглядно продемонстрировал наличие достоверных различий в степени выраженности эпидурального фиброза между контрольной и экспериментальной группами животных ($\chi^2 = 14{,}846$, $p = 0{,}003$) (табл. 1, 2, рис. 4 а).

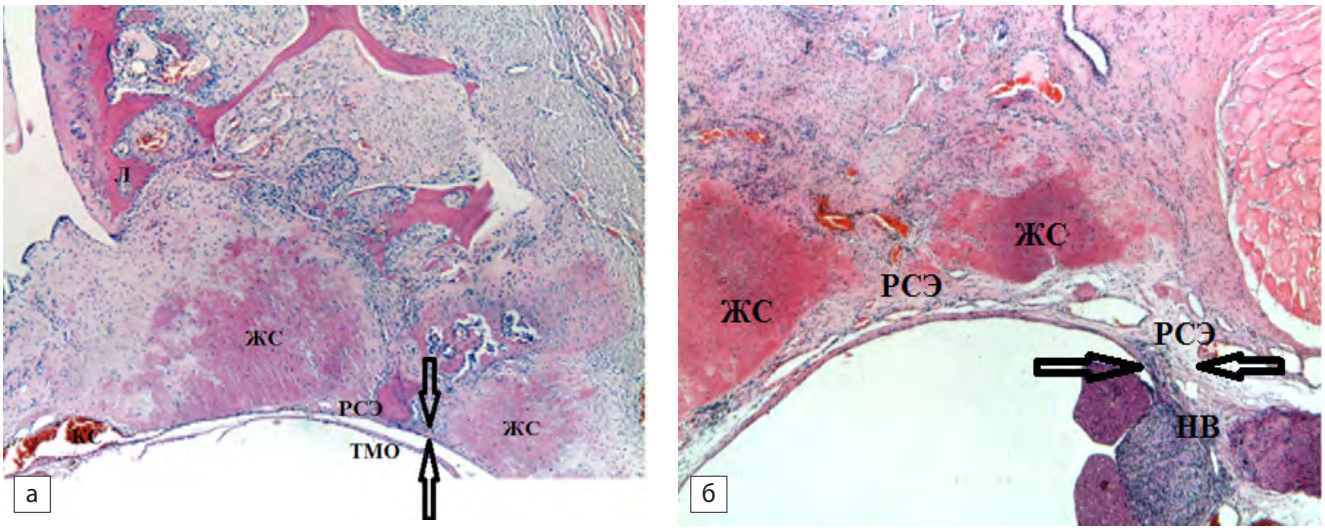



***РИС. 3.***

*Данные световой микроскопии исследуемых групп животных, 100-е сутки наблюдения: а – незначительное разрастание соединительной ткани в эпидуральном пространстве с минимальной адгезией последней к твердой мозговой оболочке (результаты гистологического исследования животного экспериментальной группы), б – значительное разрастание соединительной ткани в эпидуральном пространстве, резко выраженная адгезия к твердой мозговой оболочке с компрессией невральных структур (результаты гистологического исследования животного контрольной группы). Окраска гематоксилином и эозином, ув. ×40*

***FIG. 3.***

*Light microscopy data of the studied groups of animals, 100th day of observation: a – slight growth of connective tissue in the epidural space with minimal adhesion of the latter to the dura mater (results of histological examination of the animal of the experimental group), b – significant growth of connective tissue in the epidural space, pronounced adhesion to the dura mater with compression of neural structures (results of histological examination of the animal of the control group). Staining with hematoxylin and eosin, ×40.*

***Примечание**. ЖС – желтая связка, ТМО – твердая мозговая оболочка, РСЭ – рубцово-спаечные эпидуральные разрастания*

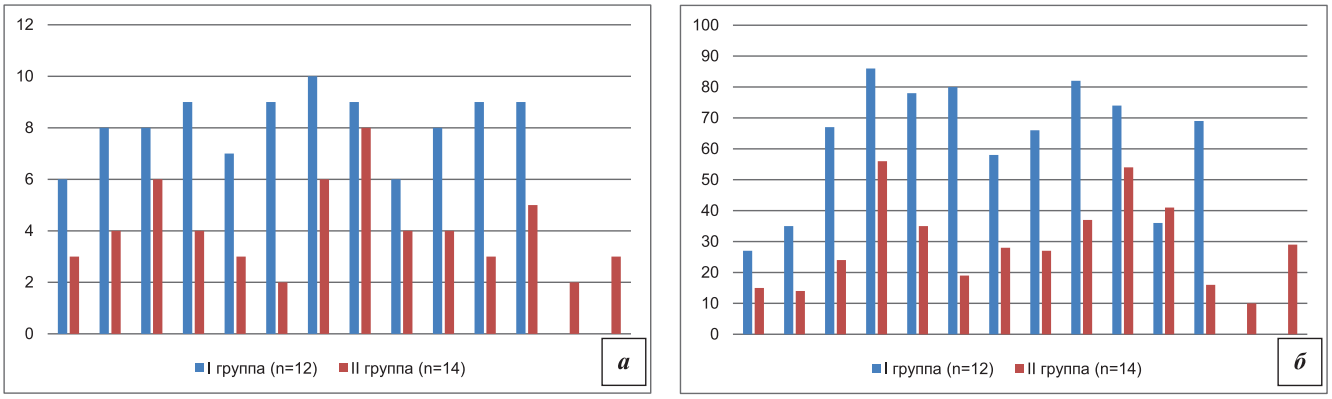



***РИС. 4.***

*Степени выраженности эпидурального фиброза (4а) и стеноза позвоночного канала (4б) у исследуемых групп животных: объяснение в тексте.*

***FIG. 4.***

*The severity of epidural fibrosis (4a) and spinal canal stenosis (4b) in the studied groups of animals: an explanation in the text.*

*КОЛИЧЕСТВО НОВООБРАЗОВАННЫХ СОСУДОВ*

Количество новообразованных сосудов в I группе животных статистически значимо превышало таковой показатель во II группе (F=14,371, p<0,001) (табл. 1, 3, рис. 5 а).

*КОЛИЧЕСТВО ФИБРОБЛАСТОВ*

Проведенный статистический анализ данных также наглядно показал наличие достоверных различий в количестве фибробластов между контрольной и экспериментальной группами животных (F=11,158, p<0,001) (табл. 1, 3, рис. 5б).

*СТЕПЕНЬ ВЫРАЖЕННОСТИ СТЕНОЗА ПОЗВОНОЧНОГО КАНАЛА*

Степень выраженности стеноза позвоночного канала по данным мультисрезовой компьютерной томографии на аксиальных срезах в контрольной группе животных статистически значимо превышала таковой показатель в экспериментальной группе ($\chi^2$ = 17,207, p = 0,002) (табл. 1, 2, рис. 4б).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Как уже отмечалось ранее, проведенный поиск литературных источников в базах данных Pubmed, Medline, EMBASE, Cochrane Library и eLibrary продемонстрировал наличие целого ряда исследований, посвященных изучению эффективности различных биосинтетических полимеров и лекарственных средств в профилактике развития послеоперационного эпидурального фиброза. Так, в сообщении Isik и соавт. [12] показано, что использование геля гиалуроновой кислоты способствует эффективному снижению степени формирования рубцово-спаечных разрастаний в эпидуральном пространстве, а также снижает плотность уже сформированной соединительной ткани. Кроме того, исследователи утверждают, что достоверных различий в эффективности гиалуроновой кислоты и его высокомолекулярного соединения не отмечено ни при гистологическом, ни при патобиохимическом анализах образцов сформированной соединительной ткани. Demirel и соавт. [13] наглядно продемонстрировали, что локальное применение фибрин-тромбоцитарного клея в эксперименте у крыс обеспечивает полноценный гемостаз в ране, предотвращает активный выход из просвета сосудов фибробластов, значительно снижает интенсивность воспаления за счет содержащихся в нем противовоспалительных биологически активных веществ и цитокинов и тем самым предупреждает развитие эпидуральных рубцово-спаечных разрастаний. Anitua и соавт. [14] также подтвердили выраженное антиадгезивное и антифибротическое действия насыщенного тромбоцитами фибринового клея. Антифибротическая и антиадгезивная эффективность хитозана и его соединений продемонстрирована в экспериментальных работах Carvalho и соавт. [15] и Li и соавт. [16]. Carvalho и соавт. [15] наглядно доказали, что аппликация хитозановой мембраны на твердую мозговую оболочку у кроликов эффективно снижает степень выраженности эпидурального фиброза. Li и соавт. [16] также подтвердили высокую антифибротическую активность локального применения соединения хитозана в комбинации с L-глутамината у кроликов, перенесших ламинэктомию.

Одним из наиболее перспективных направлений в профилактике развития послеоперационного эпидурального фиброза выступает местное применение химиотерапевтических лекарственных средств. Ozturk и соавт. [9] доказали, что тамоксифен достоверно уменьшает степень разрастания соединительной ткани и подавляет активность воспалительного процесса в эпидуральном пространстве в сравнении с аппликацией гемостатической губки «Spongostan» (Ethicon, США), путем нарушения процесса транскрипции рибонуклеиновой кислоты, торможения клеточной пролиферации и продукции клеточных факторов роста (трансформирующий и инсулиноподобный факторы роста). В работах Lee и соавт. [17] и Wang и соавт. [18] изучена эффективность локального использования комбинации митомицин С/полиэтиленгликоль. Авторы

**ТАБЛИЦА 3**

**СРАВНЕНИЕ КОЛИЧЕСТВ НОВООБРАЗОВАННЫХ СОСУДОВ И ФИБРОБЛАСТОВ МЕЖДУ ИССЛЕДУЕМЫМИ ГРУППАМИ ЖИВОТНЫХ**

**TABLE 3**

**COMPARISON OF THE AMOUNTS OF NEWLY FORMED VESSELS AND FIBROBLASTS BETWEEN THE STUDIED GROUPS OF ANIMALS**

| Параметры | F | df | p |
|---|---|---|---|
| Степень эпидурального фиброза | 13,344 | 4 | <0,001 |
| Степень стеноза позвоночного канала | 11,102 | 4 | <0,001 |

Примечание. F – число F, df – степени свободы.

исследований отметили, что местное применение комбинации митомицин С/полиэтиленгликоль позволяет эффективно снижать миграцию из просвета сосудистого русла и пролиферацию фибробластов в эпидуральное пространство, а полиэтиленгликоль обеспечивает дозированное высвобождение митомицина С. Важно отметить, что дозированное высвобождение митомицина С позволяет практически полностью нивелировать развитие нежелательных лекарственных реакций [19].

В настоящем исследовании наглядно показано, что аппликация пространственно-сшитого полимера «Reperen» (IconLab Inc., Нижний Новгород, Россия) на твердую мозговую оболочку способствует эффективной профилактике развития послеоперационного эпидурального фиброза. Данное заключение подтверждается следующими результатами патоморфологического и инструментального методов исследований. Степень выраженности эпидурального фиброза и степень стеноза позвоночного канала в контрольной группе животных достоверно превышали таковые показатели в группе животных, у которых аппликировался на твердую мозговую оболочку биологический полимер. Количество новообразованных сосудов и количество фибробластов в контрольной группе животных также статистически значимо превышали таковые показатели в экспериментальной группе животных. Полученные данные позволяют предположить, что аппликация пространственно-сшитого полимера на твердую мозговую оболочку значительно ограничивает очаг воспаления, препятствует миграции фибробластов и процессу неоангиогенеза, необходимого для формирования грубой рубцовой соединительной ткани в эпидуральном пространстве.

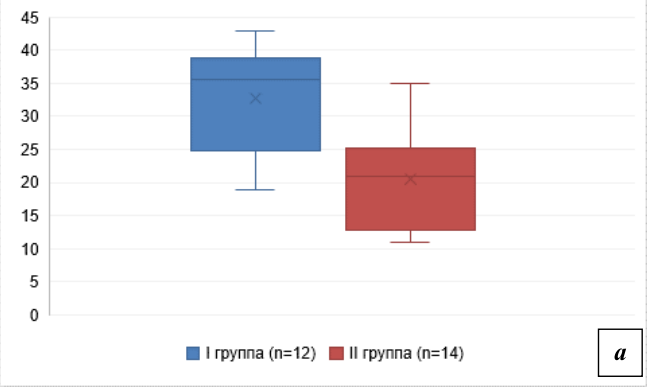
В сообщении Akkurt и соавт. [20], во многом схожем по дизайну с настоящим исследованием, продемонстрирована высокая антифибротическая и антиадгезивная активность биологических полимерных барьеров в эксперименте на крысах, что полностью согласуется с результатами проведенного нами экспериментального наблюдения. Кроме того, исследователи утверждают, что аппликация на твердую мозговую оболочку биополимеров может применяться в качестве способа профилактики послеоперационной ликвореи [20]. Многообещающие результаты получены при локальном использовании антибактериальных лекарственных средств и биологических полимеров в качестве метода профилактики развития инфекции области хирургического вмешательства после выполнения оперативных вмешательств на позвоночнике [21–23].

*ОГРАНИЧЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ*

Исследование имеет ряд ограничений, которые необходимо обозначить. Во-первых, в экспериментальное исследование включено незначительное количество животных, что не могло не повлиять на результаты статистического анализа данных. Во-вторых, в наблюдении не изучалась двигательная активность животных в различные периоды наблюдения. И в третьих, в работе не использован иммуногистохимический метод исследования с целью верификации маркеров воспаления и фиброза. Безусловно, для более объективного изучения антифибротической и антиадгезивной активности пространственно-сшитого полимера, необходимо проведение экспериментальных исследований с включением большего количества животных и обязательным изучением иммуногистохимических маркеров воспалительного процесса, неоангиогенеза и фиброза.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенное исследование наглядно продемонстрировало, что аппликация пространственно-сшитого полимера на твердую мозговую оболочку представляет собой эффективный способ профилактики развития послеоперационного эпидурального фиброза. Дальнейшее изучение антифибротической и антиадгезивной активности биологических полимеров в эксперименте, позволит уже в ближайшем будущем внедрить использование последних



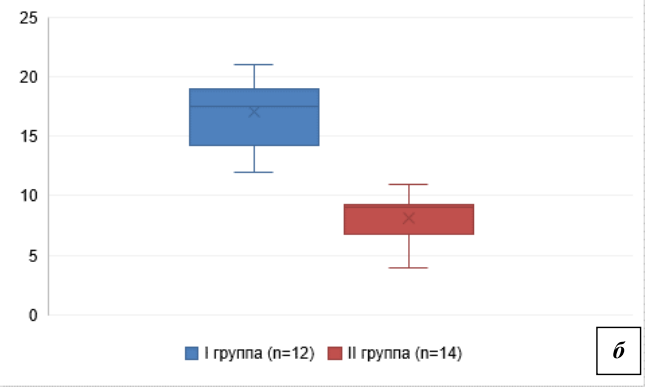




***РИС. 5.***
*Средние значения количеств новообразованных сосудов (а) и фибробластов (б) у исследуемых групп животных: объяснение в тексте.*

***FIG. 5.***
*Average values of the number of newly formed vessels (a) and fibroblasts (b) in the studied groups of animals: explanation in the text.*

в широкой клинической практике спинальных хирургов и ортопедов.

**Финансирование**

Исследование не имело финансовой поддержки.

**Конфликт интересов**

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Samy Abdou M, Hardy RW Jr. Epidural fibrosis and the failed back surgery syndrome: history and physical findings. *Neurol Res.* 1999; 21 (1): 5–8. doi: 10.1080/01616412.1999.11758603

2. Masopust V, Häckel M, Netuka D, Bradác O, Rokyta R, Vrabec M. Postoperative epidural fibrosis. *Clin J Pain.* 2009; 25 (7): 600–606. doi: 10.1097/AJP. 0b013e3181a5b665

3. Животенко А.П., Сороковиков В.А., Кошкарёва З.В., Негреева М.Б., Потапов В.Э., Горбунов А.В. Современные представления об эпидуральном фиброзе (обзор литературы). *Acta Biomed Scient.* 2017; 2 (6): 27–33. doi: org/10.12737/article_5a0a7f9e412601.50968513

4. Clancy C, Quinn A, Wilson F. The aetiologies of Failed Back Surgery Syndrome: A systematic review. *J Back Musculoskelet Rehabil.* 2017; 30 (3): 395–402. doi: 10.3233/BMR-150318

5. Mohi Eldin MM, Abdel Razek NM. Epidural Fibrosis after Lumbar Disc Surgery Prevention and Outcome Evaluation. *Asian Spine Journal.* 2015; 9 (3): 370–385. doi: 10.4184/asj. 2015.9.3.370

6. Baber Z, Erdek MA. Failed back surgery syndrome: current perspectives. *J Pain Res.* 2016; 7 (9): 979–987. doi: 10.2147/JPR. S92776

7. Liu J, Ni B, Zhu L, Yang J, Cao X, Zhou W. Mitomycin C-polyethylene glycol controlled-release film inhibits collagen secretion and induces apoptosis of fibroblasts in the early wound of a postlaminectomy rat model. *Spine J.* 2010; 10 (5): 441–447. doi: 10.1016/j. spinee. 2010.02.017

8. Amirdelfan K, Webster L, Poree L, Sukul V, McRoberts P. Treatment Options for Failed Back Surgery Syndrome Patients With Refractory Chronic Pain: *An Evidence Based Approach. Spine (Phila Pa 1976).* 2017; 42 (14): 41–52. doi: 10.1097/BRS. 0000000000002217

9. Ozturk Y, Bozkurt I, Yaman ME, et al. Histopathologic Analysis of Tamoxifen on Epidural Fibrosis. *World Neurosurg.* 2018; 111: e941-e948. doi: 10.1016/j. wneu. 2018.01.004

10. Häckel M, Masopust V, Bojar M, Ghaly Y, Horínek D. The epidural steroids in the prevention of epidural fibrosis: MRI and clinical findings. *Neuro Endocrinol Lett.* 2009; 30 (1): 51–55

11. Percie du Sert N, Ahluwalia A, Alam S, et al. Reporting animal research: Explanation and elaboration for the ARRIVE guidelines 2.0. *PLoS Biol.* 2020; 18 (7): e3000411. doi: 10.1371/journal. pbio. 3000411

12. Isık S, Taşkapılıoğlu MÖ, Atalay FO, Dogan S. Effects of cross-linked high-molecular-weight hyaluronic acid on epidural fibrosis: experimental study. *J Neurosurg Spine.* 2015; 22 (1): 94–100. doi: 10.3171/2014.10. SPINE131147

13. Demirel E, Yildiz K, Çadirci K, Aygün H, Şenocak E, Gündoğdu B. Effect of platelet-rich fibrin on epidural fibrosis and comparison to ADCON® Gel and hyaluronic acid. *Acta Orthop Traumatol Turc.* 2018; 52 (6):469–474. doi: 10.1016/j. aott. 2018.07.005

14. Anitua E, Nurden P, Prado R, Nurden AT, Padilla S. Autologous fibrin scaffolds: When platelet- and plasma-derived biomolecules meet fibrin. *Biomaterials.* 2019; 192: 440–460. doi: 10.1016/j. biomaterials. 2018.11.029.

15. Carvalho M, Costa LM, Pereira JE, et al. The role of hybrid chitosan membranes on scarring process following lumbar surgery: post-laminectomy experimental model. *Neurol Res.* 2015; 37 (1):23–29. doi: 10.1179/1743132814Y. 0000000414

16. Li X, Chen L, Lin H, et al. Efficacy of Poly (D, L–Lactic Acid-co-Glycolic acid) – Poly (Ethylene Glycol) – Poly (D, L–Lactic Acid-co-Glycolic Acid) Thermogel As a Barrier to Prevent Spinal Epidural Fibrosis in a Postlaminectomy Rat Model. *Clin Spine Surg.* 2017; 30 (3): E283-E290. doi:10.1097/BSD. 0000000000000221

17. Lee JY, Stenzel W, Ebel H, Wedekind C, Ernestus RI, Klug N. Mitomycin C in preventing spinal epidural fibrosis in a laminectomy model in rats. *J Neurosurg.* 2004; 100 (1): 52–55. doi: 10.3171/spi. 2004.100.1.0052

18. Wang BB, Xie H, Wu T, et al. Controlled-release mitomycin C-polylactic acid film prevents epidural scar hyperplasia after laminectomy by inducing fibroblast autophagy and regulating the expression of miRNAs. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017; 21 (10): 2526–2537

19. Numthavaj P, Tanjararak K, Roongpuvapaht B, McEvoy M, Attia J, Thakkinstian A. Efficacy of Mitomycin C for postoperative endoscopic sinus surgery: a systematic review and meta-analysis. *Clin Otolaryngol.* 2013; 38 (3): 198–207. doi: 10.1111/coa. 12114

20. Kasimcan MO, Bakar B, Aktaş S, Alhan A, Yilmaz M. Effectiveness of the biophysical barriers on the peridural fibrosis of a postlaminectomy rat model: an experimental research. *Injury.* 2011;42 (8): 778–781. doi: 10.1016/j.injury.2010.2.017

21. Ismailoglu O, Kizilay Z, Cetin NK, Topcu A, Berber O. Effect of Curcumin on the Formation of Epidural Fibrosis in an Experimental Laminectomy Model in Rats. *Turk Neurosurg.* 2019; 29 (3): 440–444. doi: 10.5137/1019–5149. JTN. 24773-18.1

22. Kizilay Z, Cetin NK, Topcu A, et al. Effect of Etanercept on the Formation of Epidural Fibrosis in an Experimental Model. *Turk Neurosurg.* 2018; 28 (1): 111–117. doi: 10.5137/1019-5149. JTN. 18460-16.1

23. Sun Y, Zhao S, Li X, et al. Local application of rapamycin reduces epidural fibrosis after laminectomy via inhibiting fibroblast proliferation and prompting apoptosis. J *Orthop Surg Res.* 2016;11 (1): 58. doi: 10.1186/s13018-016-0391-0

## REFERENCES

1. Samy Abdou M, Hardy RW Jr. Epidural fibrosis and the failed back surgery syndrome: history and physical findings. *Neurol Res.* 1999; 21 (1): 5–8. doi: 10.1080/01616412.1999.11758603

2. Masopust V, Häckel M, Netuka D, Bradác O, Rokyta R, Vrabec M. Postoperative epidural fibrosis. *Clin J Pain.* 2009; 25 (7): 600–606. doi: 10.1097/AJP. 0b013e3181a5b665

3. Zhivotenko AP, Sorokovikov VA, Koshkareva ZV, Negreeva MB, Potapov VE, Gorbunov AV. Modern concepts of epidural fibrosis (literature review). *Acta Biomed Scient.* 2017; 2 (6): 27–33. doi: org/10.12737/article_5a0a7f9e412601.50968513 (in Russ)

4. Clancy C, Quinn A, Wilson F. The aetiologies of Failed Back Surgery Syndrome: A systematic review. *J Back Musculoskelet Rehabil.* 2017; 30 (3): 395–402. doi: 10.3233/BMR-150318

5. Mohi Eldin MM, Abdel Razek NM. Epidural Fibrosis after Lumbar Disc Surgery Prevention and Outcome Evaluation. *Asian Spine Journal.* 2015; 9 (3): 370–385. doi: 10.4184/asj. 2015.9.3.370

6. Baber Z, Erdek MA. Failed back surgery syndrome: current perspectives. *J Pain Res.* 2016; 7 (9): 979–987. doi: 10.2147/JPR. S92776

7. Liu J, Ni B, Zhu L, Yang J, Cao X, Zhou W. Mitomycin C-polyethylene glycol controlled-release film inhibits collagen

secretion and induces apoptosis of fibroblasts in the early wound of a postlaminectomy rat model. *Spine J.* 2010; 10 (5): 441–447. doi: 10.1016/j. spinee. 2010.02.017

8. Amirdelfan K, Webster L, Poree L, Sukul V, McRoberts P. Treatment Options for Failed Back Surgery Syndrome Patients With Refractory Chronic Pain: *An Evidence Based Approach. Spine (Phila Pa 1976)*. 2017; 42 (14): 41–52. doi: 10.1097/BRS. 0000000000002217

9. Ozturk Y, Bozkurt I, Yaman ME, et al. Histopathologic Analysis of Tamoxifen on Epidural Fibrosis. *World Neurosurg.* 2018; 111: e941-e948. doi: 10.1016/j. wneu. 2018.01.004

10. Häckel M, Masopust V, Bojar M, Ghaly Y, Horínek D. The epidural steroids in the prevention of epidural fibrosis: MRI and clinical findings. *Neuro Endocrinol Lett.* 2009; 30 (1): 51–55

11. Percie du Sert N, Ahluwalia A, Alam S, et al. Reporting animal research: Explanation and elaboration for the ARRIVE guidelines 2.0. *PLoS Biol.* 2020; 18 (7): e3000411. doi: 10.1371/journal.pbio.3000411

12. Isık S, Taşkapılıoğlu MÖ, Atalay FO, Dogan S. Effects of cross-linked high-molecular-weight hyaluronic acid on epidural fibrosis: experimental study. *J Neurosurg Spine.* 2015; 22 (1): 94–100. doi: 10.3171/2014.10. SPINE131147

13. Demirel E, Yildiz K, Çadirci K, Aygün H, Şenocak E, Gündoğdu B. Effect of platelet-rich fibrin on epidural fibrosis and comparison to ADCON® Gel and hyaluronic acid. *Acta Orthop Traumatol Turc.* 2018; 52 (6):469–474. doi: 10.1016/j. aott. 2018.07.005

14. Anitua E, Nurden P, Prado R, Nurden AT, Padilla S. Autologous fibrin scaffolds: When platelet- and plasma-derived biomolecules meet fibrin. *Biomaterials.* 2019; 192: 440–460. doi: 10.1016/j.biomaterials.2018.11.029.

15. Carvalho M, Costa LM, Pereira JE, et al. The role of hybrid chitosan membranes on scarring process following lumbar surgery: post-laminectomy experimental model. *Neurol Res.* 2015; 37 (1): 23–29. doi: 10.1179/1743132814Y. 0000000414

16. Li X, Chen L, Lin H, et al. Efficacy of Poly (D, L–Lactic Acid-co-Glycolic acid) – Poly (Ethylene Glycol) – Poly (D, L–Lactic Acid-co-Glycolic Acid) Thermogel As a Barrier to Prevent Spinal Epidural Fibrosis in a Postlaminectomy Rat Model. *Clin Spine Surg.* 2017; 30 (3):E283-E290. doi:10.1097/BSD. 0000000000000221

17. Lee JY, Stenzel W, Ebel H, Wedekind C, Ernestus RI, Klug N. Mitomycin C in preventing spinal epidural fibrosis in a laminectomy model in rats. *J Neurosurg.* 2004; 100 (1): 52–55. doi: 10.3171/spi. 2004.100.1.0052

18. Wang BB, Xie H, Wu T, et al. Controlled-release mitomycin C-polylactic acid film prevents epidural scar hyperplasia after laminectomy by inducing fibroblast autophagy and regulating the expression of miRNAs. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017; 21 (10): 2526–2537

19. Numthavaj P, Tanjararak K, Roongpuvapaht B, McEvoy M, Attia J, Thakkinstian A. Efficacy of Mitomycin C for postoperative endoscopic sinus surgery: a systematic review and meta-analysis. *Clin Otolaryngol.* 2013; 38 (3): 198–207. doi: 10.1111/coa. 12114

20. Kasimcan MO, Bakar B, Aktaş S, Alhan A, Yilmaz M. Effectiveness of the biophysical barriers on the peridural fibrosis of a postlaminectomy rat model: an experimental research. *Injury.* 2011;42 (8):778–781. doi: 10.1016/j. injury. 2010.12.017

21. Ismailoglu O, Kizilay Z, Cetin NK, Topcu A, Berber O. Effect of Curcumin on the Formation of Epidural Fibrosis in an Experimental Laminectomy Model in Rats. *Turk Neurosurg.* 2019; 29 (3): 440–444. doi: 10.5137/1019–5149.JTN. 24773-18.1

22. Kizilay Z, Cetin NK, Topcu A, et al. Effect of Etanercept on the Formation of Epidural Fibrosis in an Experimental Model. *Turk Neurosurg.* 2018; 28 (1): 111–117. doi: 10.5137/1019-5149. JTN. 18460-16.1

23. Sun Y, Zhao S, Li X, et al. Local application of rapamycin reduces epidural fibrosis after laminectomy via inhibiting fibroblast proliferation and prompting apoptosis. *J Orthop Surg Res.* 2016;11 (1): 58. doi: 10.1186/s13018-016-0391-0

**Сведения об авторах**

***Эрдынеев Константин Цыренович*** – заведующий отделением нейрохирургии Больницы скорой медицинской помощи им. В. В. Ангапова, Россия, 660023, г. Улан-Удэ, пр. Строителей, 1, e-mail: ekc1981@mail.ru

***Сороковиков Владимир Алексеевич*** – доктор медицинских наук, профессор, директор Иркутского научного центра хирургии и травматологии, Россия, 664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, https://orcid.org/0000-0002-9008-6383, e-mail: vasorokovikov@mail.ru

***Самбуев Дамбинима Нимацыренович*** – кандидат медицинских наук, главный врач Больницы скорой медицинской помощи им. В. В. Ангапова, Россия, 660023, г. Улан-Удэ, пр. Строителей, 1, e-mail: dambinima@mail.ru

***Саганов Владислав Павлович*** – доктор медицинских наук, доцент кафедры госпитальной хирургии Бурятского государственного университета им. Д. Банзарова, Россия, 670000, г. Улан-Удэ, ул. Смолина, 24А, e-mail: vlad-saganov@yandex.ru

***Дамбаев Булат Бадмажапович*** – врач-нейрохирург отделения нейрохирургии Больницы скорой медицинской помощи им. В. В. Ангапова, Россия, 660023, г. Улан-Удэ, пр. Строителей, 1, e-mail: badmazhapovich@mail.ru

***Ларионов Сергей Николаевич*** – доктор медицинских наук, заведующий отделением нейрохирургии Ивано-Матренинской детской клинической больницы, Россия, г. Иркутск, ул. Советская, 57, e-mail: imdkb@imdkb.ru

***Гольдберг Олег Аронович*** – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник Иркутского научного центра хирургии и травматологии, Россия, 664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, e-mail: iscst@mail.ru

***Лепехова Светлана Александровна*** – доктор биологических наук, заведующий отделом медико-биологических исследований Иркутского научного центра СО РАН, Россия, 664033, г. Иркутск, ул. Лермонтова, 134, https://orcid.org/0000-0002-7961-4421, e-mail: lepekhova_sa@mail.ru

***Степанов Иван Андреевич*** – ассистент кафедры общей хирургии и анестезиологии Иркутского государственного медицинского университета, научный сотрудник Иркутского научного центра хирургии и травматологии, Россия, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, https://orcid.org/0000-0002-7961-4421, e-mail: stepanovivanneuro@gmail.com

**Information about the authors**

***Konstantin Ts. Erdyneev*** – M. D., Head, Department of Neurosurgery, Republican Clinical Hospital of Emergency Medicine named after V. V. Angapov; 660023, Ulan-Ude, Stroiteley Ave., 1, e-mail: ekc1981@mail. ru

***Vladimir A. Sorokovikov*** – M. D., Ph. D., Professor, President, Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology; Russia, 664003, Irkutsk, Bortsov Revolutsii Str., 1, https://orcid.org/0000-0002-9008-6383, e-mail: vasorokovikov@mail. ru

***Dambinima N. Sambuev*** – M. D., Ph. D., President, Republican Clinical Hospital of Emergency Medicine named after V. V. Angapov, 660023, Ulan-Ude, Stroiteley Ave., 1, e-mail: dambinima@mail.ru

***Vladislav P. Saganov*** – M. D., Ph. D., Assistant Professor, Department of Hospital Surgery, Buryat State University named after D. Banzarov, 670000, Ulan-Ude, Smolina Str., 24A, e-mail: vlad-saganov@yandex.ru

***Bulat B. Dambaev*** – M. D., Neurosurgeon, Department of Neurosurgery, Republican Clinical Hospital of Emergency Medicine named after V. V. Angapov, 660023, Ulan-Ude, Stroiteley Ave., 1, e-mail: badmazhapovich@mail.ru

***Sergey N. Larionov*** – M. D., Ph. D., Head of the Department of Neurosurgery, Ivano-Matreninskaya Children's Clinical Hospital, Russia, Irkutsk, Sovetskaya Str., 57, e-mail: imdkb@imdkb. ru

***Oleg A. Goldberg*** – M. D., Ph. D., Leading Researcher, Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology, Russia, 664003, Irkutsk, Bortsov Revolutsii Str., 1, e-mail: iscst@mail.ru

***Svetlana A. Lepekhova*** – Doctor of Biological Sciences, Head of the Department of Biomedical Research, Irkutsk Scientific Center, SB RAS, Russia, 664003, Irkutsk, Lermontova Str., 134, https://orcid.org/ 0000-0002-7961-4421, e-mail: lepekhova_sa@mail.ru

***Ivan A. Stepanov*** – M. D., Assistant, Department of General Surgery and Neurosurgery, Irkutsk State Medical University, Researcher, Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology, Russia, 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya Str., 1, https://orcid.org/ 0000-0001-9039-9147, e-mail: stepanovivanneuro@gmail.com

**Вклад авторов в написание статьи:**

Эрдынеев К. Ц. – обзор литературы, поиск литературных источников, сбор клинического материала, обработка, анализ и интерпретация данных, статистическая обработка материала, написание текста.

Сороковиков В. А. – разработка дизайна исследования, определение цели и задач исследования, научное редактирование, утверждение рукописи для публикации.

Самбуев Д. Н. – поиск литературных источников, анализ и интерпретация данных, написание текста.

Саганов В. П. – сбор и обработка клинического материала, поиск литературных источников.

Дамбаев Б. Б. – статистическая обработка материала.

Ларионов С. Н. – научное редактирование;

Гольдберг О. А. – разработка дизайна исследования, определение цели и задач исследования;

Лепехова С. А. – научное редактирование, утверждение рукописи для публикации;

Степанов И. А. – разработка дизайна исследования, определение цели и задач исследования, научное редактирование.

# ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОЧНОСТНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК ФИКСАЦИИ ЛОННОГО СИМФИЗА ОРИГИНАЛЬНОЙ ПЛАСТИНОЙ ДЛЯ РЕКОНСТРУКЦИИ ПЕРЕДНЕГО ПОЛУКОЛЬЦА ТАЗА

**Лазарев А.Ф.,**
**Солод Э.И.,**
**Гудушаури Я.Г.,**
**Калинин Е.И.,**
**Коновалов В.В.**

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (127299, Москва, ул. Приорова, 10, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
**Калинин Евгений Игоревич,**
e-mail: Kalinin_evgeny@mail.ru

Статья поступила: 19.04.2021
Статья принята: 08.07.2021
Статья опубликована: 13.08.2021

## РЕЗЮМЕ

*Дестабилизация накостных фиксаторов приводила к повторным оперативным вмешательством, что увеличивало риск повторных миграций металлоконструкций, инфекционно-воспалительных осложнений. Современные тенденции хирургии повреждений таза связаны с разработкой и применением металлофиксаторов, эффективных при остром повреждении, однако, не всегда состояние пострадавшего и техническое обеспечение больниц позволяет выполнить оперативное вмешательство в остром периоде и те же металлофиксаторы становятся малоэффективны при застарелых повреждениях.*

*В этой связи, до настоящего времени остается проблема поиска оптимальной конструкции для фиксации застарелых повреждений переднего полукольца таза, способная исключить ее дестабилизацию.*

***Цель:** разработка и экспериментальное исследование прочностных характеристик оригинальной пластины для реконструкции переднего полукольца таза.*

***Материалы и методы:** с целью обеспечения стабильной фиксации при застарелых повреждениях таза, нами разработаны оригинальные металлоконструкции, которые изготовляются индивидуально в соответствии с анатомо-функциональным строением переднего отдела тазового кольца у пациента с применением аддитивных технологий.*

*Проведено исследование прочности разных вариантов остеосинтеза переднего отдела таза с использованием известных тазовых пластин и новой оригинальной конструкции. Испытания стабильности при разных методах фиксации пластинами и механической прочности металлофиксаторов осуществляли на универсальной испытательной машине серия LFM-50кН.*

***Результаты:** металлодез одной пластиной при испытаниях на растяжение показал самый низкий результат – 0.341 кН, также у данного объекта получен низкий результат при срезающих нагрузках – 0.44 кН. Наилучшие результаты показал металлодез полиаксиальной монолитной пластиной, в случае растяжения – 0.51 кН, при срезающих нагрузках – 0.594 кН. Необходимая сила, прилагаемая для дестабилизации металлоконструкции при применении полиаксиальной монолитной пластиной, оказалась выше на половину при растяжении, и на треть при срезающих нагрузках, что свидетельствует о преимуществе использования данного металлофиксатора.*

***Заключение:** Экспериментально доказано, что оригинальная монолитная полиаксиальная пластина обеспечивает самые высокие показатели стабильности фиксации повреждений переднего полукольца таза по сравнению с фиксацией одной или двумя пластинами.*

***Ключевые слова:** таз, хирургия, переднее полукольцо таза, пластина.*

**Для цитирования:** Лазарев А.Ф., Солод Э.И., Гудушаури Я.Г., Калинин Е.И., Коновалов В.В. Экспериментальное исследование прочностных характеристик фиксации лонного симфиза оригинальной пластиной для реконструкции переднего полукольца таза. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6 (3): 185–192. doi: 10.29413/ABS.2021–6.3.19

# EXPERIMENTAL STUDY OF THE STRENGTH CHARACTERISTICS OF FIXATION OF THE SYMPHYSIS PUBIS WITH AN ORIGINAL PLATE FOR THE RECONSTRUCTION OF THE ANTERIOR PELVIC SEMI-RING

**Lazarev A. F.,**
**Solod E. I.,**
**Gudushauri Y.G.,**
**Kalinin E.I. ,**
**Konovalov V. V.**

National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics named after N.N. Priorova (Priorov st. 10, 127299 Moscow city, Russian Federation)

Corresponding author:
**Eugene I. Kalinin,**
e-mail: Kalinin_evgeny@mail.ru

## ABSTRACT

*The destabilization of bone fixators has led to repeated surgical interventions that increased the risk of migrations of metal fixators, infectious and inflammatory complications as well. The modern trends in hip bone injury surgery are related to developing and using of metal fixators, which are effective in acute injury; however, sometimes the condition of the patient and the technical support of hospitals don't allow performing surgery in the acute period, and these metal fixators are ineffective for chronic damage. Consequently, until now, the problem of finding the optimal design of structures for fixing chronic damage of anterior pelvic semi-ring which will be able to exclude its destabilization, is still of current interest.*

***The purpose of the study:*** *developing and experimental researching of durable features of original plate for reconstruction of the anterior pelvic semi-ring.*

***Materials and methods:*** *In order to ensure stable fixation of chronic pelvic injuries, the original metal plates have been worked out. They are made individually in accordance with the anatomical and functional structures of the anterior pelvic semi-ring of the patient with using additive technologies.*

*The study of the reliability of the different variants of ostiosynthesis of the anterior pelvic semi-ring with using well-known pelvic plates and a new original design was carried out. Stability tests for different plate fixing methods and mechanical strength of metallophyxators were carried out on a universal test machine of LFM-50kN series.*

***Results:*** *one plate fixation in tensile test showed the lowest result – 0.341 kN, a low result of shear loads was received with the same object. The best result was shown by the polyaxial monolithic plate fixation in case of stretching – 0.51 kN at the shear loads – 0.591 kN.*

*Necessary force applied to destabilizing of the metal structure while using a polyaxial monolithic plate was a half-higher than stretched, and a third higher than at shear loads, it demonstrates the benefits of using these metal fixators.*

***Conclusion:*** *It is experimentally confirmed that the polyaxial monolithic plate provides the highest stability of fixing anterior pelvic semi-ring indicator in contrast with fixing of one or two plates.*

***Key words:*** *Pelvic, surgery, anterior pelvic semi-ring, plate.*

**For citation:** Lazarev A.F., Solod E.I., Gudushauri Y.G., Kalinin E.I., Konovalov V.V. Experimental study of the strength characteristics of fixation of the symphysis pubis with an original plate for the reconstruction of the anterior pelvic semi-ring. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(3): 185-192. doi: 10.29413/ABS.2021-6.3.19

Received: 19.04.2021
Accepted: 08.07.2021
Published: 13.08.2021

## ВВЕДЕНИЕ

Одним из распространенных в мире методов лечения повреждений переднего полукольца таза, применяемый при острой травме, так и при застарелых повреждениях таза, является остеосинтез пластиной из надлобкового доступа [1, 3, 4, 6, 8, 9]. Используется фиксация как одной пластиной, так и двумя, но при застарелых повреждениях таза риск дестабилизации конструкции выше, чем при фиксации в остром периоде. Дестабилизация накостных фиксаторов приводила к повторным оперативным вмешательствам, что увеличивало риск повторных миграций металлоконструкций, инфекционно-воспалительных осложнений [6, 7, 10]. Современные тенденции хирургии повреждений таза связаны с разработкой и применением металлофиксаторов эффективных при остром повреждении [5, 6, 8], однако, не всегда состояние пострадавшего и техническое обеспечение больниц позволяет выполнить оперативное вмешательство в остром периоде [2–9] и те же металлофиксаторы становятся малоэффективны при застарелых повреждениях [10].

В этой связи, до настоящего времени остается проблема поиска оптимальной конструкции для фиксации застарелых повреждений переднего полукольца таза, способная исключить ее дестабилизацию.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С целью обеспечения стабильной фиксации при застарелых повреждениях таза, нами разработаны оригинальные металлоконструкции (рис. 1.1, 1.2), которые изготовляются индивидуально в соответствии с анатомо-функциональным строением переднего отдела тазового кольца у пациента с применением аддитивных технологий.

Предложенная пластина имеет оригинальную монолитную конструкцию. Она имеет дугу, которая укладывается по верхней поверхности лонных костей и арку, изогнутую под углом ~$90^0$ по отношению к дуге, для фиксации на передней поверхности нисходящих ветвей лонной кости. На дуге, так и на арке имеются отверстия для кортикальных и спонгиозных винтов 3.5 мм, расположение отверстий будет варьироваться от каждого конкретного случая для обеспечения стабильной фиксации, также разработана модель с «ушками» для обеспечения пролонгирования конструкции в случаях повреждений, требующих фиксации передней колонны вертлужной впадины и крыла подвздошной кости. При изготовлении пластины, изначально будет проводиться КТ-исследование таза пациента, формироваться макет пластины на основании КТ и изготавливаться на 3D принтере.

В лаборатории испытаний новых материалов ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н. Н. Приорова Минздрава России» проведено исследование прочности разных вариантов остеосинтеза переднего отдела таза с использованием известных тазовых пластин и новой оригинальной конструкции. Испытания стабильности при разных методах фиксации пластинами и механической прочности металлофиксаторов осуществляли на универсальной испытательной машине серия LFM-50кН. Внешний вид испытательной машины представлен на рис. 2.

Скорость нагрузки опытных макетов составляла 5 мм/мин. В исследовании использовали методы разрушающего контроля, которые испытывает передний отдел таза: растяжение (горизонтальное смещение), срезающие нагрузки (вертикальное смещение). Для проведения механических исследований с использованием программного обеспечения DIONpro были адаптированы технические программы, которые позволили с большой степенью объективности осуществить весь комплекс работ. Регистрацию результатов испытания осуществляли на компьютере. Степень смещения и деформация испытуемого образца отслеживается автоматически и фиксируется на графике. Управление подвижным фиксатором осуществляется с помощью самой программы. Экспериментальными моделями выступили искусственные макеты таза, выполненные из композитного пластика. Все макеты одинаковы по материалу изготовления и структуры для более точного исследования прочности фиксации. Использованы два самых часто применяемых метода фиксации: одна пластина и две пластины на переднем отделе таза, так же использована модель с фиксацией новой полиаксиальной монолитной пластиной.

В эксперименте проведена оценка прочности данных видов фиксации и сравнение стабильности используемых методов. Объектом испытаний № 1 яви-



***РИС 1.1.*** *Полиаксиальная монолитная пластина*

***FIG. 1.1.*** *Polyaxial monolithic plate*



***РИС 1.2.*** *Полиаксиальная монолитная пластина с ушками*

***FIG. 1.2.*** *Monolithic polyaxial plate with ears*



***РИС 2.***
*Универсальная испытательная машина серия LFM-50кН*

***FIG. 2.***
*Universal testing machine series LFM-50кН*

лась модель металлодеза переднего полукольца таза одной пластиной (Рис 3.1). Объектом № 2 – модель металлодеза переднего полукольца таза двумя пластинами (Рис. 3.2). Объектом № 3 – модель металлодеза полиаксиальной монолитной пластиной (Рис. 3.3).

## РЕЗУЛЬТАТ

На представленной серии диаграмм (рис. 4–5) и таблице (табл. 1), металлодез одной пластиной (Объект № 1) на испытаниях на растяжение, показал самый низкий результат – 0.341 кН, также у данного объекта получен низкий результат при срезающих нагрузках – 0.44 кН. Наилучшие результаты показал металлодез полиаксиальной монолитной пластиной (Объект № 3), в случае растяжения – 0.51 кН, при срезающих нагрузках – 0.594 кН.

Анализ полученных результатов прочностных характеристик исследуемых объектов позволяет сделать вывод, что металлодез одной пластиной является менее прочным. Это объясняет, что в случае застарелых повреждений тазового кольца применение металлодеза одной пластиной увеличивает риски миграции металлоконструкции, следовательно, это высокий риск повторных оперативных вмешательств, следует активизировать пациентов в поздние сроки для снижения риска миграции и нестабильности фиксатора, длительное восстановление в послеоперационном периоде. Необходимая сила, прилагаемая для дестабилизации металлоконструкции при применении полиаксиальной монолитной пластиной (Объект № 3), оказалась выше на половину при растяжении, и на треть при срезающих нагрузках, что свидетельствует о преимуществе использования данного металлофиксатора. Полиаксиальная монолитная пластина демонстрирует самые высокие показатели стабильности фиксации переднего полукольца таза, отвечая требованиям к фиксаторам для обеспечения надежного остеосинтеза при повреждениях в зоне переднего полукольца.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время все большее распространение приобретает тенденция оперативного лечения повреждений таза [1–12]. Отказ от консервативного лечения повреждения тазового кольца, ставит перед оперирующими хирургами важный вопрос, как об определении тактики оперативного лечения, так и выбор фиксатора. Одним из распространенных вариантов выбора тактики лечения является накостный остеосинтез [1–10]. Фиксация переднего полукольца одной пластиной является наименее прочным вариантом остеосинтеза переднего отдела тазового



***РИС. 3.1***
*Объект №1*

***FIG. 3.1***
*Sample No. 1*



***РИС. 3.2.***
*Объект №2*

***FIG. 3.2***
*Sample No. 2*

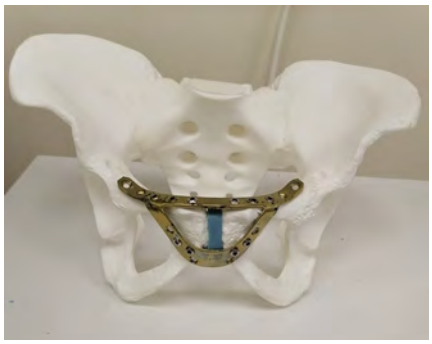
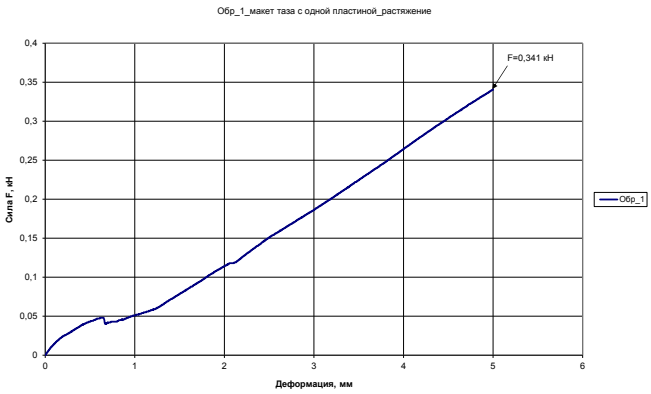
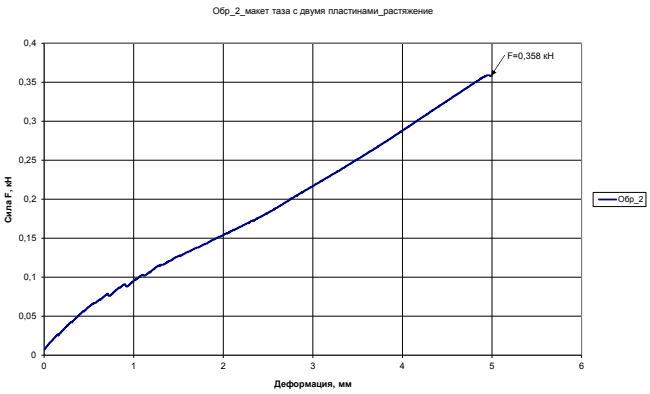


***РИС. 3.3.***
*Объект №3*

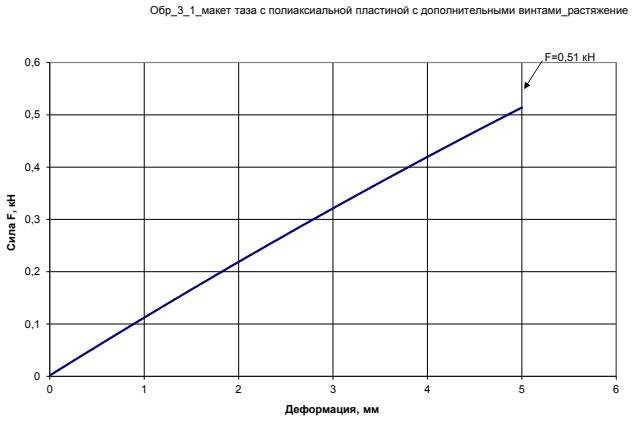
***FIG. 3.3***
*Sample No. 3*




а(a)




б(b)



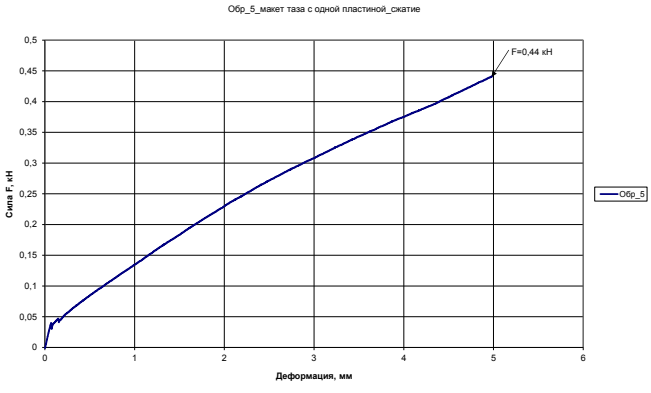

в(c)

***РИС. 4.***

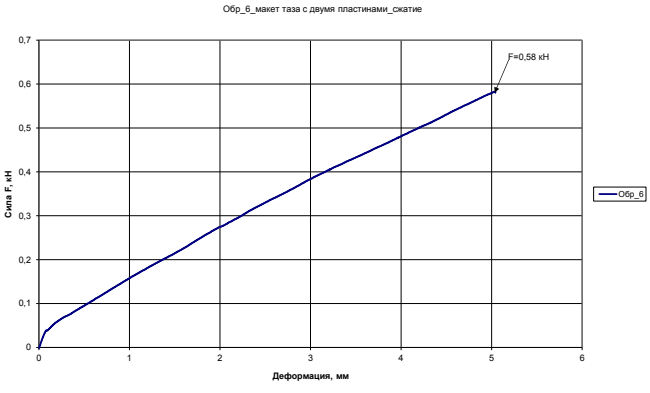
*Диаграмма испытания прочности при горизонтальных нагрузках (растяжение) Образца №1 (а), Образца №2 (б), Образца №3 (в)*

***FIG. 4.***

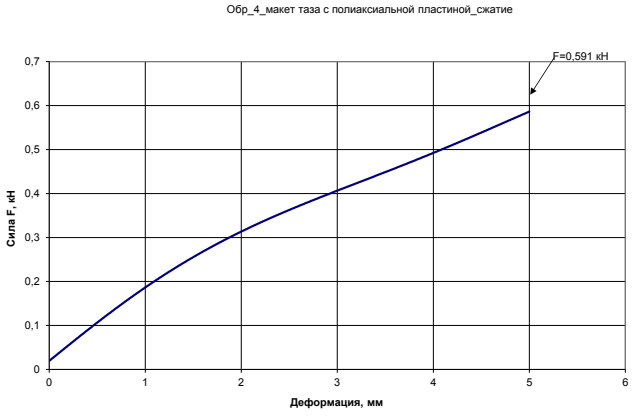
*Diagram of strength testing under horizontal loads (tension) of Sample No. 1 (a), Sample No. 2 (b), Sample No. 3 (c)*




а(a)




б(b)




в(c)

***РИС. 5.***

*Диаграмма испытания прочности при вертикальных нагрузках (срезающих) Образца №1 (а), Образца №2 (б), Образца №3 (в)*

***FIG. 5.***

*Diagram of strength testing under vertical loads (shear) of Sample No. 1 (a), Sample No. 2 (b), Sample No. 3 (c)*

**ТАБЛИЦА 1**
**РЕЗУЛЬТАТЫ ИСПЫТАНИЯ ПРОЧНОСТИ ФИКСАЦИИ**

**TABLE 1**
**RESULTS OF TESTING THE STRENGTH OF FIXATION**

| Объект испытаний | Горизонтальные нагрузки (кН) | Вертикальные нагрузки (кН) | Сравнение прочности при горизонтальных нагрузках с объектом № 1, % | Сравнение прочности при вертикальных нагрузках с объектом № 1, % |
|---|---|---|---|---|
| Одна пластина | 0,341 | 0,44 | – | – |
| Две пластины | 0,358 | 0,58 | 5 | 31,8 |
| Полиаксиальная пластина | 0,51 | 0,594 | 49,5 | 35 |

кольца, что доказано как клинически [5, 6, 8, 10], так и экспериментально. Также существует вариант фиксации двумя пластинами на переднем отделе, что показывает хорошие результаты при лечении в остром периоде, однако, в случае застарелых повреждений тазового кольца сохраняется тенденция дестабилизации металлоконструкций связанной с ригидностью тазового кольца [1, 10, 12]. В тоже время ряд авторов склоняется в сторону аппаратного лечения застарелых повреждений тазового кольца, предлагая различные варианты компановки АВФ [11, 12]. Основным преимуществом выделяется малая травматичность метода по сравнению с накостным остеосинтезом, скорость метода и возможность продолжить коррекцию деформации в послеоперационном периоде. Но, к сожалению, данный метод не удобен для пациента, это громоздкость конструкции, необходимость постоянного ухода за спицами и стержнями, длительность фиксации в АВФ, эти и другие факторы создают дискомфорт для пациента, и сами авторы отмечают случаи инфекционно-воспалительных осложнений на амбулаторном этапе лечения.

При анализе положительных и отрицательных сторон данных методов, нами был сделан выбор в пользу накостного остеосинтеза пластинами. С учетом случаев дестабилизации фиксации с использованием одной или двух пластин, для более прочной фиксации, была изобретена оригинальная металлоконструкция и проведено экспериментальное сравнение, в котором были выявлены высокие прочностные характеристики в сравнении с другими вариантами накостной фиксации.

## ВЫВОДЫ

Монолитная полиаксиальная пластина – обеспечивает самые высокие показатели стабильности фиксации повреждений переднего полукольца таза;

Остеосинтез одной пластиной – наименее стабильный среди изученных, хотя и отвечает требованиям, предъявляемым к погружному остеосинтезу и используемым при этом металлофиксаторам;

Конструкция и положение винтов монолитной полиаксиальной пластины при горизонтальных и вертикальных нагрузках показывают значительно более высокие результаты прочности по сравнению с другими методами фиксации стандартных пластин.

Применение монолитной полиаксиальной пластины при застарелых повреждениях таза позволит создать более прочную и стабильную фиксацию переднего отдела таза, а также за счет конструкции пластины с ушками, позволит так же проводить эффективный остеосинтез переломов передней колонны вертлужной впадины и крыла подвздошной кости.

Экспериментально доказано, что устойчивость новой оригинальной пластины в сравнении с фиксацией одной пластиной и двумя пластинами при горизонтальных нагрузках выше на 49.5% и 44.5% соответственно, что позволяет предположить возможность прочной и стабильной фиксации тазового кольца без фиксации задних отделов. Однако, учитывая сравнительную устойчивость фиксаторов к нагрузкам при вертикальных смещениях, указывает на необходимость использования фиксации задних отделов таза при вертикально нестабильных повреждениях.

**Финансирование:** отсутствует

**Конфликт интересов**

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов

## ЛИТЕРАТУРА

1. Загородний Н.В., Колесник А.И., Лазарев А.Ф., Солод Э.И., Очкуренко А.А., Бухтин К. М, и др. Современные тенденции в оперативном лечении больных с повреждениями таза и вертлужной впадины. *Гений Ортопедии*. 2020; 26 (2): страницы 266–274. doi 10.18019/1028-4427-2020-26-2-266-274

2. Бондаренко А.В., Круглыхин И.В., Плотников И.А., Войтенко А.Н., Жмурков О.А. Особенности лечения повреждений таза при политравме. *Политравма*. 2014; 3: 46–57

3. Донченко С.В., Дубров В.Э., Слиняков Л.Ю., Черняев А.В., Лебедев А.Ф., Алексеев Д.В. Алгоритм хирурги-

ческого лечения нестабильных повреждений тазового кольца. *Вестник травматологии и ортопедии им. Н. Н. Приорова.* 2013; 4: 9–16

4. Шапкин Ю. Г., Селиверстов П. А. Тактика лечения нестабильных повреждений таза при политравме. *Новости хирургии.* 2015; 23 (4): 452–459. doi: 10.18484/2305–0047.2015.4.452

5. Смирнов А. А. Оперативное лечение вертикально-нестабильных повреждений таза (тип С по классификации АО). *Травматология и ортопедия России.* 2012; 1 (63): 73–76

6. Kanakaris NK, Angoules AG, Nikolaou VS, Kontakis G, Giannoudis PV. Treatment and outcomes of pelvic malunions andnonunions: a systematic review. *Clin Orthop Relat Res.* 2009; 467 (8): 2112–24. doi: 10.1007/s11999-009-0712-2

7. Balbachevsky D. Treatment of pelvic fractures – a national survey. *Injury.* 2014; 45 (5): S46–51. doi: 10.1016/S0020-1383 (14) 70021-X

8. Бялик Е. И., Файн А. М. Этапное лечение повреждений в области лонного сочленения с применением оригинального фиксатора у пострадавших с сочетанной травмой таза. *Политравма.* 2013; 4: 30–34

9. Enninghorst N, Toth K, King KL, McDougall D, Mackenzie S. Acute definitive internal fixation of pelvic ring fractures in polytrauma patients: a feasible option. *J Trauma.* 2010; 68 (4): 935–41. doi: 10.1097/TA. 0b013e3181d27b48

10. Stover MD, Edelstein AI, Matta JM. Chronic Anterior Pelvic Instability: Diagnosis and Management. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons.* 2017; 25 (7): 509–517 doi: 10.5435/JAAOS-D-15-00338

11. Мартель И. И., Шведов В. В. Возможности внешней фиксации по принципам Илизарова при закрытом восстановлении формы и стабильности тазового кольца у больных с застарелыми повреждениями таза. *Гений Ортопедии.* 2013; 2: 5–9

12. Колесник А. И., Докалин А. Ю., Солодилов И. М., Фролов Е. Б., Ангалев Е. М., Пирогов М. А., и др. Ретроспективный анализ результатов консервативного и оперативного лечения больных с повреждениями таза. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье».* 2017; 2. doi: 10.21626/vestnik/2017-2/03

## REFERENCES

1. Zagorodny NV, Kolesnik AI, Lazarev AF, Solod EI, Ochkurenko AA, Bukhtin KM, et al. Current trends in the surgical treatment of patients with pelvic and acetabular injuries. *The Genius of Orthopedics.* 2020; 26 (2): pages 266–274 doi: 10.18019/1028-4427-2020-26-2-266-274

2. Bondarenko AB, Kruglykhin IV, Plotnikov IA, Voitenko AN, Zhmurkov OA. Features of the treatment of pelvic injuries in polytrauma. *Polytrauma.* 2014; 3: 46–57

3. Donchenko SV, Dubrov VE, Slinyakov LYu, Chernyaev AV, Lebedev AF, Alekseev DV. Algorithm of surgical treatment of unstable pelvic ring injuries. B*ulletin of Traumatology and Orthopedics.* 2013; 4: 9–16

4. Shapkin YuG, Seliverstov PA. Tactics of treatment of unstable pelvic injuries in polytrauma. *Novosti Khirurgii.* 2015; 23 (4): 452–459. doi: 10.18484/2305-0047.2015.4.4525

5. Smirnov AA. Surgical treatment of vertically unstable pelvic injuries (type C according to the classification of AO). *Traumatology and orthopedics of Russia.* 2012; 1 (63): 73–76

6. Kanakaris NK, Angoules AG, Nikolaou VS, Kontakis G, Giannoudis PV. Treatment and outcomes of pelvic malunions andnonunions: a systematic review. *Clin Orthop Relat Res.* 2009; 467 (8): 2112–24. doi: 10.1007/s11999-009-0712-2

7. Balbachevsky D. Treatment of pelvic fractures – a national survey. *Injury.* 2014; 45 (5): S46–51.
doi: 10.1016/S0020-1383 (14) 70021-X

8. Bialik EI, Fine AM. Staged treatment of injuries in the area of the pubic articulation using an original fixator in victims with concomitant pelvic trauma. *Polytrauma.* 2013; 4: 30–34

9. Enninghorst N, Toth K, King KL, McDougall D, Mackenzie S. Acute definitive internal fixation of pelvic ring fractures in polytrauma patients: a feasible option. *J Trauma.* 2010; 68 (4): 935–41. doi: 10.1097/TA. 0b013e3181d27b48

10. Stover MD, Edelstein AI, Matta JM. Chronic Anterior Pelvic Instability: Diagnosis and Management. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons.* 2017; 25 (7): 509–517 doi: 10.5435/JAAOS-D-15–00338

11. Martel II, Swedes VV. Possibilities of external fixation according to the Ilizarov principles with closed restoration of the shape and stability of the pelvic ring in patients with chronic pelvic injuries. *Genius of Orthopedics.* 2013; 2: 5–9

12. Kolesnik AI, Dokalin AYu, Solodilov IM, Frolov EB, Angalev EM, Pirogov MA, et al. Retrospective analysis of the results of conservative and surgical treatment of patients with pelvic injuries. *Kursk scientific and practical bulletin «Man and his health».* 2017; 2. doi: 10.21626/vestnik/2017-2/03

**Сведения об авторах**

***Лазарев Анатолий Федорович*** – профессор, доктор медицинских наук, Руководитель центра Острой травмы и ее последствий Федерального Государственного Бюджетного Учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н. Н. Приорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: Россия, 127299, Москва, ул. Приорова, 10; e-mail: lazarev.anatoly@gmail.com

***Солод Эдуард Иванович*** – доцент, доктор медицинских наук, Ведущий научный сотрудник центра Острой травмы и ее последствий Федерального Государственного Бюджетного Учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н. Н. Приорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: Россия, 127299, Москва, ул. Приорова, 10; e-mail: doctorsolod@mail.ru

***Гудушаури Яго Гогиевич*** – доктор медицинских наук, врач-травматолог-ортопед центра Острой травмы и ее последствий Федерального Государственного Бюджетного Учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н. Н. Приорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: 127299, Москва, ул. Приорова, 10; e-mail: gogich71@mail.ru

***Калинин Евгений Игоревич*** – аспирант Федерального Государственного Бюджетного Учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н. Н. Приорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: Россия, 127299, Москва, ул. Приорова, 10; e-mail: Kalinin_evgeny@mail.ru. https://orcid.org/0000-0003-2766-5670

***Коновалов Вячеслав Валерьевич*** – аспирант Федерального Государственного Бюджетного Учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н. Н. Приорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: Россия, 127299, Москва, ул. Приорова, 10; e-mail: slava2801@yandex.ru. https://orcid.org/0000-0002-8954-9192

**Information about the authors**

***Anatoly F. Lazarev*** – Professor, Doctor of Medical Sciences, Head of the Center for Acute Injury and Its Consequences, Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center of Traumatology-Orthopedics named after N. N. Priorov of the Ministry of Health of the Russian Federation. Address: Russian Federation, 127299, Moscow, st. Priorova 10; e-mail:lazarev. anatoly@gmail.com

***Eduard I. Solod*** – Associate Professor, Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher of the Center for Acute Injury and Its Consequences, Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center of Traumatology-Orthopedics named after N. N. Priorov of the Ministry of Health of the Russian Federation. Address: Russian Federation, 127299, Moscow, st. Priorova 10; e-mail: doctorsolod@mail.ru

***Yago G. Gudushauri*** – Doctor of Medical Sciences, traumatologist-orthopedist of the Center for Acute Injury and Its Consequences, Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center of Traumatology-Orthopedics named after N. N. Priorov of the Ministry of Health of the Russian Federation. Address: Russian Federation, 127299, Moscow, st. Priorova 10; e-mail: gogich71@mail.ru

***Evgeny I. Kalinin*** – post-graduate student of the Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center of Traumatology-Orthopedics named after N. N. Priorov of the Ministry of Health of the Russian Federation. Address: Russian Federation, 127299, Moscow, st. Priorova 10; e-mail: Kalinin_evgeny@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-2766-5670

***Vyacheslav V. Konovalov*** – post-graduate student of the Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center of Traumatology-Orthopedics named after N. N. Priorov of the Ministry of Health of the Russian Federation. Address: Russian Federation, 127299, Moscow, st. Priorova 10; e-mail: slava2801@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-8954-9192

# ИДИОПАТИЧЕСКИЙ СКОЛИОЗ: ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И АНАЛИЗ ЭТИОЛОГИЧЕСКИХ ТЕОРИЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

**Строкова Е.Л.,**
**Пахомова Н.Ю.,**
**Гусев А.Ф.,**
**Зайдман А.М.**

ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна» Минздрава России, Новосибирск (630091, г. Новосибирск, ул. Фрунзе, 17, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
**Гусев Аркадий Федорович,**
e-mail: agusev@niito.ru

## РЕЗЮМЕ

*Идиопатический сколиоз – тяжелая патология опорно-двигательного аппарата, поражающая детей и подростков во всем мире. Заболевание встречается примерно у 0,2-0,6% от общего населения и составляет самую большую подгруппу искривлений позвоночника у человека (70-90% случаев всех известных сколиозов). При идиопатическом сколиозе формируется трехмерная деформация позвоночного столба, приводящая к образованию реберного горба, искривлению ребер и грудной клетки, асимметрии таза и нарушению развития внутренних органов. Главной особенностью заболевания является спонтанное развитие деформации во время роста ребенка и тенденция к прогрессированию. Сколиоз – не только ортопедическое заболевание, но и значительная косметическая, а, следовательно, психологическая и социальная проблема.*

*Стандарт лечения сколиотической болезни длительное время остается неизменным: наблюдение, корсетолечение и хирургическая коррекция. Прогноз развития патологии варьирует в зависимости от степени деформации. Корсетотерапия, госпитализация, хирургическое вмешательство и лечение хронических болей в спине оказывают негативное влияние на психоэмоциональное состояние детей и подростков. Несмотря на значительные успехи в способах диагностики деформации, совершенствовании методов оперативного лечения и в изучении патогенеза, этиологический фактор патологии до сих пор остается неизвестным. Поиск причин развития идиопатического сколиоза охватывает практически все аспекты его возможного происхождения: генетический, экологический, гормональный, метаболический, биохимический, неврологический и другие. В последние десятилетия были сформулированы соответствующие теории развития сколиоза, но ни одна из теорий не раскрывает сущности патологического процесса и не имеет четкого обоснования. Наибольшее количество сторонников имеет генетическая теория: генетические факторы играют ключевую роль в возникновении и развитии идиопатического сколиоза. Понимание факторов, лежащих в основе заболевания, позволит осуществлять профилактику, раннюю диагностику и выявление групп риска рассматриваемой категории пациентов.*

***Ключевые слова:*** *идиопатический сколиоз, деформация позвоночника, обзор этиологических теорий, генетические маркеры сколиоза.*

**Для цитирования:** Строкова Е.Л., Пахомова Н.Ю., Гусев А.Ф., Зайдман А.М. Идиопатический сколиоз: общая характеристика и анализ этиологических теорий (обзор литературы). *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(3): 193-208. doi: 10.29413/ABS.2021-6.3.20

Статья поступила: 03.06.2021
Статья принята: 08.07.2021
Статья опубликована: 13.08.2021

# IDIOPATHIC SCOLIOSIS: GENERAL CHARACTERISTICS AND ANALYSIS OF ETIOLOGICAL THEORIES (LITERATURE REVIEW)

**Strokova E.L.,**
**Pahomova N.Y.,**
**Gusev A.F.,**
**Zaydman A.M.**

Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics n.a. Ya.L. Tsivyan
(17, Frunze Street, Novosibirsk, 630091, Russian Federation)

Corresponding author:
**Arkady F. Gusev,**
e-mail: agusev@niito.ru

## ABSTRACT

*Idiopathic scoliosis is a severe pathology of the musculoskeletal system that affects children and adolescents all over the world. The disease occurs in approximately 0.2-0.6% of the general population, and is the largest subgroup of spinal curvature in humans (70-90% of all known scoliosis cases). In idiopathic scoliosis, a three-dimensional deformation of the vertebral column is formed, leading to the formation of a rib hump, curvature of the ribs and chest, asymmetry of the pelvis and impaired development of internal organs. The main feature of the disease is the spontaneous development of deformity during the growth of the child and the tendency to progress. Scoliosis is not only an orthopedic disease, but also a ignificant cosmetic, and, consequently, a psychological and social problem.*
*The standard of treatment for scoliotic disease remains unchanged for a long time: observation, corset treatment and surgical correction. The prognosis for the development of pathology varies depending on the degree of deformation. The corset-therapy, hospitalization, surgery and treatment of chronic back pain have a negative impact on the psychoemotional state of children and adolescents. Despite significant advances in the methods of diagnosis of deformity, improvement of surgical treatment methods and in the study of pathogenesis, the etiological factor of pathology is still unknown. The search for the causes of idiopathic scoliosis covers almost all aspects of its possible origin: genetic, environmental, hormonal, metabolic, biochemical, neurological, and others. In recent decades, relevant theories of the development of scoliosis have been formulated, but none of the theories reveals the essence of the pathological process and has no clear justification. The greatest number of supporters is the genetic theory: genetic factors play a key role in the occurrence and development of idiopathic scoliosis. Understanding the underlying factors of the disease will enable prevention, early diagnosis, and identification of the risk groups of the patients in question.*

***Key words:*** *idiopathic scoliosis, spinal deformity, review of etiological theories, genetic markers of scoliosis.*

**For citation:** Strokova E.L., Pahomova N.Y., Gusev A.F., Zaydman A.M. Idiopathic scoliosis: general characteristics and analysis of etiological theories (Literature review). *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(3): 193-208. doi: 10.29413/ABS.2021-6.3.20

Received: 03.06.2021
Accepted: 08.07.2021
Published: 13.08.2021

## ВВЕДЕНИЕ

Идиопатический сколиоз – деформация позвоночника, развивающаяся в трех плоскостях: фронтальной, сагиттальной и поперечной [1]. В соответствии с этиологией и патогенезом (классификация Кобба) среди всех сколиозов выделяют следующие группы: миопатического происхождения, неврогенного происхождения, врожденные, а также сколиозы, связанные с заболеваниями грудной клетки. Самую большую группу (80%) составляет идиопатический сколиоз [2]. Заболевание развивается по невыясненным причинам и характеризуется клиновидной и торсионной деформацией позвонков. Наблюдается смещение грудной клетки и ребер, асимметрия таза, формирование реберного горба. Нарушается развитие внутренних органов, приводящее к формированию сердечно-сосудистой, дыхательной недостаточности и физической неполноценности. При отсутствии комплексного лечения, включающего хирургическую коррекцию, значительно сокращается жизнь пациентов.

Целью данного обзора явилась систематизация имеющихся данных по этиологическим теориям развития идиопатического сколиоза. Представлена общая характеристика рассматриваемого заболевания и эволюция взглядов на этиологический фактор сколиотической болезни. Основной акцент сделан на генетические исследования идиопатического сколиоза, произведён подробный анализ современных представлений о роли генетических факторов в формировании патологии. Информационный поиск проводился с использованием интернет-ресурсов (PubMed, Web of Science, eLibrary. Ru), анализировались литературные источники за период 1962–2021 гг.

Идиопатический сколиоз практически всегда проявляется как одиночная деформация у практически здоровых детей. При тщательном обследовании могут быть выявлены и другие характерные признаки (аномалии) этого заболевания: асимметричная структура ствола мозга, структурные изменения коллагена и нарушение функции тромбоцитов [3]. При подростковом идиопатическом сколиозе зарегистрирован более низкий индекс массы тела по сравнению с общей популяцией. Данная особенность может быть непризнанным симптомом или органическим следствием этого состояния [4]. Ряд исследований показал, что подростки с идиопатическим сколиозом имеют различные антропометрические особенности по сравнению со своими сверстниками, такие как более высокий рост и минеральная плотность костной ткани. Однако причины, объясняющие эти различия, остаются неясными [5]. Для пациентов со сколиозом характерно более низкое осознание тела [6]. Наличие сопутствующих аномалий подтверждает важную роль проведения скрининговых исследований, позволяющих выявить сколиоз раньше, чем он был бы обнаружен клинически [7].

Характерный ортопедический статус при сколиотической деформации позвоночника часто в первую очередь представляет для пациента значительную косметическую проблему, сопровождающуюся психологической травмой и социальной неустроенностью. В педиатрической практике распространенность идиопатического сколиоза составляет 3–5% [8]. Патология чаще диагностируется у девочек, чем у мальчиков [9]. Разница в соотношении полов увеличивается с возрастанием угла деформации и при искривлении свыше 30° соответствует 7:1 [10]. Заболевание чаще всего проявляется в периоды активного роста [11] и в соответствие с возрастом первого выявления искривления позвоночника, выделяется 3 группы идиопатического сколиоза: инфантильный (от 0 до 3 лет), ювенильный (от 3 до 10 лет) и подростковый (от 10 до 18 лет). Каждая из групп отличается характером течения, применяемыми методами лечения и прогнозом развития патологии. В подростковом возрасте детектируется наиболее распространенная форма [12].

Для диагностики сколиотической деформации во время скрининга школьников проводится тест Адамса (рис. 1) [13]: пациент должен наклоняться вперед до того момента как верхняя часть туловища не станет параллельна полу. Руки висят расслаблено, ноги стоят вместе, колени разогнуты. Позвоночник пациента осматривается вдоль горизонтальной плоскости на предмет аномалий и асимметрии туловища, реберный бугор, при наличии, измеряется сколиометром. Тест Адамса также позволяет дифференцировать структуральный сколиоз от функционального. Сколиотическая деформация при структуральном сколиозе во время наклона остается такой же, как в положении стоя. При функциональном – при наклоне пациента признаки сколиоза становятся значительно менее выраженными или полностью исчезают.

Идиопатический сколиоз характеризуется своеобразным течением и клинико-рентгенологическими признаками (рис. 2). В зависимости от угла деформации выделяют 4 степени заболевания [14]: I – 0–10º, II – 10–25º, III – 25–50º, IV – >50º. I степень сколиоза диагностируется по боковому искривлению в грудном отделе позвоночника, наблюдается асимметрия расположения углов лопаток и надплечий. II и III степени определяются по выраженному боковому искривлению позвоночника и формированию реберного горба. Появляется противоискривление в поясничном отделе, плоскость надплечий не совпадает с плоскостью таза. При IV степени сколиоза (рис. 2) грудная клетка деформирована, туловище смещено в сторону основной дуги искривления, дужки позвонков изменены настолько, что сложно установить их очертания. Прекращается рост тела в длину, происходит смещение внутренних органов.

Потенциал прогрессирования деформации оценивается на основе рентгенограмм с помощью теста Риссера. Стадии теста используются в качестве количественных критериев для определения ростковой активности позвоночника путем выраженности оссификации апофизов гребней крыльев подвздошных костей. Классификация Риссера включает 6 стадий

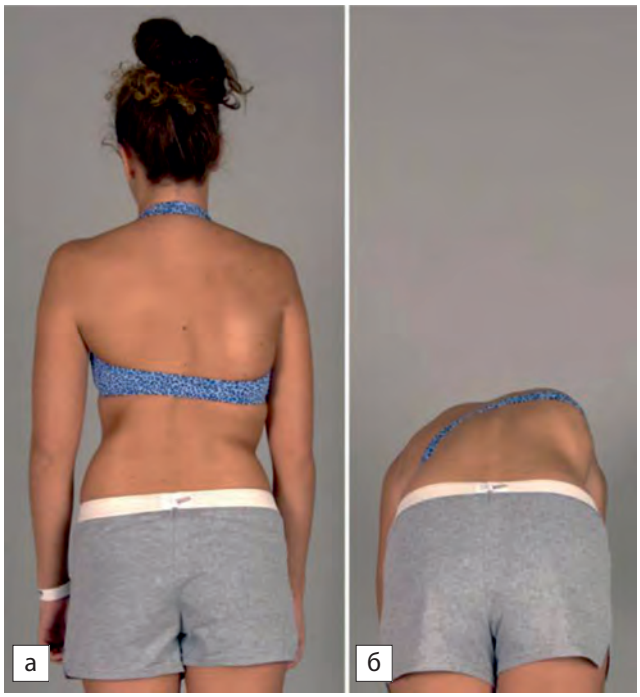



***РИС. 1.***
*Тест Адамса у 15-летней девочки с правосторонним подростковым идиопатическим грудным сколиозом: а) пациентка стоит прямо: отмечаются умеренная асимметрия в талии и умеренный наклон плеч; б) пациентка наклоняется вперед: отмечается горб грудной клетки справа [13].*

***FIG. 1.***
*Adams test in a 15-year-old girl with right-sided adolescent idiopathic thoracic scoliosis: a) the patient stands straight: there is a moderate asymmetry in the waist and a moderate inclination of the shoulders; b) the patient leans forward: there is a hump of the chest on the right [13].*

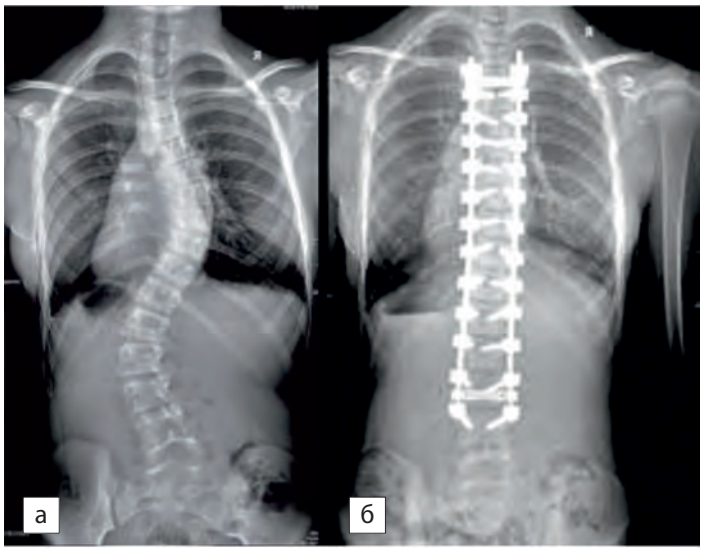



***РИС. 2.***
*Рентгенограмма больной И., 11 лет. Диагноз: идиопатический неосложненный прогрессирующий компенсированный сколиоз IV степени (50°): а) до операции величина грудной сколиотической дуги 50°, б) после операции величина грудной сколиотической дуги 0° [15].*

***FIG. 2.***
*Radiograph of patient I., 11 years old. Diagnosis: idiopathic uncomplicated progressive compensated scoliosis of the IV degree (50°): a) before the operation, the value of the thoracic scoliotic arch is 50°, b) after the operation, the value of the thoracic scoliotic arch is 0° [15]*

окостенения (0-5), где 0 стадия – отсутствие зон оссификации апофизов подвздошных гребней, 5 стадия – полное слияние крыльев подвздошных костей с оссифицированными апофизами гребней [16].

## ЛЕЧЕНИЕ СКОЛИОТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

Идиопатический сколиоз является одним из самых тяжелых для лечения заболеваний позвоночника.

Первые попытки исправления деформации позвоночного столба предприняты еще в глубокой древности. В последующие столетия были предложны различные способы лечения: дыхательная гимнастика, бинтование грудной клетки, корсетолечение, принудительное вытяжение позвоночника и т.д. Развитие в XX веке хирургических методов лечения позволило впервые провести операцию пациентам с данной патологией. Вмешательство на передних отделах позвоночника с резекцией тел позвонков позволило исследовать структурные компоненты позвоночника морфологическими методами [12]. Несмотря на многовековое изучение вопроса лечения сколиоза до сих пор не разработано консервативного метода, который позволит предотвратить или остановить развитие сколиотической деформации. Только при I–II степени искривления консервативное лечение является эффективным [17]. В большом проценте случаев идиопатический сколиоз имеет тенденцию прогрессировать в периоды интенсивного роста [18]. При прогрессировании деформации даже соблюдение всех необходимых условий консервативного лечения не позволяет устранить искривление позвоночника. В 10–15% случаев формируется грубая патология, единственным методом лечения которой является хирургическая коррекция [19].

В последние годы проводится два основных типа операций при сколиотической болезни: операции с передним и задним доступом, во время которых на позвоночник больного устанавливаются металлоконструкции. При переднем доступе по время операции в определенных сегментах позвоночника удаляют межпозвоночные диски и ребро. В дальнейшем удаленное ребро в измельченном виде вводится в пространства между позвонками вместо дисков как собственный костный материал для фиксации. В корригируемые позвонки сбоку вводят шурупы или винты, между собой соединенные стержнем (рис. 2). Недостатком этой методики является вскрытие грудной и брюшной полостей. При операциях с задним доступом применяются различные системы металлических стержней. Стержни при помощи крючков прикрепляются к позвоночнику и растягивают его на больших участках. Задний спондилодез, проводимый при подростковом идиопатическом сколиозе, является одной из наиболее инвазивных хирургических процедур, выполняемых у детей и подростков. Спондилодез (обездвиживание смежных позвонков за счёт их сращивания) из-за обширного хирургического разреза и массивной травмы тканей вызывает сильную послеоперационную боль [20]. Результатом операции является обездвиживание позвоночника и ограничение общей подвижности позвоночного аппарата [21].

Оперативное лечение сколиоза сопряжено со значительным риском различных осложнений. Хирургические осложнения, как правило, ниже, чем в хирургии деформации позвоночника у взрослых, но присутствуют. Послеоперационная неврологическая травма составляет 0,9%, респираторные осложнения – 2,8%, сердечные – 0,8%, желудочно-кишечные – 2,7%, инфекционные – 0,5% [22].

## ИЗУЧЕНИЕ ЭТИОЛОГИИ ИДИОПАТИЧЕСКОГО СКОЛИОЗА

Вопрос происхождения идиопатического сколиоза уже на протяжении нескольких столетий является предметом многочисленных исследований, однако этиология и патогенез данной патологии не раскрыты до сих пор. Долгое время была неизвестна локализация процесса. Различные структуры, связанные с развитием позвоночника, были предложены в качестве причинных факторов болезни. В последующем было сформировано несколько этиологических теорий.

Множество предположений о происхождении сколиоза относится к нервно-мышечной теории. Проведены самые разнообразные исследования. Одни изыскания [23] не обнаружили каких-либо объективных результатов в поддержку предлагаемой теории. Другие работы подтвердили наличие мышечных аномалий, но не выявили конкретное местоположение или сторону [24]. Представленные исследования выявили нарушения при идиопатическом сколиозе периферических и паравертебральных мышц [25]. Последующий анализ показал, что отклонения подобного рода вторичны и возникают при прогрессировании деформации [26]. Противоречивые результаты получены по качественному и количественному содержанию протеогликанов, эластина и коллагена в межпозвонковых дисках при сколиозе. Большое значение придавалось изменениям в межпозвоночном диске. Предполагалось, что смещение пульпозного ядра, возникающее вследствие нарушения обмена в соединительной ткани, изменяет подвижность позвоночника и способствует его деформации [27]. В дальнейшем, приверженцы данной теории пришли к выводу, что обнаруженные изменения являются вторичными по отношению к деформации позвоночника [28].

Для объяснения неврологических нарушений (расстройство вестибулярного, постурального и проприоцептивного контроля [29]) при сколиотической болезни, в рамках нервной теории, разработана концепция сенсорного расстройства интеграции [30] и концепция развития нервной системы [31]. Исследованиями последних лет установлено, что вестибулярная асимметрии может являться причиной поздних морфологических, нейросенсорных и гормональных аномалий, которые наблюдаются при данной патологии [32]. Анализ работ, проведенный в 2015 году по данному направлению, позволил сделать заключение, что необходимы дополнительные исследования в этой области, несмотря на значительные доказательства, показывающие связь между идиопатическим сколиозом и вестибулярной дисфункцией [33].

В XX веке возникла теория «диспропорции нервно-костного роста» [34, 35]: у пациентов с диагнозом идиопатический сколиоз спинной мозг короче длины позвоночника [34, 36]. По мнению авторов

этой теории сколиотическая болезнь развивается в результате несопряженного роста спинного мозга и окружающего его костно-мышечного каркаса, когда возникает необходимость возместить излишки длины одного из компонентов системы [37]. Авторы теории считают, что в организме здорового ребенка рост спинного мозга и позвоночника должны быть синхронизированы. В то же время из морфологии и анатомии человека известно: спинной мозг короче позвоночного канала, в котором он расположен, а уровень межпозвоночных отверстий не совпадает с местом выхода соответствующих корешков спинномозговых нервов. При нормальном развитии процесс роста спинного мозга отстает от роста позвоночного канала [38]. Другими исследованиями показано [39] значительное увеличение длины позвоночного канала по сравнению с нормой при тяжелых формах идиопатического сколиоза, однако изменений в длине спинного мозга не обнаружено. В результате было высказано предположение, что полученные несоответствия являются следствием измененной геометрии лордосколиоза.

Несколько столетий назад была сформулирована и существует в настоящее время биомеханическая теория развития идиопатического сколиоза, основанная на принципе Гютера-Фолькмана: снижение давления на выпуклой стороне деформации выражается ускорением роста, в то время как увеличение давления на вогнутой стороне, приводит к замедлению роста [40]. Асимметричная нагрузка на позвоночник приводит к формированию искривления и нарушению роста. Модель, созданная для проверки данной гипотезы, позволила прийти к выводу, что биомеханическое воздействие в периоды роста приводит к прогрессированию деформации. Механические факторы в процессе роста, когда наблюдается наибольший риск прогрессирования, могут оказывать решающую роль [41]. В последние годы была сформулирована гипотеза дифференциального роста, согласно которой высокое внутридисковое давление и задержка мышечного созревания являются ключевыми механическими факторами в возникновении и развитии сколиотической деформации [42]. Приверженцы биомеханической теории заключили, что сколиоз – это механическая, вращательная декомпенсация позвоночника, которая начинается в поперечной плоскости [43]. Человеческий позвоночник склонен к такому типу декомпенсации из-за его уникальной, полностью вертикальной сагиттальной формы с поперечным плоскостным вращением.

Сколиоз является сложным заболеванием, и тенденция объединять в одну теорию всех пациентов с деформациями позвоночника, развивающимися по невыясненным причинам, может служить препятствием для решения проблемы этиологии и патогенеза [9]. В последние годы Burwell R. G. была разработана многофакторная теория формирования идиопатического сколиоза [44], основанная на результатах исследования уровня лептина при идиопатическом сколиозе [45]. Низкие уровни лептина (является ключевым фактором в развитии центральной нервной системы) приводят к асинхронности нейро-костного роста. После того, как деформация позвоночника сформирована, биомеханические, гормональные или другие нарушения могут привести к прогрессированию заболевания [44]. В противовес Burwell R. G. ряд исследователей не связывают развитие сколиотической деформации с низким уровнем лептина, а рассматривают понижение содержания лептина как вторичный результат низкой мощности адипогенеза при сколиозе [46].

Таким образом, множество исследований посвящено изучению этиологического фактора идиопатического сколиоза. Сформулированные теории представляют эволюцию взглядов по исследованию причин данной патологии, но не отражают этио-патогенетического звена сколиотической болезни. Выявленные нарушения разных систем организма при идиопатическом сколиозе являются вторичными, возникающими вследствие формирования деформации позвоночника.

## ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕОРИЯ ЭТИОЛОГИИ ИДИОПАТИЧЕСКОГО СКОЛИОЗА

Несмотря на то, что в настоящее время до сих пор присутствуют приверженцы биомеханической, гормональной, многофакторной и других концепций развития идиопатического сколиоза, наибольшее количество сторонников имеет генетическая теория [28, 47, 48]. Согласно данной теории ключевую роль в возникновении и развитии сколиотической болезни играют генетические факторы [2, 49]. В 30-е годы XX века были предприняты первые попытки изучения наследственной природы деформаций позвоночника. В последующие годы исследования проводили по нескольким направлениям: анализ родословных детей со сколиозом и их родственников, изучение близнецов т. д. Первые исследования были проведены на больших популяционных выборках с участием близнецов. В результате была установлена генетическая природа идиопатического сколиоза [50]. В дальнейшем подтвердился семейный характер сколиотической болезни [51]. Последующие исследования установили наследование сколиоза по женской линии: при диагностировании у женщин сколиотической деформации ≥ 15° у их дочерей наследуемость искривления позвоночника составляла 27% [52]. В семьях пациентов с диагнозом идиопатический сколиоз частота распространения данной патологии выше, чем в общей популяции. У родственников первой степени родства сколиотическая деформация развивалась в 11% случаев, у второй и третьей степени родства в 2,4 и 1,4% случаев, соответственно [53].

В 2006 году на основании базы данных о 21 млн. рождений, смертей и браков, было проведено крупное статистически обоснованное исследование, которое подтвердило наследственную природу идиопатического сколиоза [54]. В последующем определили, что наследуемость искривления позвоночника приближается к 38% [55]. Риск формирования патологии у ребенка

увеличивается в 1,5, если у матери детектирована деформация позвоночного столба [56]. Результаты относительно точных способов наследования в настоящее время неоднозначны.

В последние десятилетия исследование наследственной основы сколиотической болезни проводится по нескольким направлениям: полногеномные исследования и анализ генов-кандидатов. В каждом направлении осуществляется анализ сцепления или проводится ассоциативное исследование.

## ИЗУЧЕНИЕ ГЕНОВ-КАНДИДАТОВ ПРИ ИДИОПАТИЧЕСКОМ СКОЛИОЗЕ

Выбор генов-кандидатов, играющих главную роль в этиологии сколиотической болезни, основывается на факторах, связанных с развитием позвоночника или исходит из данных, полученных в предшествующих исследованиях и экспериментах. Выделяют 4 категории генов, которые могут приводить к искривлению позвоночного столба: метаболизм костной ткани, структура соединительной ткани, рост и половое созревание, сигнальный путь мелатонина.

*Гены, участвующие в формировании кости и костном метаболизме* были протестированы на ассоциацию со сколиотической болезнью. Показано отсутствие связи между данной патологией и геном *BMP4*, регулирующим процесс образования хряща и кости [57]. Положительную ассоциацию с предрасположенностью к двойному искривлению позвоночника выявили полиморфизмы гена *CALM1*, кодирующего кальций-зависимый белок [58]. Низкая костная масса и остеопения при сколиотической болезни обусловили исследование генов, потенциально связанных с остеопорозом. Обнаружена ассоциация гена остеопротегерин (*OPG*) с низкой минеральной плотностью костной ткани у пациентов с рассматриваемым заболеванием [59]. Выявленная ранее связь гена интерлейкин-6 (*IL-6*) с предрасположенностью к искривлению не подтвердилась на больших когортах [57]. В паравертебральных мышцах и крови пациентов с деформациями позвоночника установлен альтернативный сплайсинг мРНК гена рецептора витамина D (*VDR*) [60]. Исследования последних лет выявили, что полиморфизм BsmI гена VDR связан с восприимчивостью к идиопатическому сколиозу в общей и азиатской популяциях, в то время как полиморфизм ApaI *VDR* играет ключевую роль в развитии сколиоза только в азиатских популяциях [61]. Таким образом, поскольку ряд исследований показал связь между формированием деформации позвоночника и генами, участвующими в костном метаболизме, полученные в малых группах результаты должны быть подтверждены на больших выборках.

Ассоциация идиопатического сколиоза *с генами, кодирующими белки соединительной ткани*, анализируется уже несколько десятков лет. Показано отсутствие ассоциации генов коллагена I типа (*COL1A1, COL1A2*), коллагена II типа (*COL2A1*), эластина (*ELN*), фибриллина (*FBN1*) и аггрекана (*ACAN*) [33] с формированием патологии позвоночника. Аналогичные результаты получены по гену матрилин 1 (*MATN*1), кодирующему неколлагеновый белок хрящевой ткани: положительная ассоциация на небольшой выборке, не подтвердилась на более крупной когорте [62]. Не обнаружена связь рассматриваемого заболевания с генами, кодирующими ферменты лизил-оксидазы, принимающими участие в моделировании эластина и коллагена [63]. Не показал ассоциации с идиопатическим сколиозом и ген DPP9, кодирующий протеазу, которая участвует в миграции, адгезии и апоптозе клеток [64]. Неоднозначные результаты получены по исследованию матриксных металлопротеиназ (*MMP*), регулирующих ремоделирование внеклеточного матрикса и их тканевых ингибиторов (*TIMPs*). Корреляция сколиоза с геном *MMP3* на большой когорте не подтвердилась [65]. Однако со степенью грудной деформации был ассоциирован полиморфизм промотора гена *TIMP2* при отрицательной связи с тяжестью деформации в поясничном отделе позвоночника при сколиотической болезни [66]. Таким образом, большинство проведенных исследований не показало ассоциации генов, кодирующих белки соединительной ткани с идиопатическим сколиозом.

*Рост и половое созревание*. На ассоциацию со сколиозом были проанализированы гены, определяющие регуляцию андрогенной и соматотропной осей из-за того, что заболевание проявляется в периоды роста. Ген *CYP17*, определяющий синтез андрогенов, не выявил связи со сколиотической болезнью [67]. Анализ ассоциаций других рецепторов эстрогена показал противоречивые результаты. В нескольких исследованиях рассмотрены полиморфные участки PvuII и XbaI гена *ESR1*. В результате обнаружена ассоциация XbaI с нарушениями роста, прогрессированием и предрасположенностью к формированию деформации позвоночника [68]. Связь полиморфного участка PvuII с идиопатическим сколиозом не подтвердилась на больших когортах [69]. На крупной выборке показано отсутствие ассоциации гена *ESR2* с предрасположенностью к развитию деформации позвоночника [69]. Новой рецептор эстрогена, сопряженного с G-белком (*GPER*), был ассоциирован с тяжестью сколиотической болезни [70]. Исследование генов, определяющих процесс роста, выявило отсутствие ассоциации генов *IGF1* [71] и *GHR* (рецептор гормона роста) [72] с данной патологией. Таким образом, большинством исследований показано отсутствие ассоциации идиопатического сколиоза с генами, регулирующими половое созревание и рост.

При идиопатическом сколиозе исследованы компоненты *сигнального пути мелатонина*, поскольку недостаток данного гормона у крыс и кур приводил к патологии позвоночника, сходной со сколиотической болезнью у человека [73]. Обследование пациентов со сколиозом не выявило дефицита секреции мелатонина [74]. Изучение генетической основы формирования деформации позвоночника позволило проанализировать другие компоненты сигнального пути мелатонина.

Обнаружено отсутствие связи идиопатического сколиоза с генами, кодирующими рецепторы мелатонина 1A (*MTNR1A*) и 1B (*MTNR1B*) [75], а также с полиморфизмом промотора rs4753426 *MTNR1B* [76]. На большой когорте не подтверждена ассоциация сколиоза с геном TPH1, который кодирует фермент, участвующий в биосинтезе предшественника мелатонина (серотонина) [75]. Таким образом, в современной литературе не представлено убедительных данных о влиянии мелатонина на развитие идиопатического сколиоза.

Анализ литературных данных по ассоциации генов-кандидатов с развитием искривления позвоночного столба при сколиозе показал противоречивые и неоднозначные результаты. Большинство представленных данных необходимо реплицировать на крупных выборках, поскольку значительная часть исследований проведена на малых когортах [2].

## ПОЛНОГЕНОМНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ ИДИОПАТИЧЕСКОМ СКОЛИОЗЕ

За последние десятилетия удалось провести лишь несколько полногеномных исследований ассоциаций и сцепления. Анализ связей в хромосомных областях определил локусы 10q24.31, 9p22.2, 6q24.1 и др., ассоциированные с предрасположенностью к идиопатическому сколиозу [47,77]. Представлены локусы, связанные с развитием сколиотической болезни в нескольких этнических группах (например, локус rs11190870 гена *LBX1*) [78]. Полногеномными исследованиями ассоциаций генотипированы сотни тысяч *SNPs* (точечные нуклеотидные полиморфизмы) в разных генах: *MTNR1A, TPH1, ESR1* [68] и др. Изучение генов-кандидатов и проведение полногеномных исследований позволило высказать предположение, что в формировании деформации позвоночника существует связь между разными генами: рецепторы эстрогена 1 и 2 (*ESR1, ESR2*), фактор роста бета 1 (*TGFB1*), интерлейкин-6 (*IL-6*), инсулиноподобный ростовой фактор 1 (*IGF1*) и рецептор витамина D (*VDR*). Представленные результаты являются предварительными, необходимы дальнейшие более расширенные и глубокие исследования [79].

Таким образом, генетические исследования позволили выявить в геноме человека отдельные участки, ассоциированные с идиопатическим сколиозом. Большинство изысканий не показало повторяемости результатов. Идентифицированные *SNPs* и локусы – не этиологический фактор развития сколиотической болезни, а маркеры для определения генов, которые могут приводить к формированию данной патологии. В проведенных исследованиях невозможно определить первичными или вторичными являются выявленные ассоциации.

## НЕДОСТАТКИ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Изучению генетической основы сколиотической болезни посвящено огромное количество работ, однако этиологический фактор данной патологии до сих пор не определен. В процессе работе исследователи сталкиваются с множеством проблем и недостатков: генетическая и фенотипическая гетерогенность сколиоза, неоднозначно определенный фенотип, не адекватный размер выборки, недостаточно мощные репликативные исследования, неправильно подобранный контроль и т. д. [2]. Свои ограничения имеет и каждое направление в генетических исследованиях. Для широко-геномных изысканий это огромный объем данных, требующих длительного биоинформационного анализа, и дороговизна. Изучение генов-кандидатов имеет узкую направленность, ограничено конкретной гипотезой и не учитывает новые гены [78]. Большинство исследований проведено на отдельных популяциях, чаще всего азиатских, что является препятствием для обобщаемости результатов, поскольку популяции из разных регионов мира характеризуются своими генетическими маркерами предрасположенности к сколиозам. Для изучения ассоциаций нужны исследования, включающие тысячи случаев, в то время как в современной научной литературе представлено лишь несколько работ, охватывающих более 1000 пациентов [80]. Значительным недостатком для проведения генетических исследований является использованием образцов ДНК пациентов с идиопатическим сколиозом, когда не рассматриваются регуляторные механизмы в области локализации патологического процесса. В литературе представлены лишь отдельные работы по определению экспрессии единичных генов [81], а также профиля экспрессии генов в месте патологии при сколиотической болезни [82].

Главной проблемой при идентификации причин сколиоза является отсутствие экспериментальной модели, которая даст возможность исследовать биологические и генетические механизмы развития деформации позвоночника. В качестве модели для изучения сколиоза были предложены рыбки гуппи, поскольку предполагается, что на позвоночник человека и гуппи действуют подобные биомеханические силы [83]. Отдельные последовательности генов, регулирующих дифференцировку остеобластов и хондроцитов у людей, имеют соответствия последовательностям у рыб [84]. В качестве экспериментальной модели в последние годы активно исследуются мутанты зебрафиш. Показано, что причиной деформации у зебрафиш является сверхэкспрессия гена *LBX1*, ассоциированная с идиопатическим сколиозом у человека [85]. Модель сколиотической деформации на рыбах имеет значительные ограничения, как и моделирование на четвероногих млекопитающих, у которых центр тяжести и строение позвоночника отличны от человека. Создание модели сколиоза на двуногих животных позволит преодолеть подобные ограничения и описать процессы развития деформации позвоночника, характерные для человеческого организма. В связи с этим перспективным представляется создание модели идиопатического сколиоза на курином эмбрионе путем ингибирования экспрессии *PAX3* гена [86]. Многолетние исследования деформаций позвоночника в Новосибирском НИИТО позволили сформулиро-

вать гипотезу о роли клеток нервного гребня в формировании идиопатического сколиоза. По мнению Zaydman A.M. et al. этиологическим фактором идиопатического сколиоза является эктопическая локализация в пластинках роста тел позвонков клеток, производных нервного гребня. Рассматриваемые клетки генетически не детерминированы к хондрогенной дифференцировке и к процессу роста [87], что в раннем эмбриогенезе выражается нарушением морфогенеза позвоночника, а в постнатальном периоде реализуется в сколиотическую болезнь.

Ряд исследователей пришли к выводу, что формирование деформации позвоночника может быть обусловлено не одной причиной, а детерминировано взаимодействием нескольких причин [88]. Объединения генетических локусов, ассоциированные со сколиозом в конкретных семейных родах, позволили сделать вывод о многофакторном развитии идиопатического сколиоза на генетической основе [89], зависящем от факторов окружающей среды.

## ИДИОПАТИЧЕСКИЙ СКОЛИОЗ И ФАКТОРЫ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ

Изучение роли экологических факторов в развитии деформации позвоночника обусловлено тем, что даже у монозиготных близнецов наблюдается фенотипическая изменчивость, которая может быть результатом эпигенетических различий, накапливающихся со временем [90]. Эпигенетика – наследуемые изменения в экспрессии отдельных генов без модификации базовой последовательности ДНК [91]. Считается, что эпигенетические изменения могут быть частью нормального развития, а также происходить под влиянием окружающей среды [92]. Таким образом, не только генетическая предрасположенность, но и эпигенетика, обусловленная факторами внешней среды (питание, вирусная нагрузка, лекарства, физической активностью), может способствовать развитию идиопатического сколиоза. Все большее количество доказательств указывает на то, что генетико-экологическое взаимодействие является ключевым элементом, который следует учитывать в этиопатогенезе сколиотической болезни [16]. Генетические исследования последних лет подтверждают, что подростковый идиопатический сколиоз является полигенным заболеванием, возникающим в результате взаимодействия нескольких локусов генов и факторов окружающей среды. Тем не менее, генетическая гетерогенность, по-прежнему, является препятствием для того, чтобы сделать четкие выводы о генетической основе идиопатического сколиоза [16, 49].

## РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА ИДИОПАТИЧЕСКОГО СКОЛИОЗА

В последние годы возросла заинтересованность исследователей к разработке методов ранней диагностики искривления позвоночника. Определены маркеры, позволяющие прогнозировать с точностью до 90% прогрессирование деформации [93] и выявлять генетическую предрасположенность к развитию тяжелых форм идиопатического сколиоза [94]. По мнению авторов, диагностические системы по идентификации генетических маркеров прогнозируют риски развития болезни и особенности ее протекания гораздо точнее, чем используемые классические методы [95]. Разработанные молекулярно-генетические тесты на основе ДНК-микрочипов дают возможность определять наследственную предрасположенность к сколиозу и выявлять пациентов с начальными стадиями искривления позвоночника, которые могут перейти в более тяжелые деформации, требующие хирургического вмешательства. Исследование проводится на образце слюны пациента, образец тестируется на 53 маркера, коррелированных со сколиозом [96]. Микрочип одновременно анализирует все помещенные на него маркеры и позволяет получать более полную информацию об имеющихся у человека наследственных мутациях. Идентификация молекулярных мишеней, ответственных за развитие сколиотической деформации, в будущем даст возможность осуществлять более раннюю диагностику, разработку инновационных персонализированных планов лечения данной категории пациентов и проводить медикаментозное лечение начальных стадий сколиоза на основе использования новых фармакологических методов [16, 80].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ данных литературы показал, что во всем мире проводятся исследования по поиску этиологического фактора идиопатического сколиоза. На протяжении нескольких десятилетий изучается влияние гормональных, нейромиогенных, дистрофических и других факторов на развитие сколиотической деформации. С каждым годом растет число работ, направленных на поиск генов, каким-либо образом связанных с формированием искривления позвоночника. Проведены полногеномные исследования на тысячах пациентов, генотипированы сотни *SNPs* и секвенировано множество локусов. Однако ответа на вопрос, что может являться причиной заболевания, не найдено, несмотря на использование самых современных генетических методов и всестороннюю методологическую составляющую. Вопросы этиологии и патогенеза еще не нашли однозначного ответа в силу противоречивости полученных результатов. Ни одна из теорий этиопатогенеза не имеет четкого подтверждения. Большинство исследований показывают вторичные нарушения, освещая отдельные звенья в сложной цепочке процесса развития деформации позвоночника. Первопричина возникновения данной патологии остается не ясна. Синтез генетических, экспериментальных, биомеханических и эпигенетических исследований поможет создать целостную картину и расширить представление о природе идиопатического сколиоза. Огромная надежда возлагается на экспериментальное моделирование сколиотической деформации с участием клеток нервного гребня в гистогенезе позвоночника.

**Конфликт интересов**

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование**

Бюджетное финансирование осуществлялось в рамках выполнения поискового экспериментального исследования на тему: «Создание экспериментальной модели идиопатического сколиоза на курином эмбрионе путем ингибирования *PAX3* гена липофильными интерферирующими siРНК».

## ЛИТЕРАТУРА

1. Kouwenhoven JW, Castelein R. The Pathogenesis of Adolescent Idiopathic Scoliosis: Review of the Literature. *Spine.* 2008; 33 (26): 2898–2908. doi: 10.1097/BRS. 0b013e3181891751

2. Gorman KF, Julien C, Moreau A. The genetic epidemiology of idiopathic scoliosis. *Eur. Spine J.* 2012; 21 (10): 1905–1919. doi: 10.1007/s00586-012-2389-6

3. Kotwicki T, Durmala J, Czaprowski D, Glowacki M, Kolban M, Snela S, et al. Conservative management of idiopathic scoliosis – guidelines based on SOSORT 2006 consensus. *Ortop Traumatol Rehabil.* 2009; 11 (5): 379–395

4. Tarrant RC, Queally JM, Moore DP, Kiely PJ. Prevalence and impact of low body mass index on outcomes in patients with adolescent idiopathic scoliosis: a systematic review. *Eur J Clin Nutr.* 2018; 72 (11): 1463–1484. doi: 10.1038/s41430-018-0095-0

5. Normand E, Francoa A, Marcil V. Nutrition and physical activity level of adolescents with idiopathic scoliosis: a narrative review. *The Spine Journal.* 2020; 20 (5): 785–799. doi.org/10.1016/j. spinee. 2019.11.012

6. Yagci G, Karatel M, Yakut Y. Body Awareness and its Relation to Quality of Life in Individuals with Idiopathic Scoliosis. *Percept Mot Skills.* 2020; 127 (5): 841–857. doi: 10.1177/0031512520924945

7. Dunn J, Henrikson NB, Morrison CC, Blasi PR, Nguyen M, Lin JS. USPSTF Evidence Review: Screening for Adolescent Idiopathic Scoliosis. *JAMA.* 2018; 319 (2): 173–187. doi:10.1001/jama. 2017.11669

8. Sharma S, Gao X, Londono D, Devroy SE, Mauldin KN, Frankel JT, et al. Genome-wide association studies of adolescent idiopathic scoliosis suggest candidate susceptibility genes. *Hum. Mol. Genet.* 2011; 20 (7): 1456–1466. doi: 10.1093/hmg/ddq571

9. Fadzan M, Bettany-Saltikov J. Etiological theories of adolescent idiopathic scoliosis: Past and Present. *The Open Orthopaedics Journal.* 2017; 11 (9): 1466–1489. doi:10.2174/187 4325001711011466

10. Lonstein JE. Scoliosis: surgical versus nonsurgical treatment. *Clin Orthop.* 2006; (443): 248–259. doi: 10.1097/01. blo. 0000198725.54891.73

11. Negrini S, Aulisa AG, Aulisa L, Circo AB, de Mauroy JC, Durmala J, et al. SOSORT guidelines: Orthopaedic and rehabilitation treatment of idiopathic scoliosis during growth. *Scoliosis.* 2012; 7 (3): 3. doi.org/10.1186/1748-7161-7-3

12. Зайдман А.М. Что же такое идиопатический сколиоз? *Хирургия позвоночника.* 2016; 13 (4): 104–110. doi.org/10.14531/ss2016.4.104–110

13. Trobisch P, Suess O, Schwab F. Idiopathic Scoliosis. *Dtsch Arztebl Int.* 2010; 107 (49): 875–883. doi: 10.3238/arztebl. 2010.0875

14. Чаклин В.Д. От эксперимента к клинической хирургии и ортопедии позвоночника. *Ортопедия, травматология и протезирование.* 1962; (5): 3–8

15. Михайловский М.В., Садовой М.А., Новиков В.В., Васюра А.С., Садовая Т.Н., Удалова И.Г. Современная концепция раннего выявления и лечения идиопатического сколиоза. *Хирургия позвоночника.* 2015; 12 (3): 13–18. doi.org/10.14531/ss2015.3.13–18

16. Perez-Machado G, Berenguer-Pascual E, Bovea-Marco M, Rubio-Belmar PA, Garcia-Lopez E, Garzon MJ, et al. From genetics to epigenetics to unravel the etiology of adolescent idiopathic scoliosis. *Bone.* 2020; (140): 115563. doi.org/10.1016/j. bone. 2020.115563

17. Good CR. The Genetic Basis of Adolescent Idiopathic Scoliosis. *Journal of The Spinal Research Foundation.* 2009; 4 (1): 13–17. Доступно на: https://studylib. net/doc/8650381/the-genetic-basis-of-adolescent-idiopathic-scoliosis. [Дата доступа: 01.05.2021]

18. Di Felice F, Zaina F, Donzelli S, Negrini S. The Natural History of Idiopathic Scoliosis During Growth. A Meta-Analysis. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation.* 2018; 97 (5): 346–356. doi: 10.1097/PHM. 0000000000000861

19. Jada A, Mackel CE, Hwang SW, Samdani AF, Stephen JH, Bennett JT, et al. Evaluation and management of adolescent idiopathic scoliosis: *A review. Neurosurgical Focus.* 2017; 43 (4): E2 doi.org/10.3171/2017.7. FOCUS17297

20. Perry M, Starkweather A, Baumbauer K, Young E. Factors Leading to Persistent Postsurgical Pain in Adolescents Undergoing Spinal Fusion: *An Integrative Literature Review. Journal of Pediatric Nursing.* 2018; (38): 74–80. doi.org/10.1016/j.pedn. 2017.10.013

21. Seki H, Ideno S, Ishihara T, Watanabe K, Matsumoto M, Morisaki H. Postoperative pain management in patients undergoing posterior spinal fusion for adolescent idiopathic scoliosis: a narrative review. *eCollection.* 2018; 12 (13): 17. doi: 10.1186/s13013-018-0165-z

22. Menger RP, Sin AH. Adolescent and Idiopathic Scoliosis. [Updated 2020 Aug 21]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): *StatPearls Publishing;* 2021 Jan-.Доступно на: https:// pubmed. ncbi. nlm. nih. gov/29763083/. [Дата доступа: 01.05.2021]

23. James JI, Lloyd-Roberts GC, Pilcher MF. Infantile structural scoliosis. *J Bone Joint Surg Br.* 1959; (41B): 719–735. doi: 10.1302/0301-620X. 41B4.719

24. Spencer GS, Zorab PA. Spinal muscle in scoliosis. Comparison of normal and scoliotic rabbits. *J Neurol Sci.* 1976; 30 (2–3): 405–410. doi.org/10.1016/0022-510X (76) 90143-X

25. Yarom R, Robin GC. Studies of spinal and peripheral muscles from patients with scoliosis. *Spine.* 1979; 4 (1): 12–21. doi: 10.1097/00007632-197901000-00003

26. Zetterberg C, Aniansson A, Grimby G. Morphology of the paravertebral muscles in adolescent idiopathic scoliosis. *Spine.* 1983; 8 (5): 457–462.
doi: 10.1097/00007632-198307000-00003

27. Казьмин А.И., Кон И.И., Беленький В.Е. Сколиоз: монография. *Медицина;* 1981: 272

28. Miller NH, Mims B, Child A, Milewicz DM, Sponseller P, Blanton SH. Genetic analysis of structural elastic fiber and collagen genes in familial adolescent idiopathic scoliosis. *J Orthop Res.* 1996; 14 (6): 994–999. doi: 10.1002/jor. 1100140621

29. Shi L, Wang D, Chu WCW, Burwell RG, Freeman BJC, Heng PA, et al. Volume-based morphometry of brain MR images in adolescent idiopathic scoliosis and healthy control subjects. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2009; 30 (7): 1302–1307. doi: 10.3174/ajnr. A1577

30. Burwell RG, Freeman BJC, Dangerfield PH, Aujla RK, Cole AA, Kirby AS, et al. Etiologic theories of idiopathic scoliosis:

neurodevelopmental concept of maturational delay of the CNS body schema ("body-in-the-brain"). *Stud Health Technol Inform.* 2006; (123): 72–79

31. Beaulieu M, Toulotte C, Gatto L, Rivard CH, Teasdale N, Simoneau M, et al. Postural imbalance in non-treated adolescent idiopathic scoliosis at different periods of progression. *Eur Spine J.* 2009; 18 (1): 38–44. doi: 10.1007/s00586-008-0831-6

32. Hitier M, Hamon M, Denise P, Lacoudre J, Thenint MA, Mallet JF, et al. *PLoS One.* 2015; 10 (7): e0131120. doi: 10.1371/journal. pone. 0131120

33. Hawasli AH, Hullar TE, Dorward IG. Idiopathic scoliosis and the vestibular system. *European spine journal: Official publication of the European Spine Society, the European Spinal Deformity Society, and the European Section of the Cervical Spine Research Society.* 2015; 24 (2): 227–233. doi.org/10.1007/s00586-014-3701-4

34. Porter RW. The pathogenesis of idiopathic scoliosis: Uncoupled neuro-osseous growth? *Eur Spine J.* 2001; 10 (6): 473–481. doi: 10.1007/s005860100311

35. Burwell RG, Dangerfield PH, Freeman BJ. Concepts on the pathogenesis of adolescent idiopathic scoliosis. Bone growth and mass, vertebral column, spinal cord, brain, skull, extra-spinal left-right skeletal length asymmetries, disproportions and molecular pathogenesis. *Stud Health Technol Inform.* 2008; (135): 3–52

36. Дудин М.Г., Михайловский М.В., Садовой М.А., Пинчук Д.Ю., Фомичев Н.Г. Идиопатический сколиоз: кто виноват и что делать? *Хирургия позвоночника.* 2014; (2): 8–20. doi.org/10.14531/ss2014.2.8–20

37. Дудин М.Г., Пинчук Д.Ю., Михайловский М.В. Сколиоз: вопросы и ответы. *Учебное пособие. Спб.: Изд-во СЗГМУ им. И.И. Мечникова;* 2019: 124

38. Гайворонский И.В. Нормальная анатомия человека. *Учебник для ВУЗов в 2-х томах, 8-е издание. СПб.: СпецЛит;* 2013: (1): 567, (2): 456

39. Chu WCW, Man GCW, Lam WWM, Yeung BHY, Chau WW, Ng BKW, Lam TP, Lee K, et al. Morphological and functional electrophysiological evidence of relative spinal cord tethering in adolescent idiopathic scoliosis. *Spine.* 2008; 33 (6): 673–680. doi.org/10.1097/BRS. 0b013e318166aa58

40. Stokes IA. Mechanical effects on skeletal growth. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2002; 2 (3): 277–280

41. Stokes IA, Burwell RG, Dangerfield PH. Biomechanical spinal growth modulation and progressive adolescent scoliosis--a test of the 'vicious cycle' pathogenetic hypothesis: Summary of an electronic focus group debate of the IBSE. *Scoliosis.* 2006; (1): 16. doi.org/10.1186/1748-7161-1-16

42. Smit TH. Adolescent idiopathic scoliosis: The mechanobiology of differential growth. *JOR Spine.* 2020; 3 (4): e1115. doi.org/10.1002/jsp2.1115

43. Castelein RM, Pasha S, Cheng JC, Dubousset J. Idiopathic Scoliosis as a Rotatory Decompensation of the Spine. *J Bone Miner Res.* 2020; 35 (10): 1850–1857. doi: 10.1002/jbmr. 4137

44. Burwell RG, Clark EM, Dangerfield PH, Moulton A. Adolescent idiopathic scoliosis (AIS): A multifactorial cascade concept for pathogenesis and embryonic origin. *Scoliosis Spinal Disord.* 2016; 11: 8. doi.org/10.1186/s13013-016-0063-1

45. Liu Z, Tam EMS, Sun GQ, Lam TP, Zhu ZZ, Sun X, et al. Abnormal leptin bioavailability in adolescent idiopathic scoliosis: An important new finding. *Spine.* 2012; 37 (7): 599–604. doi.org/10.1097/BRS. 0b013e318227dd0c

46. Liang G, Gao W, Liang A, Ye W, Peng Y, Zhang L, et al. Normal leptin expression, lower adipogenic ability, decreased leptin receptor and hyposensitivity to leptin in adolescent idiopathic scoliosis. *PLoS One.* 2012; 7 (5): e36648. doi: 10.1371/journal. pone. 0036648

47. Zhou S, Qiu XS, Zhu ZZ, Wu WF, Liu Z, Qiu Y. A single-nucleotide polymorphism rs708567 in the IL-17RC gene is associated with a susceptibility to and the curve severity of adolescent idiopathic scoliosis in a Chinese Han population: a case-control study. *BMC Musculoskeletal Disorders.* 2012; (13): 181. doi: 10.1186/1471-2474-13-181

48. Fendri K, Patten SA, Kaufman GN, Zaouter C, Parent S, Grimard G, et al. Microarray expression profiling identifies genes with altered expression in Adolescent Idiopathic Scoliosis. *Eur Spine J.* 2013; 22 (6): 1300–1311. doi: 10.1007/s00586-013-2728-2

49. Latalski M, Danielewicz-Bromberek A, Fatyga M, Latalska M, Kröber M, Zwolak P. Current insights into the aetiology of adolescent idiopathic scoliosis. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2017; (137): 1327–1333. doi: 10.1007/s00402-017-2756-1

50. Carr AJ. Adolescent idiopathic scoliosis in identical twins. *J Bone Joint Surg Br.* 1990; 72 (6): 1077. doi: 10.1302/0301-620X. 72B6.2246294

51. Riseborough EJ, Wynne-Davies RA. A genetic survey of idiopathic scoliosis in Boston, Massachusetts. J *Bone Joint Surg Am.* 1973; 55 (5): 974–982

52. Harrington PR. The etiology of idiopathic scoliosis. *Clin Orthop Relat Res.* 1977; 126: 17–25

53. Roaf R. The treatment of progressive scoliosis by unilateral growth-arrest. *J Bone Jt Surg [Br].* 1963; 45 (4): 637–651

54. Ogilvie JW, Braun J, Argyle V, Nelson L, Meade M, Ward K. The search for idiopathic scoliosis genes. *Spine.* 2006; 31 (6): 679–681. doi: 10.1097/01. brs. 0000202527.25356.90

55. Grauers A, Rahman I, Gerdhem P. Heritability of scoliosis. *Eur Spine J.* 2012; 21 (6): 1069–1074. doi.org/10.1007/s00586-011-2074-1

56. Watanabe K, Michikawa T, Yonezawa I, Takaso M, Minami S, Soshi S, et al. Physical activities and lifestyle factors related to adolescent idiopathic scoliosis. *J Bone Joint Surg Am.* 2017; 99 (4): 284–94. doi.org/10.2106/JBJS. 16.00459

57. Morocz M, Czibula A, Grozer ZB, Szecsenyi A, Almos PZ, Rasko I, et al. Association study of BMP4, IL6, Leptin, MMP3, and MTNR1B gene promoter polymorphisms and adolescent idiopathic scoliosis. *Spine (Phila Pa 1976).* 2011; 36 (2): 123–130. doi: 10.1097/BRS. 0b013e318a511b0e

58. Zhao D, Qiu GX, Wang YP, Zhang JG, Shen JX, Wu ZH. Association between adolescent idiopathic scoliosis with double curve and polymorphisms of calmodulin1 gene/estrogen receptor-a gene. *Orthop Surg.* 2009; 1 (3): 222–230. doi: 10.1111/j. 1757–7861.2009.00038. x

59. Eun IS, Park WW, Suh KT, Kim JI, Lee JS. Association between osteoprotegerin gene polymorphism and bone mineral density in patients with adolescent idiopathic scoliosis. *Eur Spine J.* 2009; 18 (12): 1936–1940. doi: 10.1007/s00586-009-1145-z

60. Nowak R, Szota J, Mazurek U. Vitamin D receptor gene (VDR) transcripts in bone, cartilage, muscles and blood and microarray analysis of vitamin D responsive genes expression in paravertebral muscles of juvenile and adolescent idiopathic scoliosis patients. *BMC Musculoskelet Disord.* 2012; (13): 259. doi: 10.1186/1471-2474-13-259

61. Yin X, Wang H, Guo J, Zhang L, Zhang Y, Li L, et al. Association of vitamin D receptor BsmI rs1544410 and ApaI rs7975232 polymorphisms with susceptibility to adolescent idiopathic scoliosis. A systematic review and meta-analysis. *Medicine.* 2018; 97:2 (e9627). doi.org/10.1097/MD. 0000000000009627

62. Takahashi Y, Matsumoto M, Karasugi T, Watanabe K, Chiba K, Kawakami N, Tsuji T, Uno K, et al. Lack of association between adolescent idiopathic scoliosis and previously reported single nucleotide polymorphisms in MATN1, MTNR1B, TPH1, and IGF1 in a Japanese population. *J Orthop Res.* 2011; 29 (7): 1055–1058

63. McGregor TL, Gurnett CA, Dobbs MB, Wise CA, Morcuende JA, Morgan TM, et al. Common polymorphisms in human lysyl oxidase genes are not associated with the adolescent idiopathic scoliosis phenotype. *BMC Med Genet.* 2011; (12): 92. doi: 10.1186/1471-2350-12-92

64. Qiu XS, Tang NL, Yeung HY, Qiu Y, Cheng JC. Association study between adolescent idiopathic scoliosis and the DPP9 gene which is located in the candidate region identified by linkage analysis. *Postgrad Med J.* 2008; 84 (995): 498–501. doi: 10.1136/pgmj. 2007.066639

65. Liu Z, Tang NL, Cao XB, Liu WJ, Qiu XS, Cheng JC, et al. Lack of association between the promoter polymorphisms of MMP-3 and IL-6 genes and adolescent idiopathic scoliosis: a case-control study in a Chinese Han population. *Spine (Phila Pa 1976).* 2010; 35 (18): 1701–1705. doi: 10.1097/BRS. 0b013e3181c6ba13

66. Jiang J, Qian B, Mao S, Zhao Q, Qiu X, Liu Z, et al. A promoter polymorphism of tissue inhibitor of metalloproteinase-2 gene is associated with severity of thoracic adolescent idiopathic scoliosis. *Spine (Phila Pa 1976).* 2012; 37 (1): 41–47. doi:10.1097/BRS. 0b013e31820e71e3

67. Inoue M, Minami S, Nakata Y, Takaso M, Otsuka Y, Kitahara H, et al. Prediction of curve progression in idiopathic scoliosis from gene polymorphic analysis. *Stud Health Technol Inform.* 2002; (91): 90–96

68. Wu J, Qiu Y, Zhang L, Sun Q, Qiu X, He Y. Association of estrogen receptor gene polymorphisms with susceptibility to adolescent idiopathic scoliosis. *Spine (Phila Pa 1976).* 2006; 31 (10): 1131–1136. doi: 10.1097/01. brs. 0000216603.91330.6f

69. Takahashi Y, Matsumoto M, Karasugi T, Watanabe K, Chiba K, Kawakami N, et al. Replication study of the association between adolescent idiopathic scoliosis and two estrogen receptor genes. *J Orthop Res.* 2010; 29 (6): 834–837. doi: 10.1002/jor. 21322

70. Peng Y, Liang G, Pei Y, Ye W, Liang A, Su P. Genomic polymorphisms of G-Protein Estrogen Receptor 1 are associated with severity of adolescent idiopathic scoliosis. *Int Orthop.* 2011; doi: 10.1007/s00264-011-1374-8

71. Yeung HY, Tang NL, Lee KM, Ng BK, Hung VW, Kwok R, et al. Genetic association study of insulin-like growth factor-I (IGF-I) gene with curve severity and osteopenia in adolescent idiopathic scoliosis. *Stud Health Technol Inform.* 2006; (123): 18–24

72. Yang Y, Wu Z, Zhao T, Wang H, Zhao D, Zhang J, et al. Adolescent idiopathic scoliosis and the single-nucleotide polymorphism of the growth hormone receptor and IGF-1 genes. *Orthopedics.* 2009; 32 (6): 411. doi: 10.3928/01477447-20090511-08

73. Machida M, Dubousset J, Imamura Y, Iwaya T, Yamada T, Kimura J. Role of melatonin deficiency in the development of scoliosis in pinealectomized chickens. *J Bone Joint Surg Br.* 1995; 77 (1): 134–138

74. Girardo M, Bettini N, Dema E, Cervellati S. The role of melatonin in the pathogenesis of adolescent idiopathic scoliosis (AIS). *Eur Spine J.* 2011; 20 (1): 68–74. doi. 10.1007/s00586-011-1750-5

75. Nelson LM, Ward K, Ogilvie JW. Genetic variants in melatonin synthesis and signaling pathway are not associated with adolescent idiopathic scoliosis. *Spine (Phila Pa 1976).* 2011; 36 (1): 37–40. doi: 10.1097/BRS. 0b013e3181e8755b

76. Shyy W, Wang K, Gurnett CA, Dobbs MB, Miller NH, Wise C, et al. Evaluation of GPR50, hMel-1B, and ROR-alpha melatonin-related receptors and the etiology of adolescent idiopathic scoliosis. *J Pediatr Orthop.* 2010; 30 (6): 539–543. doi: 10.1097/BPO. 0b013e3181e7902c

77. Kou I, Otomo N, Takeda K, Momozawa Y, Lu HF, Kubo M, et al. Genome-wide association study identifies 14 previously unreported susceptibility loci for adolescent idiopathic scoliosis in Japanese. *Nat Commun.* 2019; 10 (3685). doi.org/10.1038/s41467-019-11596-w

78. Grauers A, Wang J, Einarsdottir E, Simony A, Danielsson A, Akesson K, et al. Candidate gene analysis and exome sequencing confirm LBX1 as a susceptibility gene for idiopathic scoliosis. *Spine J.* 2015; 15 (10): 2239–2246. doi: 10.1016/j. spinee. 2015.05.013

79. Wang W, Ma J, Li SY, Wu X, Hu B, Wang X, et al. Advance on genetic mechanism of adolescent idiopathic scoliosis and genetic relationship map. *Zhongguo Gu Shang.* 2015; 28 (9): 854–860

80. Maqsood A, Frome DK, Gibly RF, Larson JE, Patel NM, Sarwark JF. IS (Idiopathic Scoliosis) etiology: Multifactorial genetic research continues. A systematic review 1950 to 2017. *Journal of Orthopaedics.* 2020; (21): 421–426. doi.org/10.1016/j. jor. 2020.08.005

81. Wang S, Qiu Y, Ma Z, Xia C, Zhu F, Zhu Z. Expression of Runx$^2$ and Type X Collagen in Vertebral Growth Plate of Patients with Adolescent Idiopathic Scoliosis. *Journal Connective Tissue Research.* 2010; 51 (3): 188–196. doi.org/10.3109/03008200903215590

82. Zaydman AM, Strokova EL, Stepanova AO, Laktionov PP, Shevchenko AI, Subbotin VM. A New Look at Causal Factors of Idiopathic Scoliosis: Altered Expression of Genes Controlling Chondroitin Sulfate Sulfation and Corresponding Changes in Protein Synthesis in Vertebral Body Growth Plates. *International Journal of Medical Sciences.* 2019; 16 (2): 221–230. doi: 10.7150/ijms. 29312

83. Gorman KF, Breden F. Teleosts as models for human vertebral stability and deformity. Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol. 2007; 145 (1): 28–38. doi: 10.1016/j. cbpc. 2006.10.004

84. Bobyn JD, Little DG, Gray R, Schindeler A. Animal models of scoliosis. *J Orthop Res.* 2015; 33 (4): 458–67. doi.org/10.1002/jor. 22797

85. Guo L, Yamashita H, Kou I, Takimoto A, Meguro-Horike M, Horike S, et al. Functional investigation of a non-coding variant associated with adolescent idiopathic scoliosis in zebrafish: Elevated expression of the ladybird homeobox gene causes body axis deformation. *PLoS Genet.* 2016; 12 (1): e1005802. doi.org/10.1371/journal. pgen. 1005802

86. Zaydman AM, Strokova EL, Pahomova NY, Gusev AF, Mikhaylovskiy MV, Shevchenko AI, et al. Etiopathogenesis of adolescent idiopathic scoliosis: Review of the literature and new epigenetic hypothesis on altered neural crest cells migration in early embryogenesis as the key event. *Medical Hypotheses.* 2021; 151 (110585). doi.org/10.1016/j. mehy. 2021.110585

87. Zaydman AM, Strokova EL, Kiseleva EV, Suldina LA, Strunov AA, Shevchenko AI, et al. A New Look at Etiological Factors of Idiopathic Scoliosis: Neural Crest Cells. *International Journal of Medical Sciences.* 2018; 15 (5): 436–446. doi:10.7150/ijms. 22894

88. Lowe TG, Edgar M, Margulies JY, Miller NH, Raso VJ, Reinker KA, et al. Current concepts review: etiology of idiopathic scoliosis: current trends in research. *J Bone Joint Surg Am.* 2000; 82 (8): 1157–1168. doi: 10.2106/00004623-200008000-00014

89. Negrini S, Donzelli S, Aulisa AG, Czaprowski D, Schreiber S, de Mauroy JC, et al. 2016 SOSORT guidelines: Orthopaedic and rehabilitation treatment of idiopathic scoliosis during growth. *Scoliosis and Spinal Disorders.* 2018; 13 (1): doi.org/10.1186/s13013-017-0145-8

90. Ward K, Ogilvie J, Argyle V, Nelson L, Meade M, Braun J, et al. Polygenic inheritance of adolescent idiopathic scoliosis: A study of extended families in Utah. *Am J Med Genet A.* 2010; 152 A (50): 1178–1188. doi.org/10.1002/ajmg. a. 33145

91. Silahtaroglu A, Stenvang J. MicroRNAs, epigenetics and disease. *Essays Biochem.* 2010; 48 (1): 165–185. doi.org/10.1042/bse0480165

92. Aguilera O, Fernández AF, Muñoz A, Fraga MF. Epigenetics and environment: A complex relationship. *J Appl Physiol.* 2010; 109 (1): 243–251. doi.org/10.1152/japplphysiol.00068.2010

93. Braun JT. Twelve DNA markers accurately assess risk of progression in adolescent idiopathic scoliosis. *Scoliosis.* 2007; 2 (1): 41. doi:10.1186/1748-7161-2-S1-S41

94. Danielsson AJ, Hasserius R, Ohlih A, Nachemson AL. A prospective study of brace treatment versus observation alone in adolescent idiopathic scoliosis: A follow-up mean of 16 years after maturity. *Spine.* 2007; 32 (20): 2198–2207. doi: 10.1097/BRS.0b013e31814b851f

95. Roye BD, Wright ML, Williams BA, Matsumoto H, Corona J, Hyman JE, et al. Does ScoliScore provide more information than traditional clinical estimates of curve progression? *Spine.* 2012; 37 (25): 2099–2103. doi: 10.1097/BRS. 0b013e31825eb605

96. Mo F, Cunningham ME. Pediatric scoliosis. *Curr Rev Musculoskelet Med.* 2011; 4 (4): 175–182. doi: 10.1007/s12178-011-9100-0

## REFERENCES

1. Kouwenhoven JW, Castelein R. The Pathogenesis of Adolescent Idiopathic Scoliosis: Review of the Literature. *Spine.* 2008; 33 (26): 2898–2908. doi: 10.1097/BRS. 0b013e3181891751

2. Gorman KF, Julien C, Moreau A. The genetic epidemiology of idiopathic scoliosis. *Eur. Spine J.* 2012; 21 (10): 1905–1919. doi: 10.1007/s00586-012-2389-6

3. Kotwicki T, Durmała J, Czaprowski D, Głowacki M, Kołban M, Snela S, et al. management of idiopathic scoliosis – guidelines based on SOSORT 2006 consensus. *Ortop Traumatol Rehabil.* 2009; 11 (5): 379–395

4. Tarrant RC, Queally JM, Moore DP, Kiely P J. Prevalence and impact of low body mass index on outcomes in patients with adolescent idiopathic scoliosis: a systematic review. *Eur J Clin Nutr.* 2018; 72 (11): 1463–1484. doi: 10.1038/s41430-018-0095-0

5. Normand E, Francoa A, Marcil V. Nutrition and physical activity level of adolescents with idiopathic scoliosis: a narrative review. *The Spine Journal.* 2020; 20 (5): 785–799. doi.org/10.1016/j. spinee. 2019.11.012

6. Yagci G, Karatel M, Yakut Y. Body Awareness and its Relation to Quality of Life in Individuals with Idiopathic Scoliosis. *Percept Mot Skills.* 2020; 127 (5): 841–857. doi: 10.1177/0031512520924945

7. Dunn J, Henrikson NB, Morrison CC, Blasi PR, Nguyen M, Lin JS. USPSTF Evidence Review: Screening for Adolescent Idiopathic Scoliosis. *JAMA.* 2018; 319 (2): 173–187. doi: 10.1001/jama. 2017.11669

8. Sharma S, Gao X, Londono D, Devroy SE, Mauldin KN, Frankel JT, et al. Genome-wide association studies of adolescent idiopathic scoliosis suggests candidate susceptibility genes. *Hum. Mol. Genet.* 2011; 20 (7): 1456–1466. doi: 10.1093/hmg/ddq571

9. Fadzan M, Bettany-Saltikov J. Etiological theories of adolescent idiopathic scoliosis: Past and Present. *The Open Orthopaedics Journal.* 2017; 11 (9): 1466–1489. doi: 10.2174/1874325001711011466

10. Lonstein JE. Scoliosis: surgical versus nonsurgical treatment. *Clin Orthop.* 2006; (443): 248–59. doi: 10.1097/01. blo.0000198725.54891.73

11. Negrini S, Aulisa AG, Aulisa L, Circo AB, de Mauroy JC, Durmala J, et al. SOSORT guidelines: Orthopaedic and rehabilitation treatment of idiopathic scoliosis during growth. *Scoliosis.* 2012; 7 (3): 3. doi.org/10.1186/1748-7161-7-3

12. Zaidman AM. What is idiopathic scoliosis? *Spinal surgery.* 2016; 13 (4): 104–110. doi.org/10.14531/ss2016.4.104-110 (In Russian)

13. Trobisch P, Suess O, Schwab F. Idiopathic Scoliosis. *Dtsch Arztebl Int.* 2010; 107 (49): 875–883. doi: 10.3238/arztebl.2010.0875

14. Chacklin VD. From experiment to clinical surgery and orthopedics of the spine. *Orthopedics, traumatology and prosthetics.* 1962; (5): 3–8 (In Russian)

15. Mikhailovsky MV, Sadovoy MA, Novikov VV, Vasyura AS, Sadovaya TN, Udalova IG. Modern concept of early detection and treatment of idiopathic scoliosis. *Spinal surgery.* 2015; 12 (3): 13–18. doi.org/10.14531/ss2015.3.13-18 (In Russian)

16. Perez-Machado G, Berenguer-Pascual E, Bovea-Marco M, Rubio-Belmar PA, Garcia-Lopez E, Garzon MJ, et al. From genetics to epigenetics to unravel the etiology of adolescent idiopathic scoliosis. *Bone.* 2020; (140): 115563. doi.org/10.1016/j. bone. 2020.115563

17. Good CR. The Genetic Basis of Adolescent Idiopathic Scoliosis. *Journal of The Spinal Research Foundation.* 2009; 4 (1): 13–17. Available at: https://studylib. net/doc/8650381/the-genetic-basis-of-adolescent-idiopathic-scoliosis. [date of access: 1 May, 2021]

18. Di Felice F, Zaina F, Donzelli S, Negrini S. The Natural History of Idiopathic Scoliosis During Growth. A Meta-Analysis. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation.* 2018; 97 (5): 346–356. doi: 10.1097/PHM. 0000000000000861

19. Jada A, Mackel CE, Hwang SW, Samdani AF, Stephen JH, Bennett JT, et al. Evaluation and management of adolescent idiopathic scoliosis: A review. *Neurosurgical Focus.* 2017; 43 (4): E2. doi.org/10.3171/2017.7. FOCUS17297

20. Perry M, Starkweather A, Baumbauer K, Young E. Factors Leading to Persistent Postsurgical Pain in Adolescents Undergoing Spinal Fusion: An Integrative Literature Review. *Journal of Pediatric Nursing.* 2018; (38): 74–80. doi.org/10.1016/j. pedn. 2017.10.013

21. Seki H, Ideno S, Ishihara T, Watanabe K, Matsumoto M, Morisaki H. Postoperative pain management in patients undergoing posterior spinal fusion for adolescent idiopathic scoliosis: a narrative review. *eCollection.* 2018; 12 (13): 17. doi: 10.1186/s13013-018-0165-z

22. Menger RP, Sin AH. Adolescent and Idiopathic Scoliosis. [Updated 2020 Aug 21]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): *StatPearls Publishing;* 2021 Jan-. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29763083/. [date of access: 1 May, 2021]

23. James JI, Lloyd-Roberts GC, Pilcher MF. Infantile structural scoliosis. *J Bone Joint Surg Br.* 1959; (41B): 719–735. doi: 10.1302/0301-620X. 41B4.719

24. Spencer GS, Zorab PA. Spinal muscle in scoliosis. Comparison of normal and scoliotic rabbits. *J Neurol Sci.* 1976; 30 (2-3): 405–410. doi.org/10.1016/0022-510X (76) 90143-X

25. Yarom R, Robin GC. Studies of spinal and peripheral muscles from patients with scoliosis. *Spine.* 1979; 4 (1): 12–21. doi: 10.1097/00007632-197901000-00003

26. Zetterberg C, Aniansson A, Grimby G. Morphology of the paravertebral muscles in adolescent idiopathic scoliosis. *Spine.* 1983; 8 (5): 457–462. doi: 10.1097/00007632-198307000-00003

27. Kazmin AI, Kon II, Belenky VE. Scoliosis: monograph. M.: *Meditsina;* 1981: 272

28. Miller NH, Mims B, Child A, Milewicz DM, Sponseller P, Blanton SH. Genetic analysis of structural elastic fiber and

collagen genes in familial adolescent idiopathic scoliosis. *J Orthop Res.* 1996; 14 (6): 994–999. doi: 10.1002/jor. 1100140621

29. Shi L, Wang D, Chu WCW, Burwell RG, Freeman BJC, Heng PA, et al. Volume-based morphometry of brain MR images in adolescent idiopathic scoliosis and healthy control subjects. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2009; 30 (7): 1302–1307. doi: 10.3174/ajnr. A1577

30. Burwell RG, Freeman BJC, Dangerfield PH, Aujla RK, Cole AA, Kirby AS, et al. Etiologic theories of idiopathic scoliosis: neurodevelopmental concept of maturational delay of the CNS body schema ("body-in-the-brain"). *Stud Health Technol Inform.* 2006; (123): 72–79

31. Beaulieu M, Toulotte C, Gatto L, Rivard CH, Teasdale N, Simoneau M, et al. Postural imbalance in non-treated adolescent idiopathic scoliosis at different periods of progression. *Eur Spine J.* 2009; 18 (1): 38–44. doi: 10.1007/s00586-008-0831-6

32. Hitier M, Hamon M, Denise P, Lacoudre J, Thenint MA, Mallet JF, et al. *PLoS One.* 2015; 10 (7): e0131120. doi: 10.1371/journal. pone. 0131120

33. Hawasli AH, Hullar TE, Dorward IG. Idiopathic scoliosis and the vestibular system. *European spine journal: Official publication of the European Spine Society, the European Spinal Deformity Society, and the European Section of the Cervical Spine Research Society.* 2015; 24 (2): 227–233. doi.org/10.1007/s00586-014-3701-4

34. Porter RW. The pathogenesis of idiopathic scoliosis: Uncoupled neuro-osseous growth? *Eur Spine J.* 2001; 10 (6): 473–481. doi: 10.1007/s005860100311

35. Burwell RG, Dangerfield PH, Freeman BJ. Concepts on the pathogenesis of adolescent idiopathic scoliosis. Bone growth and mass, vertebral column, spinal cord, brain, skull, extra-spinal left-right skeletal length asymmetries, disproportions and molecular pathogenesis. *Stud Health Technol Inform.* 2008; (135): 3–52

36. Dudin MG, Mikhailovsky MV, Sadovoy MA, Pinchuk DYu, Fomichev NG. Idiopathic scoliosis: who is to blame and what to do? *Spinal surgery.* 2014; (2): 8–20. doi.org/10.14531/ss2014.2.8–20

37. Dudin MG, Pinchuk DYu, Mikhailovsky MV. Scoliosis: questions and answers. *Textbook. St. Petersburg: Publishing house of the I. I. Mechnikov NWSMU;* 2019: 124

38. Gaivoronsky IV. Normal human anatomy. Textbook for universities in 2 volumes, 8th edition. St. Petersburg: *SpetsLit;* 2013: (1). 567, (2). 456

39. Chu WCW, Man GCW, Lam WWM, Yeung BHY, Chau WW, Ng BKW, Lam TP, Lee K, et al. Morphological and functional electrophysiological evidence of relative spinal cord tethering in adolescent idiopathic scoliosis. *Spine.* 2008; 33 (6): 673–680. doi.org/10.1097/BRS. 0b013e318166aa58

40. Stokes IA. Mechanical effects on skeletal growth. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2002; 2 (3): 277–280

41. Stokes IA, Burwell RG, Dangerfield PH. Biomechanical spinal growth modulation and progressive adolescent scoliosis--a test of the 'vicious cycle' pathogenetic hypothesis: Summary of an electronic focus group debate of the IBSE. *Scoliosis.* 2006; (1): 16. doi.org/10.1186/1748-7161-1-16

42. Smit TH. Adolescent idiopathic scoliosis: The mechanobiology of differential growth. *JOR Spine.* 2020; 3 (4): e1115. doi.org/10.1002/jsp2.1115

43. Castelein RM, Pasha S, Cheng JC, Dubousset J. Idiopathic Scoliosis as a Rotatory Decompensation of the Spine. *J Bone Miner Res.* 2020; 35 (10): 1850–1857. doi: 10.1002/jbmr. 4137

44. Burwell RG, Clark EM, Dangerfield PH, Moulton A. Adolescent idiopathic scoliosis (AIS): A multifactorial cascade concept for pathogenesis and embryonic origin. *Scoliosis Spinal Disord.* 2016; 11:8. doi.org/10.1186/s13013-016-0063-1

45. Liu Z, Tam EMS, Sun GQ, Lam TP, Zhu ZZ, Sun X, et al. Abnormal leptin bioavailability in adolescent idiopathic scoliosis: An important new finding. *Spine.* 2012; 37 (7): 599–604. doi.org/10.1097/BRS. 0b013e318227dd0c

46. Liang G, Gao W, Liang A, Ye W, Peng Y, Zhang L, et al. Normal leptin expression, lower adipogenic ability, decreased leptin receptor and hyposensitivity to leptin in adolescent idiopathic scoliosis. *PLoS One.* 2012; 7 (5): e36648. doi: 10.1371/journal. pone. 0036648

47. Zhou S, Qiu XS, Zhu ZZ, Wu WF, Liu Z, Qiu Y. A single-nucleotide polymorphism rs708567 in the IL-17RC gene is associated with a susceptibility to and the curve severity of adolescent idiopathic scoliosis in a Chinese Han population: a case-control study. *BMC Musculoskeletal Disorders.* 2012; (13): 181. doi: 10.1186/1471-2474-13-181

48. Fendri K, Patten SA, Kaufman GN, Zaouter C, Parent S, Grimard G, et al. Microarray expression profiling identifies genes with altered expression in Adolescent Idiopathic Scoliosis. *Eur Spine J.* 2013; 22 (6): 1300–1311. doi: 10.1007/s00586-013-2728-2

49. Latalski M, Danielewicz-Bromberek A, Fatyga M, Latalska M, Kröber M, Zwolak P. Current insights into the aetiology of adolescent idiopathic scoliosis. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2017; (137): 1327–1333. doi: 10.1007/s00402-017-2756-1

50. Carr AJ. Adolescent idiopathic scoliosis in identical twins. *J Bone Joint Surg Br.* 1990; 72 (6): 1077. doi: 10.1302/0301-620X. 72B6.2246294

51. Riseborough EJ, Wynne-Davies RA. A genetic survey of idiopathic scoliosis in Boston, Massachusetts. *J Bone Joint Surg Am.* 1973; 55 (5): 974–982

52. Harrington PR. The etiology of idiopathic scoliosis. *Clin Orthop Relat Res.* 1977; 126: 17–25

53. Roaf R. The treatment of progressive scoliosis by unilateral growth-arrest. *J Bone Jt Surg [Br].* 1963; 45 (4): 637–651

54. Ogilvie JW, Braun J, Argyle V, Nelson L, Meade M, Ward K. The search for idiopathic scoliosis genes. *Spine.* 2006; 31 (6): 679–681. doi: 10.1097/01.brs.0000202527.25356.90

55. Grauers A, Rahman I, Gerdhem P. Heritability of scoliosis. *Eur Spine J.* 2012; 21 (6): 1069–1074. doi.org/10.1007/s00586-011-2074-1

56. Watanabe K, Michikawa T, Yonezawa I, Takaso M, Minami S, Soshi S, et al. Physical activities and lifestyle factors related to adolescent idiopathic scoliosis. *J Bone Joint Surg Am.* 2017; 99 (4): 284–94. doi.org/10.2106/JBJS. 16.00459

57. Morocz M, Czibula A, Grozer ZB, Szecsenyi A, Almos PZ, Rasko I, et al. Association study of BMP4, IL6, Leptin, MMP3, and MTNR1B gene promoter polymorphisms and adolescent idiopathic scoliosis. *Spine (Phila Pa 1976).* 2011; 36 (2): 123–130. doi: 10.1097/BRS. 0b013e318a511b0e

58. Zhao D, Qiu GX, Wang YP, Zhang JG, Shen JX, Wu ZH. Association between adolescent idiopathic scoliosis with double curve and polymorphisms of calmodulin1 gene/estrogen receptor-a gene. *Orthop Surg.* 2009; 1 (3): 222–230. doi: 10.1111/j. 1757-7861.2009.00038. x

59. Eun IS, Park WW, Suh KT, Kim JI, Lee JS. Association between osteoprotegerin gene polymorphism and bone mineral density in patients with adolescent idiopathic scoliosis. *Eur Spine J.* 2009; 18 (12): 1936–1940. doi: 10.1007/s00586-009-1145-z

60. Nowak R, Szota J, Mazurek U. Vitamin D receptor gene (VDR) transcripts in bone, cartilage, muscles and blood and microarray analysis of vitamin D responsive genes expression in paravertebral muscles of juvenile and adolescent idiopathic scoliosis patients. *BMC Musculoskelet Disord.* 2012; (13): 259. doi: 10.1186/1471-2474-13-259

61. Yin X, Wang H, Guo J, Zhang L, Zhang Y, Li L, et al. Association of vitamin D receptor BsmI rs1544410

and ApaI rs7975232 polymorphisms with susceptibility to adolescent idiopathic scoliosis. A systematic review and meta-analysis. *Medicine.* 2018; 97:2 (e9627). doi.org/10.1097/MD. 0000000000009627

62. Takahashi Y, Matsumoto M, Karasugi T, Watanabe K, Chiba K, Kawakami N, Tsuji T, Uno K, et al. Lack of association between adolescent idiopathic scoliosis and previously reported single nucleotide polymorphisms in MATN1, MTNR1B, TPH1, and IGF1 in a Japanese population. *J Orthop Res.* 2011; 29 (7): 1055–1058

63. McGregor TL, Gurnett CA, Dobbs MB, Wise CA, Morcuende JA, Morgan TM, et al. Common polymorphisms in human lysyl oxidase genes are not associated with the adolescent idiopathic scoliosis phenotype. *BMC Med Genet.* 2011; (12): 92. doi: 10.1186/1471-2350-12-92

64. Qiu XS, Tang NL, Yeung HY, Qiu Y, Cheng JC. Association study between adolescent idiopathic scoliosis and the DPP9 gene which is located in the candidate region identified by linkage analysis. *Postgrad Med J.* 2008; 84 (995): 498–501. doi: 10.1136/pgmj. 2007.066639

65. Liu Z, Tang NL, Cao XB, Liu WJ, Qiu XS, Cheng JC, et al. Lack of association between the promoter polymorphisms of MMP-3 and IL-6 genes and adolescent idiopathic scoliosis: a case-control study in a Chinese Han population. *Spine (Phila Pa 1976).* 2010; 35 (18): 1701–1705. doi: 10.1097/BRS. 0b013e3181c6ba13

66. Jiang J, Qian B, Mao S, Zhao Q, Qiu X, Liu Z, et al. A promoter polymorphism of tissue inhibitor of metalloproteinase-2 gene is associated with severity of thoracic adolescent idiopathic scoliosis. *Spine (Phila Pa 1976).* 2012; 37 (1): 41–47. doi:10.1097/BRS. 0b013e31820e71e3

67. Inoue M, Minami S, Nakata Y, Takaso M, Otsuka Y, Kitahara H, et al. Prediction of curve progression in idiopathic scoliosis from gene polymorphic analysis. *Stud Health Technol Inform.* 2002; (91): 90–96

68. Wu J, Qiu Y, Zhang L, Sun Q, Qiu X, He Y. Association of estrogen receptor gene polymorphisms with susceptibility to adolescent idiopathic scoliosis. *Spine (Phila Pa 1976).* 2006; 31 (10): 1131–1136. doi: 10.1097/01.brs. 0000216603.91330.6f

69. Takahashi Y, Matsumoto M, Karasugi T, Watanabe K, Chiba K, Kawakami N, et al. Replication study of the association between adolescent idiopathic scoliosis and two estrogen receptor genes. *J Orthop Res.* 2010; 29 (6): 834–837. doi: 10.1002/jor. 21322

70. Peng Y, Liang G, Pei Y, Ye W, Liang A, Su P. Genomic polymorphisms of G-Protein Estrogen Receptor 1 are associated with severity of adolescent idiopathic scoliosis. *Int Orthop.* 2011; doi: 10.1007/s00264-011-1374-8

71. Yeung HY, Tang NL, Lee KM, Ng BK, Hung VW, Kwok R, et al. Genetic association study of insulin-like growth factor-I (IGF-I) gene with curve severity and osteopenia in adolescent idiopathic scoliosis. *Stud Health Technol Inform.* 2006; (123): 18–24

72. Yang Y, Wu Z, Zhao T, Wang H, Zhao D, Zhang J, et al. Adolescent idiopathic scoliosis and the single-nucleotide polymorphism of the growth hormone receptor and IGF-1 genes. *Orthopedics.* 2009; 32 (6): 411. doi: 10.3928/01477447-20090511-08

73. Machida M, Dubousset J, Imamura Y, Iwaya T, Yamada T, Kimura J. Role of melatonin deficiency in the development of scoliosis in pinealectomized chickens. *J Bone Joint Surg Br.* 1995; 77 (1): 134–138

74. Girardo M, Bettini N, Dema E, Cervellati S. The role of melatonin in the pathogenesis of adolescent idiopathic scoliosis (AIS). *Eur Spine J.* 2011; 20 (1): 68–74. doi. 10.1007/s00586-011-1750-5

75. Nelson LM, Ward K, Ogilvie JW. Genetic variants in melatonin synthesis and signaling pathway are not associated with adolescent idiopathic scoliosis. *Spine (Phila Pa 1976).* 2011; 36 (1): 37–40. doi: 10.1097/BRS. 0b013e3181e8755b

76. Shyy W, Wang K, Gurnett CA, Dobbs MB, Miller NH, Wise C, et al. Evaluation of GPR50, hMel-1B, and ROR-alpha melatonin-related receptors and the etiology of adolescent idiopathic scoliosis. *J Pediatr Orthop.* 2010; 30 (6): 539–543. doi: 10.1097/BPO. 0b013e3181e7902c

77. Kou I, Otomo N, Takeda K, Momozawa Y, Lu HF, Kubo M, et al. Genome-wide association study identifies 14 previously unreported susceptibility loci for adolescent idiopathic scoliosis in Japanese. *Nat Commun.* 2019; 10 (3685). doi.org/10.1038/s41467-019-11596-w

78. Grauers A, Wang J, Einarsdottir E, Simony A, Danielsson A, Akesson K, et al. Candidate gene analysis and exome sequencing confirm LBX1 as a susceptibility gene for idiopathic scoliosis. *Spine J.* 2015; 15 (10): 2239–2246. doi: 10.1016/j.spinee. 2015.05.013

79. Wang W, Ma J, Li SY, Wu X, Hu B, Wang X, et al. Advance on genetic mechanism of adolescent idiopathic scoliosis and genetic relationship map. *Zhongguo Gu Shang.* 2015; 28 (9): 854–860

80. Maqsood A, Frome DK, Gibly RF, Larson JE, Patel NM, Sarwark JF. IS (Idiopathic Scoliosis) etiology: Multifactorial genetic research continues. A systematic review 1950 to 2017. *Journal of Orthopaedics.* 2020; (21): 421–426. doi.org/10.1016/j.jor. 2020.08.005

81. Wang S, Qiu Y, Ma Z, Xia C, Zhu F, Zhu Z. Expression of Runx$^2$ and Type X Collagen in Vertebral Growth Plate of Patients with Adolescent Idiopathic Scoliosis. *Journal Connective Tissue Research.* 2010; 51 (3): 188–196. doi.org/10.3109/030082009032 15590

82. Zaydman AM, Strokova EL, Stepanova AO, Laktionov PP, Shevchenko AI, Subbotin VM. A New Look at Causal Factors of Idiopathic Scoliosis: Altered Expression of Genes Controlling Chondroitin Sulfate Sulfation and Corresponding Changes in Protein Synthesis in Vertebral Body Growth Plates. International *Journal of Medical Sciences.* 2019; 16 (2): 221–230. doi: 10.7150/ijms.29312

83. Gorman KF, Breden F. Teleosts as models for human vertebral stability and deformity. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol.* 2007; 145 (1): 28–38. doi: 10.1016/j. cbpc. 2006.10.004

84. Bobyn JD, Little DG, Gray R, Schindeler A. Animal models of scoliosis. *J Orthop Res.* 2015; 33 (4): 458–67. doi.org/10.1002/jor. 22797

85. Guo L, Yamashita H, Kou I, Takimoto A, Meguro-Horike M, Horike S, et al. Functional investigation of a non-coding variant associated with adolescent idiopathic scoliosis in zebrafish: Elevated expression of the ladybird homeobox gene causes body axis deformation. *PLoS Genet.* 2016; 12 (1): e1005802. doi.org/10.1371/journal. pgen.1005802

86. Zaydman AM, Strokova EL, Pahomova NY, Gusev AF, Mikhaylovskiy MV, Shevchenko AI, et al. Etiopathogenesis of adolescent idiopathic scoliosis: Review of the literature and new epigenetic hypothesis on altered neural crest cells migration in early embryogenesis as the key event. *Medical Hypotheses.* 2021; 151 (110585). doi.org/10.1016/j.mehy. 2021.110585

87. Zaydman AM, Strokova EL, Kiseleva EV, Suldina LA, Strunov AA, Shevchenko AI, et al. A New Look at Etiological Factors of Idiopathic Scoliosis: Neural Crest Cells. *International Journal of Medical Sciences.* 2018; 15 (5): 436–446. doi:10.7150/ijms. 22894

88. Lowe TG, Edgar M, Margulies JY, Miller NH, Raso VJ, Reinker KA, et al. Current concepts review: etiology of idiopathic scoliosis: current trends in research. *J Bone Joint Surg Am.* 2000; 82 (8): 1157–1168. doi: 10.2106/00004623-200008000-00014

89. Negrini S, Donzelli S, Aulisa AG, Czaprowski D, Schreiber S, de Mauroy JC, et al. 2016 SOSORT guidelines: Orthopaedic and rehabilitation treatment of idiopathic scoliosis during growth. *Scoliosis and Spinal Disorders.* 2018; 13 (1): doi.org/10.1186/s13013-017-0145-8

90. Ward K, Ogilvie J, Argyle V, Nelson L, Meade M, Braun J, et al. Polygenic inheritance of adolescent idiopathic scoliosis: A study of extended families in Utah. *Am J Med Genet A.* 2010; 152A (50): 1178–1188. doi.org/10.1002/ajmg.a.33145

91. Silahtaroglu A, Stenvang J. MicroRNAs, epigenetics and disease. *Essays Biochem.* 2010; 48 (1): 165–185. doi.org/10.1042/bse0480165

92. Aguilera O, Fernández AF, Muñoz A, Fraga MF. Epigenetics and environment: A complex relationship. *J Appl Physiol.* 2010; 109 (1): 243–251. doi.org/10.1152/japplphysiol.00068.2010

93. Braun JT. Twelve DNA markers accurately assess risk of progression in adolescent idiopathic scoliosis. *Scoliosis.* 2007; 2 (1): 41. doi:10.1186/1748-7161-2-S1-S41

94. Danielsson AJ, Hasserius R, Ohlih A, Nachemson AL. A prospective study of brace treatment versus observation alone in adolescent idiopathic scoliosis: A follow-up mean of 16 years after maturity. *Spine.* 2007; 32 (20): 2198–2207. doi: 10.1097/BRS.0b013e31814b851f

95. Roye BD, Wright ML, Williams BA, Matsumoto H, Corona J, Hyman JE, et al. Does ScoliScore provide more information than traditional clinical estimates of curve progression? *Spine.* 2012; 37 (25): 2099–2103. doi: 10.1097/BRS. 0b013e31825eb605

96. Mo F, Cunningham ME. Pediatric scoliosis. *Curr Rev Musculoskelet Med.* 2011; 4 (4): 175–182. doi: 10.1007/s12178-011-9100-0

**Сведения об авторах**

***Строкова Елена Леонидовна*** – кандидат биологических наук, научный сотрудник научно-исследовательского отдела организации научных исследований ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я. Л. Цивьяна» Минздрава России; Россия, 630091, г. Новосибирск, Фрунзе 17; https://orcid.org/ 0000-0002-9008-6383, Scopus Author ID: 55910202100, Web of Science ResearcherID: A-7663–2019, e-mail: EZavyalova@niito.ru

***Пахомова Наталья Юрьевна*** – доцент, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела организации научных исследований ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я. Л. Цивьяна» Минздрава России; Россия, 630091, г. Новосибирск, Фрунзе 17. https://orcid.org/0000-0002-9575-4096, Scopus Author ID: 57211354401, e-mail: NPahomova@niito.ru

***Гусев Аркадий Федорович*** – кандидат медицинских наук, ученый секретарь ФГБУ «ННИИТО им. Я. Л. Цивьяна» Минздрава России; Россия, 630091, г. Новосибирск, Фрунзе 17; https://orcid.org/0000-0003-1572-0089, Scopus Author ID: 57204198723, e-mail: agusev@niito.ru

***Зайдман Алла Михайловна*** – профессор, доктор медицинских наук, Заслуженный деятель науки, главный научный сотрудник научно-исследовательского отдела организации научных исследований ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я. Л. Цивьяна» Минздрава России; Россия, 630091, г. Новосибирск, Фрунзе 17; https://orcid.org/0000-0002-6613-1615, Scopus Author ID: 6602162681, Web of Science ResearcherID: AAE-6100–2019, e-mail: zaydmanam@gmail.com

**Information about the authors**

***Elena L. Strokova*** – Candidate of Biological Sciences, researcher of the Organization Research department, Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics n. a. Ya. L. Tsivyan; 17, Frunze st., Novosibirsk, Russia, 630091. https://orcid.org/ 0000-0002-9008-6383, Scopus Author ID: 55910202100, Web of Science ResearcherID: A-7663-2019, e-mail: EZavyalova@niito.ru

***Natalya Y. Pahomova*** – Associate Professor, Candidate of Medical Sciences, Senior researcher of the Organization Research department, Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics n. a. Ya. L. Tsivyan; 17, Frunze st., Novosibirsk, Russia, 630091. https://orcid.org/0000-0002-9575-4096, Scopus Author ID: 57211354401, e-mail: NPahomova@niito.ru

***Arkady F. Gusev*** – Candidate of Medical Sciences, Scientific Secretary, Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics n. a. Ya. L. Tsivyan; 17, Frunze st., Novosibirsk, Russia, 630091. https://orcid.org/0000-0003-1572-0089, Scopus Author ID: 57204198723, e-mail: agusev@niito. ru

***Alla M. Zaydman*** – Professor, Doctor of Medical Sciences, Honored Scientist, Chief Researcher of the Organization Research department, Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics n. a. Ya. L. Tsivyan; 17, Frunze st., Novosibirsk, Russia, 630091. https://orcid.org/0000-0002-6613-1615, Scopus Author ID: 6602162681, Web of Science ResearcherID: AAE-6100–2019, e-mail: zaydmanam@gmail.com

**Вклад авторов**

Строкова Елена Леонидовна – идея, обсуждение концепции, подбор и анализ материала, формирование текста статьи, формулирование выводов, редакция.

Пахомова Наталья Юрьевна – участие в обсуждении концепции и анализе материала, редакция.

Гусев Аркадий Федорович – участие в обсуждении концепции и анализе материала, редакция.

Зайдман Алла Михайловна – руководитель проекта.

# ХИРУРГИЯ
# SURGERY

# СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПИЛЕФЛЕБИТА АППЕНДИКУЛЯРНОГО ГЕНЕЗА

**Отдельнов Л.А.**[1 2], **Парунов С.Д.**[1], **Миллер М.М.**[2]

[1] Приволжский исследовательский медицинский университет (603005, пл. Минина и Пожарского, 10/1, г. Нижний Новгород, Россия)
[2] Городская клиническая больница №13 автозаводского района (603005, ул. Патриотов, 51, г. Нижний Новгород, Россия)

Автор, ответственный за переписку: **Отдельнов Леонид Александрович,** e-mail: leonotdelnov@yandex.ru

## РЕЗЮМЕ

*Редким и потенциально летальным осложнением острого аппендицита является пилефлебит, приводящий к развитию абсцессов печени и сепсису. Данное осложнение обычно возникает при несвоевременной диагностике острого аппендицита. В литературе описаны лишь единичные случаи успешного лечения данного состояния.*

*Цель исследования: проанализировать диагностические и тактические ошибки при остром аппендиците, следствием которых явилось развитие пилефлебита; показать возможности современных методов диагностики и лечения, позволивших добиться излечения при данном осложнении.*

*В статье рассмотрен случай успешного лечения септического тромбоза воротной и верхней брыжеечной вен у больного с острым аппендицитом. Поздняя диагностика острого аппендицита была связана с отказом больного от госпитализации и рядом диагностических и тактических ошибок. Клиническая картина пилефлебита проявлялась желтухой, печеночной недостаточностью и лихорадкой. Диагноз поставлен по данным УЗИ и КТ с внутривенным контрастированием на 11 сутки с момента начала заболевания. Выполнена аппендэктомия, проводилась антибактериальная и антикоагулянтная терапия. Септический тромбоз воротной вены осложнился развитием абсцесса правой доли печени и сепсисом. Интенсивная терапия, экстракорпоральная детоксикация и чрескожное дренирование абсцесса под контролем УЗИ позволили добиться излечения с полной реканализацией воротной вены, что подтверждено данными КТ.*

***Ключевые слова:*** *аппендицит; сепсис; внутрибрюшная инфекция; воротная вена; абсцесс печени; венозный тромбоз; клинический случай.*

**Для цитирования:** Отдельнов Л. А., Парунов С. Д., Миллер М. М. Случай успешного лечения пилефлебита аппендикулярного генеза. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6 (3): 209–215. doi: 10.29413/ABS. 2021–6.3.21

Статья поступила: 18.05.2021
Статья принята: 23.06.2021
Статья опубликована: 13.08.2021

# A CASE OF SUCCESSFUL TREATMENT OF PYLEPHLEBITIS IN A PATIENT WITH ACUTE APPENDICITIS

**Otdelnov L.A.**[1 2],
**Parunov S.D.**[1],
**Miller M.M.**[2]

[1] Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation
(Minin and Pozharsky sq. 1/10, 603000, Nizhny Novgorod, Russian Federation)
[2] Hospital №13 of Nizhny Novgorod
(Patriotov str., 51, 603005, Nizhny Novgorod, Russian Federation)

Corresponding author:
**Otdelnov A. Leonid,**
e-mail: leonotdelnov@yandex.ru

## ABSTRACT

*Pylephlebitis is a rare and potentially lethal complication of acute appendicitis. It leads to the development of liver abscesses and sepsis. Usually, this complication is the result of late diagnosis. Only rare cases of successful treatment of pylephlebitis in the context of acute appendicitis are published in special literature.*
*The aim of the demonstration is to analyze of the diagnosis and medical tactic mistakes as a case of pylephlebitis in a patient with acute appendicitis; show the possibilities of modern methods of diagnosis and treatment, which made it possible to achieve a success.*
*The case of successful treatment patient with pylephlebitis was shown in the article. Late diagnosis of acute appendicitis was associated with the patient's refusal and with some diagnostic and tactic mistakes that were analyzed. The case presented by jaundice, liver failure and fever. Thrombosis of portal vein diagnosed by U/S, CT scan with intravenous contrast on day 11 of the illness. Appendectomy was performed. Intensive care with extracorporeal therapy, antibacterial and anticoagulant therapy were also provided. Septic thrombosis of portal vein was complicated by an abscess of the right lobe of the liver and sepsis. The case of successful treatment of patient with septic thrombosis of portal vein and superior mesenteric vein complicated by liver abscess and sepsis is considered in the article. Intensive therapy, extracorporeal detoxification and abdominal abscess drainage under the U/S control have resulted in a fully repatency of portal vein that was confirmed by CT scan data.*

***Key words:*** *appendicitis; sepsis; intraabdominal infections; portal vein; liver abscess; venous thrombosis, case report.*

**For citation:** Otdelnov L.A., Parunov S.D., Miller M.M. A case of successful treatment of pylephlebitis in a patient with acute appendicitis. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(3): 209-215. doi: 10.29413/ABS.2021-6.3.21

Received: 18.05.2021
Accepted: 23.06.2021
Published: 13.08.2021

## ВВЕДЕНИЕ

Септический тромбоз воротной вены, известный как пилефлебит, впервые был описан в 1846 г. Waller при аутопсии больного с острым аппендицитом и множественными абсцессами печени [1]. До исхода XX столетия данное осложнение в основном ассоциировалось именно с острым аппендицитом, уступившем свои позиции дивертикулиту ободочной кишки, а в последующем – острому панкреатиту [1, 2]. Септический тромбоз воротной вены развивается при перфорации червеобразного отростка по брыжеечному краю с развитием гнойного поражения его брыжеечки и последующим распространением гнойного процесса через верхнюю брыжеечную вену в воротную по типу восходящего тромбофлебита или путем отрыва инфицированных тромбоэмболов [3]. В настоящее время пилефлебит является наиболее редким и фатальным осложнением острого аппендицита. В литературе встречаются лишь единичные наблюдения пилефлебита аппендикулярного генеза. В монографии А. Г. Кригера (2018) приводится клиническое наблюдение, датированное 1987 г., окончившееся летальным исходом [3], а в руководстве по неотложной абдоминальной хирургии (2018) сообщается, что до недавнего времени достоверных случаев излечения пилефлебита аппендикулярного генеза описано не было [4]. В этой связи, предлагаемое клиническое наблюдение, представляет научный и практический интерес.

**Цель демонстрации:** анализировать диагностические и тактические ошибки при остром аппендиците, следствием которых явилось развитие пилефлебита; показать возможности современных методов диагностики и лечения, позволивших добиться излечения при данном крайне-редком и потенциально-фатальном осложнении.

Клиническое наблюдение. Больной Д., 33 лет, доставлен в одну из дежурных больниц города 19.12.19 г. через 4 часа с момента начала заболевания с жалобами на боли в эпигастральной области, двухкратную рвоту. В анамнезе хронических заболеваний нет, подобные симптомы отмечает впервые. При осмотре дежурным хирургом отмечена резкая болезненность в эпигастрии и правом подреберье, лабораторно – лейкоцитоз до $20x10^9$/л. Диагностирован острый панкреатит, больному предложена госпитализация, от которой он отказался. На фоне приема спазмолитиков и анальгетиков боли в животе уменьшились, однако с 20.12.19 г. появилась лихорадка до $39^0$С., сопровождаемая судорожным синдромом, прогрессировала слабость. Наблюдался участковым терапевтом, принимал антигриппин, регидрон, сорбенты, кишечные антисептики. С 25.12.19 г. отметил пожелтение кожи и склер. 26.12.19 г. осмотрен инфекционистом, исключившем инфекционный характер желтухи, направлен в многопрофильный стационар, где осмотрен дежурным терапевтом. При поступлении состояние расценено как средне-тяжелое, отмечена выраженная желтушность кожи и склер. Телосложение нормальное, вес 92 кг. Живот мягкий, несколько болезненный в эпигастрии, пальпируется нижний край печени, на 3 см выступающий из-под реберной дуги. Лабораторно: лейкоцитоз $14,2x10^9$/л, повышение уровня трансаминаз до 70 Е/л, билирубинемия до 202 мкмоль/л за счет прямой и непрямой фракций. Больной госпитализирован в отделение гастроэнтерологии с диагнозом «гепатит неуточненной этиологии». Назначены спазмолитики, антибиотики (ципрофлоксацин, ванкомицин; а с 30.12. – меропенем по 1,0), гепатопротекторы, инфузионная терапия, реологические препараты, глюкокортикостероиды. На фоне проводимого лечения у больного сохранялась гектическая лихорадка с потрясающими ознобами, прогрессировала слабость, желтуха. В лабораторных показателях нарастали воспалительные изменения, признаки печеночно-почечной недостаточности. Прокальцитонин определялся на уровне > 2 нг/мл, посевы крови оказывались стерильными. В связи с клинической картиной сепсиса, проводился активный поиск первичного очага: больной консультирован неврологом, урологом, оториноларингологом, стоматологом (стало известно, что накануне заболевания больной посещал стоматолога), выполнялось УЗИ сердца, ФГДС. При УЗИ брюшной полости от 27.12.19 г. выявлено увеличение печени и селезенки, расширение воротной вены до 13 мм с ее неполным прокрашиванием в режиме ЦДК, небольшое количество жидкости в малом тазу. Диагностирован частичный тромбоз воротной вены. 31.12.19 г. с целью поиска первичного гнойного очага выполнено КТ брюшной полости с внутривенным контрастированием. В правой ветви воротной вены с распространением на сегментарные ветви обнаружен протяженный дефект наполнения, а также – центральный дефект наполнения верхней брыжеечной вены (до 2/3 ее сечения) – рис. 1. Кроме того, в ретроцекальной области выявлен инфильтрат с нечеткими контурами, размерами 4x7x6 см с включениями газа – признаки периаппендикулярного абсцесса – рис. 2. Лишь после этого больной был повторно консультирован хирургом.

31.12.19 г. выставлены показания к операции. В связи с отсутствием четкой визуализации при УЗИ жидкостного компонента в ретроцекальном пространстве и его небольшими размерами по данным КТ, решено отказаться от попыток чрескожного дренирования. Принимая во внимание наличие клиники местного перитонита, отсутствие пальпируемого инфильтрата и определяемую по УЗИ и КТ свободную жидкость в брюшной полости, решено начать операцию лапароскопическим доступом. При лапароскопии обнаружен рыхлый инфильтрат в правой подвздошной ямке, при разделении которого вскрылся периаппендикулярный абсцесс, емкостью до 50 мл зловонного гноя. При бактериологическом исследовании гноя выделен полирезистентный штамм *E. coli*, чувствительный только к гентамицину, амикацину, меропенему и имипенему. В связи с невозможностью выделения червеобразного отростка, произведена конверсия на косой-переменный доступ по Мак-Бурнею. Выделен

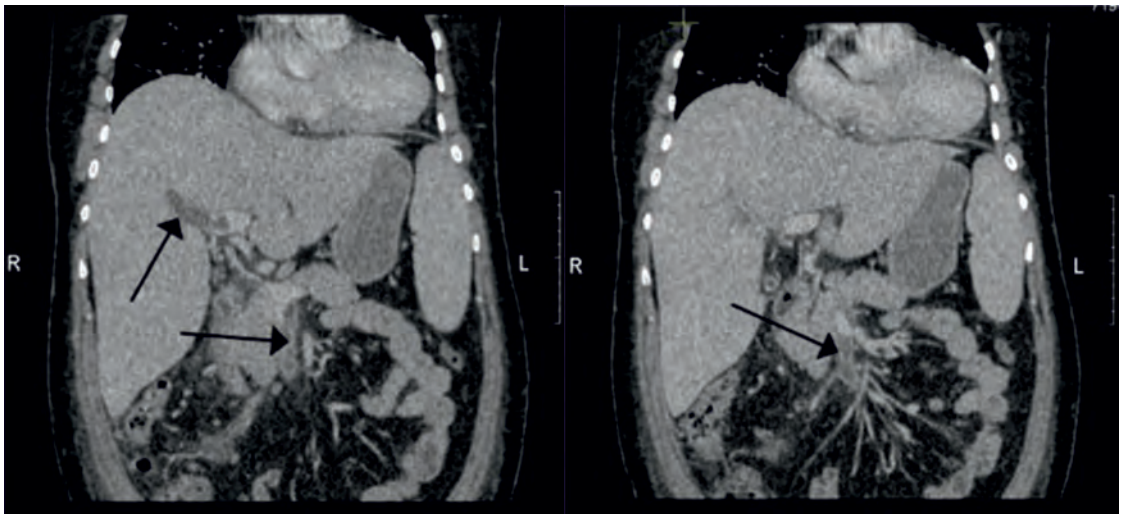



***РИС.1.***
*КТ брюшной полости в внутривенным контрастированием: отсутствие контрастирования правой ветви воротной вены и верхней брыжеечной вены (показано стрелками).*

***FIG.1.***
*Abdomen CT with parenteral contrast: there is no contrast the right branch of the portal vein and mesenteric superior vein (cursor).*

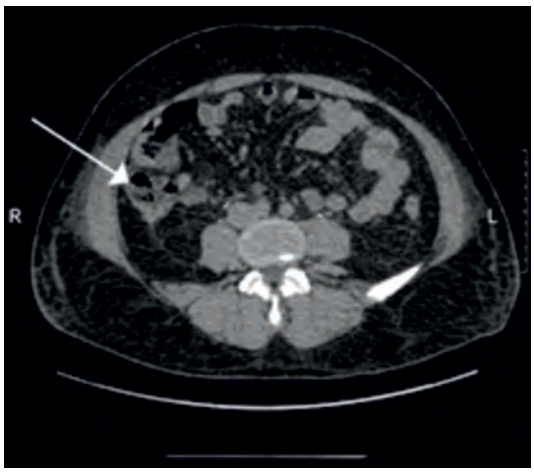



***РИС.2.***
*КТ брюшной полости с внутривенным контрастированием: ретроцекальный абсцесс (стрелка).*

***FIG.2.***
*Abdomen CT with parenteral contrast: retrocecal abscess (cursor).*

и удален червеобразный отросток 10х1,5 см с некрозами и перфорацией, располагавшийся ретроцекально и ретроперитонеально. Произведена частичная некрэктомия. В связи с наличием неудалимых некрозов в забрюшинной клетчатке операция завершена тампонированием полости периаппендикулярного абсцесса. Гистологическое исследование червеобразного отростка: гангренозный аппендицит. В послеоперационном периоде продолжена терапия в условиях ОРИТ, назначены антикоагулянты (эноксипарин натрия 40 мг), продолжена антибиотикотерапия меропенемом. На пятые сутки переведен в хирургическое отделение, с 06.01.20 г. начата смена тампонов. На фоне проводимой антибиотикотерапии у больного сохранялась гектическая лихорадка, прогрессировала слабость, лабортаторно – нарастание воспалительных изменений, признаков печеночно-почечной недостаточности, анемии (до 70 г/л). В связи с явлениями сепсиса 14.01.20 г. больной вновь переведен в ОРИТ. При УЗИ брюшной полости в правой доле печени обнаружено образование 7х6 см, подозрительное на абсцесс. Для уточнения диагноза выполнена КТ печени с внутривенным контрастированием: при сохраняющихся признаках тромбоза правой ветви воротной вены в 5–6 сегментах обнаружено округлое образование пониженной плотности с неровными, четкими контурами размерами 7х5х8 см, аналогичное образование в 7 сегменте размерами 2,5х1,5х1,7 см (рис. 3).

15.01.20 г. больному выполнено чрескожное дренирование абсцесса печени под контролем ультразвукового сканирования в VIII межреберье по средне-подмышечной линии стилет-катетером 9F. Одномоментно эвакуировано 250 мл зловонного гноя серого цвета. При его бактериологическом исследовании, выделена *E. coli* с характеристиками, аналогичными штамму, высеваемому из полости периаппендикулярного абсцесса. Продолжена интенсивная терапия в условиях реанимации с проведением курса гемодиафильтрации, назначением антибиотиков резерва (Имипенем, Циластатин). На фоне лечения состояние больного стабилизировано, лихорадка снизилась до субфебрильных значений. Дебит гноя по дренажу в первую неделю – по 150 мл/сут, с постепенным уменьшением количества отделяемого. Под контролем фистулографии 04.02.20 г. положение катетера скорректировано, возобновилось отделение гноя в объеме до 40 мл/сут. Производилась санация полости абсцесса раствором диоксидина, по данным УЗИ в динамике отслеживалось сокращение его полости (рис. 4).

К 14.02.20 г. отделяемое по дренажу прекратилось. По данным УЗИ от 17.02.20 г. – полная реканализация воротной вены, размеры остаточной полости в правой

доле печени 2,8х1,7 см. Больной выписан на амбулаторное лечение на 49 сутки с момента поступления.

Госпитализирован повторно 28.02.20 г. с абсцессом области послеоперационного рубца, выполнено его вскрытие, эвакуировано до 70 мл зловонного серого гноя. При его микробиологическом исследовании выделена *E. coli* с характеристиками, аналогичными получаемым ранее. В течение 14 суток проходил лечение в отделении гнойной хирургии, рана в правой подвздошной области зажила вторичным натяжением. Дренаж из абсцесса печени удален 10.03.20 г.

24.03.20 г. выполнена контрольная КТ печени: воротная вена полностью реканализована, объемных, жидкостных образований в печени, остаточных полостей нет – рис. 5.

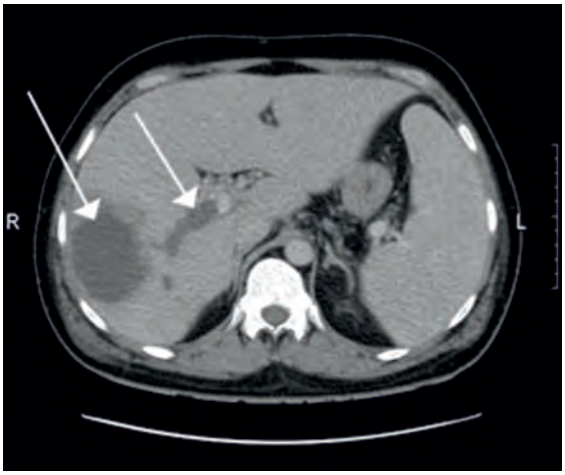



***РИС.3.***
*КТ печени с внутривенным контрастированием: тромбоз правой ветви воротной вены (короткая стрелка) и абсцесс правой доли печени (длинная стрелка).*

***FIG.3.***
*Liver CT with parenteral contrast: thrombosis of the right branch of the portal vein (short cursor), liver right lobe abscess (long cursor).*



***РИС.4.***
*УЗИ печени в динамике: остаточная полость абсцесса печени с дренажем (стрелка).*

***FIG.4.***
*Liver US after percutaneous drainage: residual cavity of the liver abscess with catheter (cursor).*

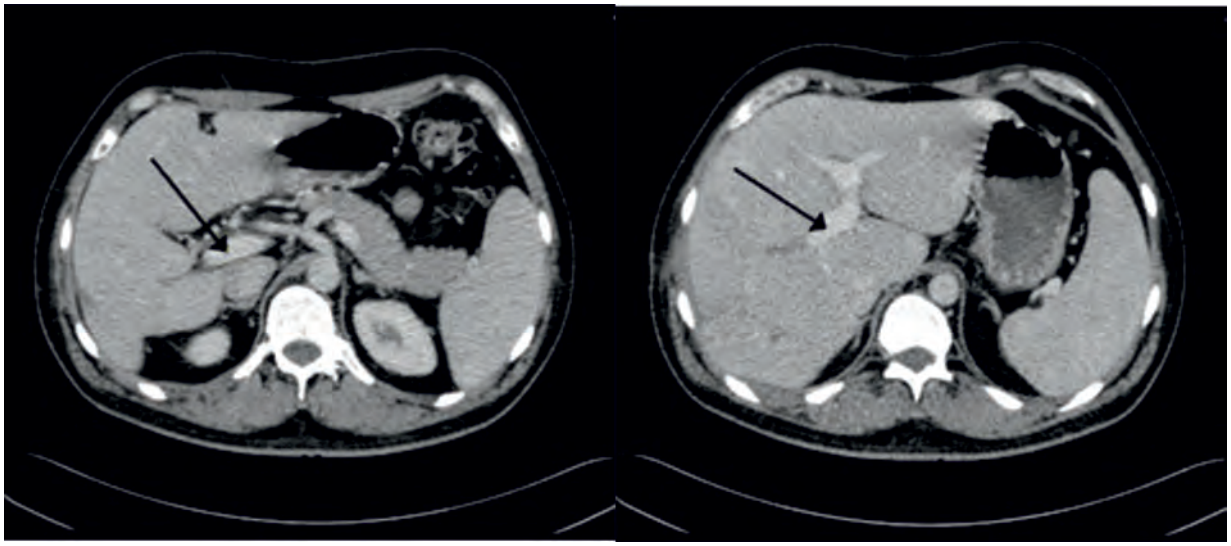


***РИС.5.***
*КТ с внутривенным контрастированием от 24.03.20 г.: ликвидация абсцесса печени и полная реканализация воротной вены (показано стрелками).*

***FIG.5.***
*Abdominal CT with parenteral contrast: there is no liver abscess, total recanalization of the portal vein (cursor).*

## ОБСУЖДЕНИЕ

Пилефлебит аппендикулярного генеза в настоящее время встречается крайне редко. В обзоре A.J. Choudhry (2016), обобщившем 95 наблюдений, только в 2 случаях он ассоциировался с острым аппендицитом [1]. Редкость патологии, а также отсутствие специфичных симптомов объясняют сложность ее диагностики [5]. Несмотря на то, что «коварство» аппендицита хорошо известно хирургам, частота диагностических ошибок по-прежнему является высокой, достигая 39,4% [6]. Осмотрев пациента на ранних сроках заболевания – в эпигастральную фазу, хирург не подумал о возможности острого аппендицита. Должная настороженность врача и наблюдение больного в динамике позволили бы избежать последующего драматичного развития событий. Даже в случае категорического отказа от госпитализации, следовало обратить внимание больного на возможность «смещения» болей из эпигастрия в правую подвздошную область и необходимость повторного осмотра хирургом. О возможности такого сценария следует помнить и врачам нехирургических специальностей. В представленном наблюдении до установления правильного диагноза пациент был осмотрен по меньшей мере девятью специалистами разного профиля. Довольствуясь справкой о первичном осмотре хирургом, каждый из специалистов лишь старался исключить «свое» заболевание. И даже в многопрофильном стационаре, имеющем в своей структуре хирургическую службу, пациент был показан хирургу только после результатов КТ (на 4 день госпитализации и на 11 день заболевания). По-видимому, «стертость» клиники, связанная с ретроцекальным, ретроперитонеальным расположением аппендикса, а также длительность заболевания не позволяли думать о возможности острой хирургической патологии у данного пациента. Основой диагноза в таких случаях являются современные методы медицинской визуализации. УЗИ в качестве метода скрининга позволяет оценить наличие портального кровотока, лоцировать гнойно-некротические очаги в печени и производить контроль при перкутанном доступе к ним. Определить точную локализацию тромбоза воротной вены и его распространенность, выявить первичный очаг абдоминальной инфекции, а также вторичные очаги гнойной деструкции в паренхиме печени позволяет КТ с внутривенным контрастированием. Эти исследования у септического больного должны быть проведены в максимально сжатые сроки.

Подходы к лечению пилефлебита по настоящий день четко не определены, а вопрос о роли оперативного метода остается одним из самых дисскутабельных. В подобных ситуациях подчас выполняются травматичные операции, предусматривающие «открытую» тромбэктомию из воротной вены и вскрытие абсцессов печени из лапаротомного доступа [7]. Учитывая тяжесть состояния таких пациентов, обусловленную сепсисом, более предпочтительным видится выполнение им малоинвазивных операций в комплексе с интенсивным консервативным лечением.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несвоевременная диагностика острого аппендицита чревата развитием тяжелых осложнений, среди которых наиболее грозным является пилефлебит. В представленном клиническом наблюдении данное осложнение явилось следствием ряда диагностических и тактических ошибок. Предупредить их развитие возможно при условии открытого обсуждения в профессиональных сообществах, на курсах повышения квалификации, а также при более широкой публикации подобных случаев в медицинской печати. Современные методы медицинской визуализации позволяют получить объективную и исчерпывающую информацию о распространенности тромбоза воротной вены, первоисточнике пилефлебита и его гнойно-деструктивных осложнениях. Своевременная инструментальная диагностика, малоинвазивные подходы к хирургии, интенсивная терапия с включением антибиотиков резерва, антикоагулянтов и методов экстракорпоральной детоксикации на сегодняшний день позволяют изменить представление о пилефлебите как о неизлечимом заболевании.

**Конфликт интересов**

Авторы сообщают об отсутствии конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Choudhry AJ, Baghdadi YMK, Amr MA, Alzghari MJ, Jekins DH, Zielinski MD. Pylephlebitis: a Review of 95 Cases. *J Gastrointest Surg.* 2016; 20 (3): 656–61. doi.org/10.1007/s11605-015-2875-3

2. Wong K, Weisman DS, Patrice K-A. Pylephlebitis: a rare complication of an intra-abdominal infection. *J Community Hosp Intern Med Perspect.* 2013; 3 (2): 20732. doi.org/10.3402/jchimp.v$^3$i$^2$.20732

3. Кригер А.Г., Федоров А.В., Воскресенский П.К., Сажин А.В. Аппендицит. Москва: *Медпрактика,* 2018

4. Затевахин И.И. (ред.) Неотложная абдоминальная хирургия: *методическое руководство для практикующего врача. Медицинское информационное агентство.* 2018: 488

5. Zia A, Sohal S, Costas C. Pylephlebitis: A Case of Inferior Mesenteric Vein Thrombophlebitis in a Patient with Acute Sigmoid Diverticulitis-A Case Report and Clinical Management Review. *Case Rep. Infect Dis.* 2019; 21: 1–4. doi.org/10.1155/2019/5341281

6. Филиппова К.В., Зайцев О.В. Неинвазивные методы диагностики острого аппендицита: современное состояние проблемы. *Хирургическая практика.* 2016; 4: 15–21.

7. Ипатенко В.Т., Келейников Б.В., Павелкин Г.А. Случай острого деструктивного аппендицита, осложненного пилефлебитом. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова.* 2009; 168 (1): 95

## REFERENCES

1. Choudhry AJ, Baghdadi YMK, Amr MA, Alzghari MJ, Jekins DH, Zielinski MD. Pylephlebitis: a Review of 95 Cases. *J Gastrointest Surg.* 2015;20 (3): 656–61. doi.org/10.1007/s11605-015-2875-3

2. Wong K, Weisman DS, Patrice K-A. Pylephlebitis: a rare complication of an intra-abdominal infection. *J Community Hosp Intern Med Perspect.* 2013; 3 (2): 20732. doi.org/10.3402/jchimp.v3i2.20732

3. Kriger AG, Fedorov AV, Voskresenskij PK, Sazhin AV. Appendicit. *Medpraktika*. 2018. (in Russ.)

4. Zatevahin II (ed.) Neotlozhnaja abdominal'naja hirurgija: metodicheskoe rukovodstvo dlja praktikujushhego vracha. *Med. inf. ag.* 2018: 488 (in Russ.)

5. Zia A, Sohal S, Costas C. Pylephlebitis: A Case of Inferior Mesenteric Vein Thrombophlebitis in a Patient with Acute Sigmoid Diverticulitis-A Case Report and Clinical Management Review. *Case Rep. Infect Dis.* 2019; 21: 1–4. doi.org/10.1155/2019/5341281

6. Filippova KV, Zajcev OV. Neinvazivnye metody diagnostiki ostrogo appendicita: sovremennoe sostoyanie problemy. *Hirurgicheskaya praktika.* 2016; 4: 15–21. (in Russ.)

7. Ipatenko VT, Kelejnikov BV, Pavelkin GA Sluchaj ostrogo destruktivnogo appendicita, oslozhnennogo pileflebitom. *Vestnik hirurgii im. I. I. Grekova.* 2009; 168 (1): 95. (in Russ.).

**Информация об авторах**

***Отдельнов Леонид Александрович*** – к. м. н., доцент кафедры госпитальной хирургии им. Б. А. Королёва; 603000, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского 1/10, e-mail: leonotdelnov@yandex.ru, тел.: 8 (904) 0623512. https://orcid.org/0000-0003-4446-2082

***Парунов Сергей Дмитриевич*** – студент лечебного факультета ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России; 603000, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского 1/10, e-mail: 9040623512@yandex. ru. https://orcid.org/0000-0002-3359-9406

***Миллер Михаил Михайлович*** – заведующий хирургическим отделением ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №13 автозаводского района», 603005, Нижний Новгород, ул. Патриотов, 51; e-mail: info@hosp13.nnov.ru. https://orcid.org/0000-0002-9545-6566

**Сведения об авторах**

***Leonid A. Otdel'nov*** – Cand. Sc. (Med), associate professor of Department of surgery named after B. A. Korolev of Privolzhsky Research Medical University; 603000, Minin and Pozharsky sq. 1/10, Nizhny Novgorod, Russia. Tel.: 89040623512. e-mail: leonotdelnov@yandex.ru. Tel.: +7 (904) 0623512. https://orcid.org/0000-0003-4446-2082

***Sergey D. Parunov*** – student of medical faculty of Privolzhsky Research Medical University; 603000, Minin and Pozharsky sq. 1/10, Nizhny Novgorod, Russia; e-mail: 9040623512@yandex.ru. https://orcid.org/0000-0002-3359-9406

***Mikhail M. Miller*** – head of surgery department of Hospital №13 of Nizhny Novgorod, 603005, Patriotov 51, Nizhny Novgorod, Russia; e-mail: info@hosp13.nnov.ru. https://orcid.org/0000-0002-9545-6566

# ЭКОНОМИКА И МЕНЕДЖМЕНТ В ЗДРАВООХРАНЕНИИ
# ECONOMICS AND MANAGEMENT IN HEALTHCARE

## О ФОРМИРОВАНИИ ОБЩЕСТВЕННО-ЧАСТНОЙ МОДЕЛИ ОРГАНИЗАЦИИ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ В РОССИИ

**Перхов В.И.**[1],
**Колесников С.И.** [2,3],
**Песенникова Е.В.** [4]

[1] ФГБУ «Центральный научноисследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России (127254, Москва, ул. Добролюбова, 11, Россия)
[2] ФГБОУ ВО МГУ им. М.В. Ломоносова, (119991, Москва, Ленинские горы, д. 1, Россия)
[3] ФГБНУ НЦ проблем здоровья семьи и репродукции человека, г. Иркутск (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, Россия)
[4] ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Минздрава России (Сеченовский Университет)
(119435, Москва, Большая Пироговская ул., 2, стр. 4, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
**Перхов Владимир Иванович,**
e-mail: perkhov@mednet.ru

### РЕЗЮМЕ

*Пандемия COVID-19, угрозы техногенного и антропогенного характера, вывели на передний план нерыночные аспекты общей, корпоративной отраслевой культуры и стратегии в медицине и здравоохранении. Поэтому во многих странах, несмотря на различия в соотношениях государственной и частной собственности в инфраструктуре здравоохранения, государственным приоритетом является обеспечение их сотрудничества в рамках национальной системы здравоохранения, способной оперативно и слаженно работать в условиях крайне опасных эпидемий и угроз иных чрезвычайных ситуаций.*

***Цель** данной статьи – обсудить проблему формирования в системе здравоохранения России общественно-частной модели организации медицинской помощи.*

***Материалы и методы**. Использованы методы контент-анализа, экономико-статистического анализа, информационные и аналитические материалы российских и зарубежных информационных агентств, сводная по России форма государственного статистического наблюдения № 62 «Сведения о ресурсном обеспечении и об оказании медицинской помощи населению» (сдают юридические лица – медицинские организации, осуществляющие деятельность в сфере ОМС), статистические сборники Росстата, аналитические материалы и статистические данные ВОЗ (Европейский портал информации здравоохранения ВОЗ: https://gateway.euro.who.int/en/hfa-explorer/), статистические данные и метаданные по странам Организации экономического сотрудничества и развития (ОЭСР, https://stats. oecd. org/), материалы монографических исследований и периодической печати, в том числе в сети Интернет.*

***Результаты.** Родоначальником Программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в России является система ОМС. Объем текста этой Программы увеличился к настоящему времени в 130 раз в сравнении с первоначальной редакцией 1998 года. При этом все еще отсутствует четкое нормативное разграничения оснований, объемов и условий оказания бесплатной и платной медицинской помощи, в результате важнейшее право человека на бесплатную медицинскую помощь остается не полностью реализованным. Число негосударственных медицинских организаций, оказывающих населению медицинскую помощь бесплатно по полису обязательного медицинского страхования, т. е. финансируемых из государственных источников, увеличилось в России за период с 2011 по 2019 гг. в четыре раза – с 648 до 2423 организаций соответственно.*

*Это свидетельствует о формировании в России новой, «объединенной» модели здравоохранения в режиме общественно-частного партнерства по решению социальных задач, хотя в Конституции Российской Федерации бесплатное оказание гражданам медицинской помощи в частных медицинских организациях не предусмотрено. Такая интеграция позволяет задействовать производственные мощности частных медицинских структур в чрезвычайных ситуациях, а также согласуется с одной из задач ведомственной целевой программы «Развитие фундаментальной, трансляционной и персонализированной медицины».*

***Выводы.*** *В современной России идет формирование объединенной, общественно-частной (гибридной) модели здравоохранения, что требует разработки новых, партнёрских отношений и принципов управления в сфере организации медицинской помощи. Государственная политика в сфере финансирования здравоохранения должна быть направлена не только на конкретизацию государственных гарантий медицинской помощи, но и на сокращение разрыва в социально-экономическом неравенстве, а системы социальной защиты должны быть ориентированы, прежде всего, на людей, которые наиболее сильно нуждаются в медицинской помощи. Для защиты населения от чрезмерных («катастрофических») платежей за медицинскую помощь, целесообразно ввести в законодательство о здравоохранении понятие социальных стандартов – ряда общих правил, норм и нормативов, посредством которых государством гарантируются обеспечение конституционных прав граждан на бесплатное получение медицинской помощи.*

***Ключевые слова:*** *Программа государственных гарантий бесплатного оказания медицинской помощи, государственно-частное партнерство в здравоохранении, платные медицинские услуги.*

**Для цитирования:** Перхов В. И., Колесников С. И. Песенникова Е. В. О формировании общественно-частной модели организации медицинской помощи в России. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6 (3): 216–226. doi: 10.29413/ABS. 2021–6.3.22

Статья поступила: 18.06.2021
Статья принята: 21.06.2021
Статья опубликована: 13.08.2021

# FORMATION OF PUBLIC -PRIVATE MODEL IN RUSSIA HEALTH CARE ORGANIZATION

**Perkhov V.I.** [1],
**Kolesnikov S.I.** [2,3],
**Pesennikovad E.V.** [4]

[1] Federal Research Institute for Health Organization and Informatics of Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow
(st. Dobrolyubova, 11, 127254, Moscow, Russian Federation)
[2] Lomonosov Moscow state University, Moscow, Russia
(Leninskie Gory, 119991, Moscow, GSP-1, Russian Federation)
[3] Scientific Center for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russia
(Timiryazev str., 16, 664003, Irkutsk, Russian Federation)
[4] the First Moscow state medical university of I.M. Sechenov, Russian Ministry of Health
(Sechenovsky University), Moscow
(Bolshaya Pirogovskaya st., 2, building 4, 119435, Moscow, Russian Federation)

## ABSTRACT

*The pandemic of COVID-19, the threat of technogenic and anthropogenic character, brought to the foreground non-market aspects of the general, corporate branch culture and strategy in medicine and health care. Therefore, in many countries, despite differences in state and private property ratios in health infrastructure, the state priority is ensuring cooperation within the national health care system which capable quickly and well-coordinated work in the extremely dangerous epidemics conditions and other emergency situations.*
*The purpose of this article is discussing a problem of public and private models of medical care organization in Russian health care system.*
***Materials and methods**. Content analysis methods, economical and statistical analysis, information and analytical materials of the Russian and foreign news agencies, a summary across Russia of Rosstat form No. 62 of the state statistical observation «Data on resource providing and on delivery of health care to the population» (legal entities - the medical organizations which are carrying out activity in the sphere of compulsory health insurance), analytical materials and statistical data of World Health Organization (The European portal of information of health care of WHO: https://gateway.euro.who.int/en/hfa-explorer/), statistical data and metadata on the countries of the Organization for Economic Cooperation and Development (OECD, https://stats.oecd.org/), the materials of monographic researches and periodicals including placed on the Internet were used in this article.*
***Results**: the system of compulsory health insurance is an ancestor of the program of the state guarantees of free medical care of in Russian citizens.*
*The length of the text of this Program so far was increased in 130 times in comparison with initial edition of 1998. At the same time, there is still no clear delineation for the bases, volumes and conditions differentiation of free and paid medical care rendering. As a result, the major human right to free medical care remains not completely realized. The numbers of the non-state medical organizations to provide free of charge medical care to the population according to the policy of obligatory medical insurance (i.e. financed from the state sources) in the period of 2011 to 2019 – from 648 to 2423 organizations respectively were increased in*

Corresponding author:
**Vladimir I. Perkhov,**
e-mail: lperkhov@mednet.ru

*Russia four times. This demonstrates the creation of the new, «integrated» model of health care in Russia in the mode of public and private partnership for deciding of social tasks. Although, free medical care for citizens in the private medical organizations is not mentioned in the Constitution of Russian Federation (Main Law). In emergency situations such integration allows private medical structures to involve capacities and also be coordinated with one of the tasks of the Ministry of health target program «Development of the Fundamental, Transmitting and Personalized Medicine».*

***Conclusions.*** *There is a formation of the integrated, public and private (hybrid) model of health care in modern Russia that needs developing of a new partnership and principles of management in the sphere of medical care organization. State policy in the health care financing sphere should be directed not only to the state guarantees of medical care specification, but also to a gap in social and economic inequality reduction. The social protection systems should be focused, first of all, on people who are most in great need of medical care. For the protecting population from catastrophic payments for medical care, it is necessary to bring the concept of the social standards - a number of the general rules, norms and standards which must guarantee the state ensuring constitutional rights of citizens to free medical care in the health care legislation.*

***Key words:*** *The program of the state guarantees of free delivery of health care, public-private partnership in health care, paid medical services.*

**For citation:** Perkhov V.I., Kolesnikov S.I., Pesennikova E.V. Formation of public-private model in Russia health care organization. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(3): 216–226. doi: 10.29413/ABS.2021-6.3.22

Received: 18.06.2021
Accepted: 21.06.2021
Published: 13.08.2021

## ВВЕДЕНИЕ

Соблюдение прав граждан в сфере охраны здоровья и обеспечение связанных с этими правами государственных гарантий, является одним из основных принципов охраны здоровья (ст. 4. п. 1323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»). Государственная система здравоохранения является основным механизмом в рамках организации медико-демографической политики, сохранения и укрепления индивидуального и общественного здоровья граждан [1].

Пандемия COVID-19, угрозы техногенного и антропогенного характера, вывели на передний план нерыночные аспекты общей, корпоративной отраслевой культуры и стратегии в медицине и здравоохранении. Поэтому во многих странах, несмотря на различия в соотношениях государственной и частной собственности в инфраструктуре здравоохранения, государственным приоритетом является обеспечение их сотрудничества в рамках национальной системы здравоохранения, способной оперативно и слаженно работать в условиях крайне опасных эпидемий и угроз иных чрезвычайных ситуаций.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обсудить проблему формирования в системе здравоохранения России общественно-частной модели организации медицинской помощи.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Использованы методы контент-анализа, экономико-статистического анализа, информационные и аналитические материалы российских и зарубежных информационных агентств, сводная по России форма государственного статистического наблюдения № 62 «Сведения о ресурсном обеспечении и об оказании медицинской помощи населению» (сдают юридические лица – медицинские организации, осуществляющие деятельность в сфере ОМС), статистические сборники Росстата, аналитические материалы и статистические данные ВОЗ (Европейский портал информации здравоохранения ВОЗ: https://gateway.euro.who.int/en/hfa-explorer/), статистические данные и метаданные по странам Организации экономического сотрудничества и развития (ОЭСР, https://stats. oecd.org/), материалы монографических исследований и периодической печати, в том числе в сети Интернет.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В Советском Союзе граждане пользовались универсальным доступом к полностью бесплатному медицинскому обслуживанию с акцентом на профилактику по месту работы в медико-санитарных частях, либо в поликлиниках и больницах территории, где они проживали. Частных медицинских организаций не существовало. Система делала огромный акцент на контроле эпидемий и инфекционных болезней, а также на специализированной больничной помощи. Но, в результате пренебрежения профилактикой и лечением неинфекционных болезней советская медицинская инфраструктура оказалась плохо подготовленной к эпидемиологическим изменениями последних десятилетий, характеризующихся ростом распространённости хронических болезней. Несмотря на удвоение количества больничных коек и врачей на душу населения между 1950 и 1980 годами, качество и доступность медицинской помощи стали снижаться [2].

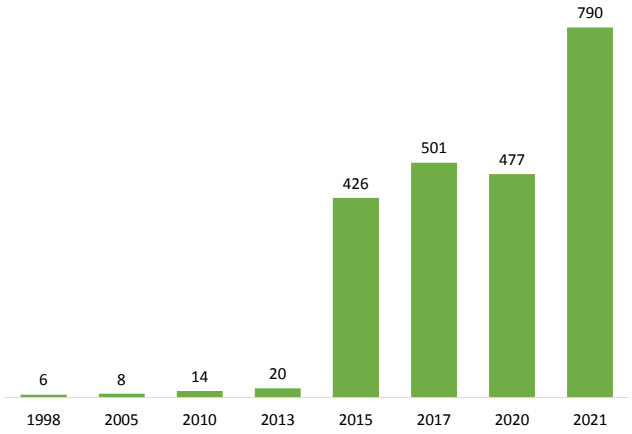



***РИС. 1.***
*Динамика объема текста Программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи по числу страниц, 1998–2021*

***FIG 1.***
*Dynamics of volume of the text of the Program of the state guarantees of free rendering medical care to citizens for number of pages, 1998–2021*

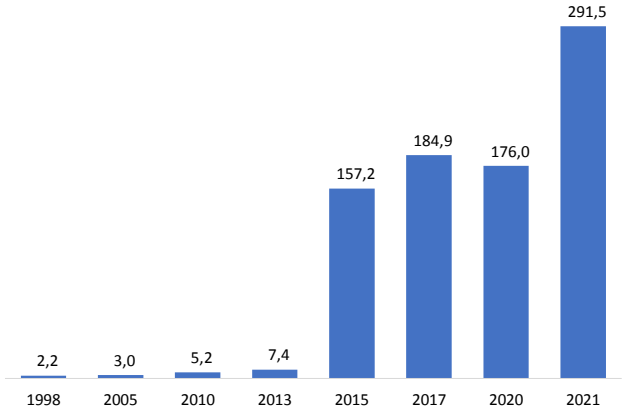



***РИС. 2.***
*Динамика объема текста Программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи по числу слов, 1998–2021*

***FIG 2.***
*Dynamics of volume of the text of the Program of the state guarantees of free rendering medical care to citizens by number of words, 1998–2021*

Экономическая нестабильность и растущие дефициты государственного бюджета 1980-х привели к серьезной нехватке денежных средств на оплату лекарств, медицинского оборудования, выплату заработной платы медицинском персоналу, а также на содержание инфраструктуры системы здравоохранения. Значительно увеличились сроки ожидания хирургических вмешательств и других медицинских процедур, началось массовое бегство квалифицированных медицинских работников в более стабильные и прибыльные профессии [3]

В последние годы существования СССР стало очевидно, что надо что-то делать, чтобы спасти здравоохранение. Правительство РСФСР ответило на этот вызов в 1991 законодательством, создающим систему универсального обязательного медицинского страхования. Основная цель этой системы заключалась в том, чтобы увеличить объем финансирования здравоохранения за счет страховых взносов, начисляемых на выплаты работающим людям. Также появилась первая Программа государственных гарантий медицинской помощи, которая была связана с системой обязательного медицинского страхования и имела название «Базовая программа ОМС».

Для администрирования страховых взносов были созданы новые структуры – самостоятельные государственные некоммерческие финансово-кредитные учреждениям (Фонды ОМС), которые не должны были конкурировать с политической точки зрения с другими бюджетными приоритетами [4]. Существовала также надежда на то, что Федеральный фонд ОМС выровняет финансовое положение регионов, а страховой механизм, через соревнование между страховщиками и между медицинскими учреждениями, поощрит основанную на рынке эффективность и качество медицинских услуг.

Первая Программа государственных гарантий медицинской помощи появилась в России в 1992 году, в период системной дезинтеграции в народном хозяйстве, социальной структуре, общественной и политической сфере страны [5]. Эта Программа была сформирована с единственной целью – обеспечение конституционных прав граждан Российской Федерации на получение бесплатной медицинской помощи в государственных и муниципальных учреждениях здравоохранения.

Так как Российская Федерация была государством-продолжателем и правопреемником РСФСР, указанная программа была основана на нормах закона РСФСР «О медицинском страховании граждан в РСФСР», утвержденного соответствующим постановлением Правительства России во исполнение Постановления Верховного Совета РСФСР от 28 июня 1991 г. № 1500–1 «О порядке введения в действие Закона РСФСР «О медицинском страховании граждан в РСФСР» [6]. Программа государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, как документ, впервые появилась в 1998 году [7]. Эта программа состояла из 6 разделов и из 6 страниц текста (2,2 тыс. слов). За истекшие более чем двадцать лет объем рассматриваемого документа многократно увеличился.

Программа государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2021 год и на плановый период 2022 и 2022 годов, утвержденная постановлением Правительства Российской Федерации от 28 декабря 2020 г. № 2299, состоит из 9 разделов и занимает 790 страниц текста (почти 300 тыс. слов) – рис. 1, 2.

Основная причина столь значительного увеличения объема Программы – это включение в её состав вопросов, которые регулировались ранее приказами и методическими рекомендациями Минздрава России и Федерального фонда ОМС [8,9]. Но вопросы конкретизации обязательства государства по обеспечению населения медицинской помощью на полностью безвозмездной основе остались не решенными.

По данным Организации экономического сотрудничества и развития, среди стран, близких к России по размеру расходов на здравоохранение в долларах с учетом паритета покупательской способностью на душу населения (в 2016 году – Мексика – 567,5, Россия – 800,1, Турция – 885,4, Латвия – 901,5, Чили – 1086,7, Греция – 348,8, Польша – 1358,0), только Мексика и Латвия опережают Россию по размеру доли (удельного веса) частных расходов (включая ДМС) от общих расходов на здравоохранение (рис. 3).

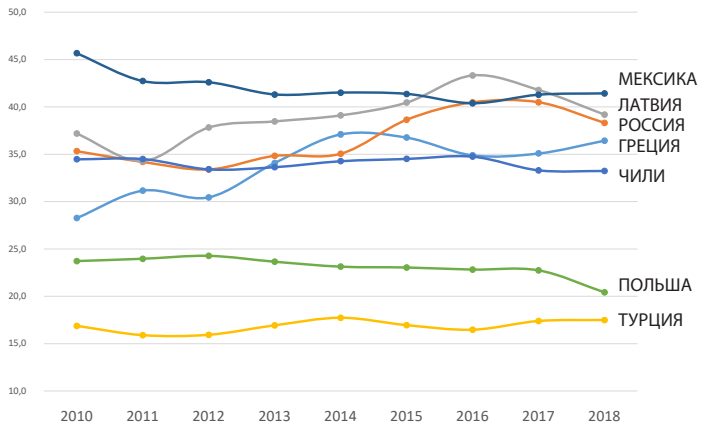



***РИС. 3.***

*Доля частных расходов (включая добровольное медицинское страхование) от общих расходов на здравоохранение, %*

***FIG 3.***

*Share of private expenses (including voluntary health insurance) from the total costs of health care, %*

*ППС - паритет покупательной способности (англ. purchasing power parity) – соотношение денежных единиц разных стран, устанавливаемое по их покупательной способности

**ТАБЛИЦА 1**

**ФАКТИЧЕСКИЕ ОБЪЁМЫ ФИНАНСИРОВАНИЯ ИЗ НЕГОСУДАРСТВЕННЫХ ИСТОЧНИКОВ ВИДОВ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ В МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЯХ, ОСУЩЕСТВЛЯЮЩИХ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ В СФЕРЕ ОМС, 2011–2019 ГГ., МЛРД. РУБЛЕЙ.**

**TABLE 1**

**THE ACTUAL AMOUNTS OF FINANCING FROM NON-STATE SOURCES OF TYPES OF MEDICAL CARE IN THE MEDICAL ORGANIZATIONS WHICH ARE CARRYING OUT ACTIVITY IN THE SPHERE OF COMPULSORY HEALTH INSURANCE, 2011–2019, ONE BILLION RUBLES.**

| Вид медицинской помощи | 2011 | 2013 | 2015 | 2017 | 2018 | 2019 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Медицинская помощь в амбулаторных условиях | 54,7 | 72,1 | 83,2 | 106,8 | 117,5 | 128,8 |
| Медицинская помощь в круглосуточном стационаре | 19,3 | 23,6 | 27,9 | 36,4 | 39,4 | 41,5 |
| Прочие виды медицинской помощи | 11,6 | 14,8 | 27,8 | 47,9 | 51,5 | 52,7 |
| Дневной стационар | 0,5 | 0,7 | 1,3 | 2,8 | 3,9 | 4,0 |
| Скорая медицинская помощь | x | x | 0,0 | 0,1 | 0,2 | 0,3 |
| Паллиативная медицинская помощь | x | x | 0,3 | 0,4 | 0,3 | 0,3 |
| Медицинская реабилитация | x | x | 0,8 | 1,0 | 1,1 | 1,1 |
| Общий итог | 86,1 | 111,3 | 141,3 | 195,5 | 214,0 | 228,8 |

Источник информации: годовая (за соответствующий год) форма федерального статистического наблюдения № 62 «Сведения о ресурсном обеспечении и об оказании медицинской помощи населению»

За период с 2010 по 2017 года годовой темп роста размера доли частных расходов на здравоохранение в России составил 8%, выше только у Греции (29%). Одновременно с этим в Чили, Польше и Мексике размер доли частных расходов на здравоохранение за рассматриваемый период снизился на 4–9%.

По данным Росстата, доля медицинских услуг в структуре платных услуг, оказываемых населению, увеличилась с 5,1% в 2010 году до 7,0% в 2018 году, и составила 4615 рублей на душу населения [10].

Увеличивается объем платных медицинских услуг, оказываемых населению в медицинских организациях, осуществляющих деятельность в сфере ОМС (таблица 1)

Объём финансовых поступлений от оказания медицинской помощи за плату в указанных медицинских организациях за период с 2011 по 2019 гг. увеличился в 2,7 раза – с 86,1 млрд. рублей в 2011 году до 228,8 млрд. рублей в 2019 году (без учета индекса-дефлятора), или в 2,7 раза. С учетом индекса-дефлятора рост данного показателя в среднем по всем видам медицинской помощи в период с 2011 по 2019 гг. составил 2,4 раза. Удельный вес объема платных медицинских услуг в медицинских организациях, участвующих в программах ОМС составлял в 2015 году 26,7% от общего объема оказываемых населению платных медицинских (228,8 из 528,4 млрд. рублей), а в 2018 году уже 31,6% (228,8 из 677,7 млрд. рублей).

Объем финансовых поступлений в медицинские организации, осуществляющих деятельность по ОМС, от оказания за плату медицинской помощи в амбулаторных условиях вырос с 54,7 млрд. рублей в 2011 году до 118,0 млрд. рублей в 2019 году, или в 2,2 раза, в условиях круглосуточного стационара – с 19,3 до 37,3 млрд. рублей, или в 1,9 раза, в условиях дневных стационаров – с 0,5 до 3,7 млрд. рублей или в 7,0 раз, прочие виды медицинских и иных услуг – с 11,6 до 50,6 млрд рублей или в 4,4 раза. При этом существенно увеличилось число частных медицинских организаций, осуществляющих деятельность в сфере ОМС, особенно поликлиник (таблица 2).

Число медицинских организаций скорой медицинской помощи государственной формы собственности, сократилось с 235 в 2011 году до 169 в 2019 году, или на треть. При этом число медицинских организаций скорой медицинской помощи негосударственной формы собственности, участвующих в реализации ПГГ, увеличилось с всего одной организации в 2012 году до 28 организаций в 2019 году. Число амбулаторно-поликлинических учреждений государственной формы собственности, сократилось с 2581 в 2011 году до 1419 в 2019 году, или в два раза. При этом число амбулаторно-поликлинических медицинских организаций негосударственной формы собственности, участвующих в реализации программ обязательного медицинского страхования, увеличилось с 485 организаций в 2012 году до 2160 организаций в 2019 году, или в 4,5 раза.

Таким образом, в России частный производитель медицинских услуг получает новый источник дохода, что еще всего 5–7 лет тому назад было исключено, а также становится частью общественной системы здравоохранения.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Выплаты за медицинские услуги из личных средств населения считаются несправедливым способом фи-

нансирования здравоохранения [11,12]. Этот способ как с точки зрения накопления капитала, так и защиты от финансовых рисков рассматривается как наихудший из возможных вариантов финансирования и подвергает людей большому количеству рисков [13]. Поэтому во всех странах, несмотря на различия в способах и объемах финансирования здравоохранения, государственным приоритетом является обеспечение населения универсальным и бесплатным доступом к медицинской помощи.

В Советском Союзе частная система здравоохранения отсутствовала, и граждане пользовались полностью бесплатным медицинским обслуживанием с акцентом на профилактику либо по месту работы, либо в поликлиниках и больницах территории, где они проживали. В современной России не только государственные, но и частные медицинские организации финансируются одновременно из общественных и частных источников, что в здравоохранении является одной из самых запутанных, горячо обсуждаемых, и вызывающих озабоченность населения проблем [14, 15, 16, 17, 18, 19].

Во многих странах, несмотря на различия в способах финансирования здравоохранения, стратегическим государственным приоритетом является обеспечение населения универсальным и бесплатным доступом к медицинской помощи. При этом большое значение придается гарантиям социальной защиты граждан от чрезмерных («катастрофических») расходов на медицинскую помощь, установлению социальных норм и стандартов, развитию здравоохранения как общего социального института, сотрудничеству между организациями разной формы собственности для достижения общих целей по производству здоровья [20, 21, 22].

В России ежегодно правительством Российской Федерации утверждается Программа государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи. Постановления правительства принимаются, как правило, на основе принципов и положений Конституции, законов и указов Президента, т. е. детализируют то, что сказано в этих нормативных актах.

Однако ни в Конституции, ни в Указах Президента, Программа государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи не упоминается. Даже в главе 10 базового закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», посвященной Программе государственных гарантий бесплатного оказания медицинской помощи, отсутствуют разъяснения о порядке утверждения и содержании этого документа. В результате неопределённости соответствующих правовых норм, данная Программа, несмотря на свою уже более чем двадцатилетнюю историю, до настоящего времени не содержит конкретизации обязательства государства по обеспечению населения медицинской помощью на полностью безвозмездной основе. За все время существования Программы, основными правовыми её установления-

**ТАБЛИЦА 2**

**ДИНАМИКА ЧИСЛА МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЙ РАЗЛИЧНЫХ ТИПОВ И ФОРМ СОБСТВЕННОСТИ, ОСУЩЕСТВЛЯЮЩИХ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ В СФЕРЕ ОМС**

**TABLE 2**

**DYNAMICS OF NUMBER OF THE MEDICAL ORGANIZATIONS OF VARIOUS TYPES AND FORMS OF OWNERSHIP WHICH ARE CARRYING OUT ACTIVITY IN THE SPHERE OF COMPULSORY HEALTH INSURANC**

| Форма собственности и тип медицинской организации | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Негосударственные, всего, в том числе:** | **648** | **940** | **1124** | **1267** | **1446** | **1796** | **2026** | **2275** | **2423** |
| Больницы | 163 | 162 | 173 | 155 | 166 | 176 | 195 | 232 | 235 |
| Медицинские организации скорой медицинской помощи | 0 | 1 | 10 | 22 | 21 | 24 | 29 | 29 | 28 |
| Поликлиники | 485 | 777 | 941 | 1090 | 1259 | 1596 | 1802 | 2014 | 2160 |
| **Государственные, всего, в том числе:** | **7364** | **6952** | **6443** | **5248** | **5117** | **4896** | **4731** | **4660** | **4477** |
| Больницы | 4548 | 4459 | 4247 | 3277 | 3244 | 3105 | 3023 | 2983 | 2896 |
| Медицинские организации скорой медицинской помощи | 235 | 224 | 216 | 215 | 202 | 187 | 171 | 165 | 162 |
| Поликлиники | 2581 | 2269 | 1980 | 1756 | 1671 | 1604 | 1537 | 1512 | 1419 |
| **Общий итог** | **8012** | **7892** | **7567** | **6515** | **6563** | **6692** | **6757** | **6935** | **6900** |

Источник информации: форма федерального государственного статистического наблюдения № 62 «Сведения о ресурсном обеспечении и об оказании медицинской помощи населению»

ми являются средние финансовые (нормативы финансовых затрат) и объемные (подушевые нормативы объема медицинской помощи), которые нельзя применить к случаю оказания медицинской помощи конкретному человеку.

Программа государственных гарантий бесплатного оказания медицинской помощи постепенно приобретает признаки нормативного акта отраслевого министерства. Из-за включения в неё большого массива сведений о «подвиде» медицинской помощи – а именно высокотехнологичной медицинской помощи, а также других разделов (критерии доступности и качества медицинской помощи, положение об установлении тарифов на оплату медицинской помощи, перечни клинико-статистических групп) объем текста Программы значительно увеличился в сравнении с редакцией 1998 года.

Статья 41 Конституции Российской Федерации гласит – «Каждый имеет право на охрану здоровья и медицинскую помощь. Медицинская помощь в государственных и муниципальных учреждениях здравоохранения оказывается гражданам бесплатно за счет средств соответствующего бюджета, страховых взносов, других поступлений» [23]. Таким образом, Конституция не предусматривает бесплатное оказание медицинской помощи в негосударственных медицинских организациях, но число таких организаций, оказывающих помощь по полису ОМС, увеличилось за период с 2011 по 2019 гг. почти в четыре раза.

Это свидетельствуют о формировании в России новой, «объединенной» модели системы здравоохранения в режиме общественно-частного партнерства по решению социальных задач. Это явление не укладывается в рамки отношений, основывающихся на нормах действующего законодательства о государственно-частном партнерстве, муниципально-частном партнерстве, о концессионных соглашениях, которые в основном регулируют вопросы использования, создания и реконструкции объектов недвижимости. Рассматриваемая общественно-частная интеграция касается сложных отношений, возникающих при предоставлении медицинской услуги и, безусловно, имеет риски – сужает возможности профилактики заболеваний и сдерживания затрат на медицинскую помощь, допускает перемещение части денег казны в частный сектор и другие. Поэтому, по нашему мнению, необходима серьезная методологическая поддержка расширения общественно-частных проектов в области здравоохранения в нашей стране по таким основным направлениям, как совершенствование законодательного обеспечения солидарности государства и бизнеса по решению задач в сфере здравоохранения, рационализация использования ресурсного потенциала здравоохранения, внедрение инновационных моделей квалифицированного управления, формирование интегрированных структур, которые способствуют экономическому росту медицинской промышленности, оптимизация национальных программы профилактики болезней и т. п.

Также стоит учитывать, что расширение государственно-деловых отношений в сфере здравоохранения, является одним из важных современных направлений государственной политики в социальной сфере [24]

## ВЫВОДЫ

В современной России идет формирование объединенной, общественно-частной (гибридной) модели здравоохранения, что требует разработки новых, партнёрских отношений и принципов управления в сфере организации медицинской помощи. Государственная политика в сфере финансирования здравоохранения должна быть направлена не только на конкретизацию государственных гарантий медицинской помощи, но и на сокращение разрыва в социально-экономическом неравенстве, а системы социальной защиты должны быть ориентированы, прежде всего, на людей, которые наиболее сильно нуждаются в медицинской помощи. Для защиты населения от чрезмерных («катастрофических») платежей за медицинскую помощь, целесообразно ввести в законодательство о здравоохранении понятие социальных стандартов – ряда общих правил, норм и нормативов, посредством которых государством гарантируются обеспечение конституционных прав граждан на бесплатное получение медицинской помощи.

**Финансирование**

Исследование не имело спонсорской поддержки

**Конфликт интересов**

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

## ЛИТЕРАТУРА

1. Molchanova EV. Comparative Assessment of Health Systems in Russia and Finland. The International Conference «Health and wellbeing in modern society» (ICHW 2020). – *Atlantis Press*. 2020; 253–258. doi.org/10.2991/ahsr.k.201001.051

2. Tompson W. Healthcare reform in Russia: problems and prospects. – 2007; doi.org/10.1787/327014317703

3. Twigg JL. Unfulfilled hopes: The struggle to reform Russian health care and its financing. *Russia's torn safety nets*. 2000; 43–64. doi: 10.1007/978-1-349-62712-7_3

4. Постановление Верховного Совета Российской Федерации от 24 февраля 1993 г. № 4543–1 «О порядке финансирования обязательного медицинского страхования граждан на 1993 год». СПС «Консультант плюс»

5. Перхов В. И., Янкевич Д. С. Программа государственных гарантий бесплатного оказания медицинской помощи: что изменилось за 20 лет? *MEDICAL ACADEMIC*. 2018; 18 (4): 31

6. Постановление Правительства Российской Федерации от 23 января 1992 г. № 41 «О мерах по выполнению Закона РСФСР «О медицинском страховании граждан в РСФСР». *СПС КонсультантПлюс*

7. Постановление Правительства Российской Федерации от 11 сентября 1998 г. № 1096 «Об утверждении Программы государственных гарантий оказания гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи». *СПС КонсультантПлюс*

8. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 10 декабря 2013 г. № 916н «О перечне видов высокотехнологичной медицинской помощи». *СПС КонсультантПлюс*

9. Министерство здравоохранения Российской Федерации от 21 ноября 2018 года № 11-7/10/2-7543, Федеральный фонд обязательного медицинского страхования, письмо от 21 ноября 2018 года N 14525/26-1/и «О методических рекомендациях по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования». *СПС КонсультантПлюс*

10. Платное обслуживание населения в России. 2019: Стат. сб./П37 *Росстат*. 2019; 110

11. WHO. The World health report 2000: health systems: improving performance. 2000

12. WHO. What are the equity, efficiency, cost containment and choice implications of private health-care funding in western Europe? Health Evidence Network (HEN) Report. 2004

13. Aboutorabi A. et al. Factors affecting the informal payments in public and teaching hospitals. *Medical journal of the Islamic Republic of Iran*. 2016; 30: 315

14. Кадыров Ф.Н. Платные услуги в здравоохранении. Москва: ИД Менеджер здравоохранения. – 2013

15. Мисюлин С.С. Платные медицинские услуги в государственных учреждениях в современной системе здравоохранения России. *Вестник Росздравнадзора.* 2009; 1: 24–29

16. Зражевская Т.Д., Косолапов А.В. Платные медицинские услуги в бюджетных медицинских организациях в системе гарантий конституционного права на охрану здоровья. *Медицинское право*. 2016; 6: 39–42

17. Emery H, Gerrits K. The demand for private health insurance in Alberta in the presence of a public alternative. – November, 2005;

18. Chernichovsky D. The public-private mix in the modern health care system-concepts, issues, and policy options revisited. *National Bureau of Economic Research*. 2000; w7881

19. Filc D, Davidovitch N. Rethinking the private – public mix in health care: analysis of health reforms in Israel during the last three decades. *Journal of health services research & policy*. 2016; 21 (4): 249–256. doi.org/10.1177/1355819616650470

20. Feenberg D, Skinner J. The risk and duration of catastrophic health care expenditures. *National Bureau of Economic Research*. 1992; w4147.

21. Li Y. et al. Factors affecting catastrophic health expenditure and impoverishment from medical expenses in China: policy implications of universal health insurance. *Bulletin of the World Health Organization*. 2012; 90 (9): 664–671. doi: 10.2471/BLT.12.102178

22. Ssewanyana S, Kasirye I. Estimating Catastrophic Health Expenditures from Household Surveys: Evidence from Living Standard Measurement Surveys (LSMS) – Integrated Surveys on Agriculture (ISA) from Sub-Saharan Africa. *Applied Health Economics and Health Policy*. 2020; 18 (6): 781–788. doi: 10.1007/s40258-020-00609-1

23. Конституция Российской Федерации (принята всенародным голосованием 12.12.1993 с изменениями, одобренными в ходе общероссийского голосования 01.07.2020). *СПС КонсультантПлюс*

24. Совещание Президента с членами Правительства Российской Федерации по вопросам здравоохранения. Ново-Огарево. 21 января 2014 года. *Доступно на:* http://kremlin.ru/events/president/news/20090. [Дата доступа: 07.06.2021]

## REFERENCES

1. Molchanova EV. Comparative Assessment of Health Systems in Russia and Finland //The International Conference «Health and wellbeing in modern society» (ICHW 2020). *Atlantis Press*. 2020; 253–258. doi.org/10.2991/ahsr. k. 201001.051

2. Tompson W. Healthcare reform in Russia: problems and prospects. 2007. doi.org/10.1787/327014317703

3. Twigg JL. Unfulfilled hopes: The struggle to reform Russian health care and its financing. *Russia's torn safety nets*. 2000; 43–64. doi: 10.1007/978-1-349-62712-7_3

4. Postanovlenie Verhovnogo Soveta Rossijskoj Federacii ot 24 fevralya 1993 g. № 4543–1 «O poryadke finansirovaniya obyazatel'nogo medicinskogo strahovaniya grazhdan na 1993 god». *SPS «Konsul'tant plyus»* (In Russian)

5. Perhov VI, YAnkevich DS. Programma gosudarstvennyh garantij besplatnogo okazaniya medicinskoj pomoshchi: chto izmenilos' za 20 let? *MEDICAL ACADEMIC*. 2018; 18 (4): 31

6. Postanovlenie Pravitel'stva Rossijskoj Federacii ot 23 yanvarya 1992 g. № 41 «O merah po vypolneniyu Zakona RSFSR «O medicinskom strahovanii grazhdan v RSFSR». *SPS Konsul'tantPlyus* (In Russian)

7. Postanovlenie Pravitel'stva Rossijskoj Federacii ot 11 sentyabrya 1998 g. № 1096 «Ob utverzhdenii Programmy gosudarstvennyh garantij okazaniya grazhdanam Rossijskoj Federacii besplatnoj medicinskoj pomoshchi». *SPS Konsul'tantPlyus* (In Russian)

8. Prikaz Ministerstva zdravoohraneniya RF ot 10 dekabrya 2013 g. № 916n «O perechne vidov vysokotekhnologichnoj medicinskoj pomoshchi». *SPS Konsul'tantPlyus* (In Russian)

9. Ministerstvo zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii ot 21 noyabrya 2018 goda № 11-7/10/2-7543, Federal'nyj fond obyazatel'nogo medicinskogo strahovaniya, pis'mo ot 21 noyabrya 2018 goda N 14525/26-1/i «O metodicheskih rekomendaciyah po sposobam oplaty medicinskoj pomoshchi za schet sredstv obyazatel'nogo medicinskogo strahovaniya». *SPS Konsul'tantPlyus* (In Russian)

10. Platnoe obsluzhivanie naseleniya v Rossii. 2019: Stat. sb./P37 R*osstat*. 2019; 110

11. WHO. The World health report 2000: health systems: improving performance. 2000

12. WHO. What are the equity, efficiency, cost containment and choice implications of private health-care funding in western Europe? Health Evidence Network (HEN) Report. 2004

13. Aboutorabi A. et al. Factors affecting the informal payments in public and teaching hospitals. *Medical journal of the Islamic Republic of Iran*. 2016; 30: 315

14. Kadyrov FN. Platnye uslugi v zdravoohranenii. *Menedzher zdravoohraneniya*. – 2013. (In Russian)

15. Misyulin SS. Platnye medicinskie uslugi v gosudarstvennyh uchrezhdeniyah v sovremennoj sisteme zdravoohraneniya Rossii. *Vestnik Roszdravnadzora.* 2009; 1: 24–29. (In Russian)

16. Zrazhevskaya TD, Kosolapov AV. Platnye medicinskie uslugi v byudzhetnyh medicinskih organizaciyah v sisteme garantij konstitucionnogo prava na ohranu zdorov'ya. *Medicinskoe pravo*. 2016; 6: 39–42. (In Russian)

17. Emery H, Gerrits K. The demand for private health insurance in Alberta in the presence of a public alternative. November, 2005; 1

18. Chernichovsky D. The public-private mix in the modern health care system-concepts, issues, and policy options revisited. *National Bureau of Economic Research*. 2000; w7881.

19. Filc D, Davidovitch N. Rethinking the private – public mix in health care: analysis of health reforms in Israel during the last three decades. *Journal of health services research & policy.* 2016; 21 (4): 249–256. doi.org/10.1177/1355819616650470

20. Feenberg D, Skinner J. The risk and duration of catastrophic health care expenditures. *National Bureau of Economic Research.* 1992; w4147

21. Li Y. et al. Factors affecting catastrophic health expenditure and impoverishment from medical expenses in China: policy implications of universal health insurance. *Bulletin of the World Health Organization.* 2012; 90 (9): 664–671. doi: 10.2471/BLT. 12.102178

22. Ssewanyana S, Kasirye I. Estimating Catastrophic Health Expenditures from Household Surveys: Evidence from Living Standard Measurement Surveys (LSMS) – Integrated Surveys on Agriculture (ISA) from Sub-Saharan Africa. *Applied Health Economics and Health Policy.* 2020; 18 (6): 781–788. doi: 10.1007/s40258-020-00609-1

23. Konstituciya Rossijskoj Federacii (prinyata vsenarodnym golosovaniem 12.12.1993 s izmeneniyami, odobrennymi v hode obshcherossijskogo golosovaniya 01.07.2020). *SPS Konsul'tantPlyus* (In Russian)

24. Soveshchanie Prezidenta s chlenami Pravitel'stva Rossijskoj Federacii po voprosam zdravoohraneniya. Novo-Ogarevo. 21 yanvarya 2014 goda. *Available at:* http://kremlin.ru/events/president/news/20090. [date of access: 07.06.21] (In Russian)

**Сведения об авторах**

***Перхов Владимир Иванович*** – доктор медицинских наук, доцент, главный научный сотрудник ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России, г. Москва, ул. Добролюбова, 11; e-mail: perkhov@mednet.ru, http://orcid.org/0000-0002-4134-3371

***Колесников Сергей Иванович*** – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки Российской Федерации, Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека; e-mail: sikolesnikov2012@gmail.com, http://orcid.org/0000-0003-2124-6328

***Песенникова Елена Васильевна*** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры организации и управления в сфере обращения лекарственных средств Факультета управления и экономики здравоохранения Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова, г. Москва Большая Пироговская улица, 2, стр. 2; e-mail: e. v. pesennikova@gmail.com. http://orcid.org/0000-0002-6023-7734

**Information about the authors**

***Vladimir I. Perkhov***– the doctor of medical sciences, the associate professor, the chief researcher, Federal Research Institute for Health Organization and Informatics of Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Dobrolyubov St., 11; e-mail: perkhov@mednet.ru. http://orcid.org/0000-0002-4134-3371

***Sergey I. Kolesnikov***– the doctor of medical sciences, professor, the academician of RAS, the honored worker of science of the Russian Federation, Federal State Public Scientific Institution Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, 664003 Irkutsk, Timiryazev str, 16; e-mail: sikolesnikov2012@gmail.com. http://orcid. org/0000-0003-2124-6328

***Elena V. Pesennikova***– the candidate of medical sciences, the associate professor of the organization and management in the sphere of circulation of medicines of Faculty of management and economy of health care of the First Moscow state medical university of I. M. Sechenov, Moscow Bolshaya Pirogovskaya Street, 2, building 2; e-mail: e.v.pesennikova@gmail.com. http://orcid.org/0000-0002-6023-7734

# ЭПИДЕМИОЛОГИЯ
# EPIDEMIOLOGY

## СТРУКТУРА ПОПУЛЯЦИОННОГО ИММУНИТЕТА К SARS-COV-2 НАСЕЛЕНИЯ КРАСНОЯРСКОГО КРАЯ В ЭПИДЕМИЮ COVID-19

**Попова А.Ю.** [1],
**Ежлова Е.Б.** [1],
**Мельникова А.А.** [1],
**Смирнов В.С.** [4],
**Лялина Л.В.** [4],
**Горяев Д.В.** [2],
**Ходов Д.А.** [3],
**ЧепижкоТ.Г.** [3],
**Русин М.В.** [2],
**Кузнецова Н.Н.** [3],
**Безручко Е.Ю.** [3],
**Кочергина А.С.** [3],
**Каримов В.Р.** [3],
**Шарова А.А.** [4],
**Ветров В.В.** [4],
**Тотолян А.А.** [4]

[1] Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Москва, Россия (127994, г. Москва, Вадковский переулок, дом 18, строение 5 и 7, Россия).
[2] Управление Роспотребнадзора по Красноярскому краю, Красноярск, Россия (660049, Красноярский край, Красноярск, ул. Каратанова, 21, Россия).
[3] ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Красноярском крае», Красноярск, Россия (660100, Красноярский край, Красноярск, ул. Академика Киренского, 71, Россия).
[4] Федеральное бюджетное учреждение науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Санкт-Петербург, Россия (197101, г. Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14, Россия).

Автор, ответственный за переписку:
**Смирнов Вячеслав Сергеевич,**
e-mail: vssmi@mail.ru

Статья поступила: 13.05.2021
Статья принята: 30.06.2021
Статья опубликована: 13.08.2021

## РЕЗЮМЕ

***Цель.*** *Определение популяционного гуморального иммунитета SARS-CoV-2 населения Красноярского края в период эпидемии COVID-19.*

***Материалы и методы.*** *Исследование выполнено в рамках проекта по оценке популяционного иммунитета к SARS-CoV-2 населения Российской Федерации по единой методике, разработанной Роспотребнадзором, при участии НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, с учетом рекомендаций ВОЗ. В работе участвовало 2907 волонтёров, отобранных методом анкетирования online и рандомизации по возрастному и территориальному признакам. Все волонтёры были распределены на 7 возрастных групп: 1–17, 18–29, 30–39, 40–49, 50–59, 60–69, 70 и более (70+) лет, включавших 246–449 человек. Тестирование популяционного иммунитета проводили в период формирования групп (1-этап), а затем ещё дважды с интервалом 6–8 недель. Из проб венозной крови, полученных от волонтёров, получали сыворотку, в которой иммуноферментным методом определяли антитела к нуклеокапсиду SARS-CoV-2. Результаты анализировали методами непараметрической статистики: медиану, межквартильный интервал, коэффициент ранговой корреляции рассчитывали в статистическом пакете Excel. Доверительный интервал к показателям серопревалентности (95% ДИ) рассчитывали в статистическом пакете WinPepi (версия 11,65). Оценку статистической значимости различий проводили с уровнем вероятности $p \leq 0,05$.*

***Результаты.*** *Серопревалентность населения Красноярского края в течение 5-месячного периода серомониторинга выросла в 3,3 раза с 12,8% (95% ДИ 11,3–14,4) до 41,7% (95% ДИ 39,4–4,0), при этом группировка по возрастам не выявила каких-либо особенностей на всём протяжении исследования. Тренд к снижению заболеваемости сформировался на 6-й недели 2021 г. Серопревалентность реконвалесцентов после COVID-19 при первичном тестировании составила 61,5% (95% ДИ 40,6–79,8), среди лиц, контактировавших с больными COVID-19 или реконвалесцентами – 23,8 % (95% ДИ 13,9–36,2). Среди волонтёров выявлено 347 серопозитивных лиц, из которых у 324 наблюдалось бессимптомное течение.*

***Заключение.*** *Исследована структура популяционного гуморального иммунитета к SARS-CoV-2 населения Красноярского края. Установлено что повышение серопревалентности до 41,7% (95% ДИ 39,4–4,0) сопровождалась снижением заболеваемости.*

***Ключевые слова:*** *Коронавирусы, SARS-CoV-2, COVID-19, популяционный иммунитет, серопревалентность, заболеваемость, Красноярский край, население.*

**Для цитирования:** Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Мельникова А.А., Смирнов В.С., Лялина Л.В., Горяев Д.В., Ходов Д.А., Чепижко Т.Г., Русин М.В., Кузнецова Н.Н., Безручко Е.Ю., Кочергина А.С., Каримов В.Р., Шарова А.А., Ветров В.В., Тотолян А.А. Структура популяционного иммунитета к SARS-COV-2 населения Красноярского края в эпидемию COVID-19. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6 (3): 227–238. doi: 10.29413/ABS. 2021-6.3.23

# STRUCTURE OF HERD IMMUNITY TO SARS-COV-2 IN THE KRASNOYARSK REGION POPULATION IN THE COVID-19 EPIDEMIC

**Popova A.Yu.** [1],
**Ezhlova E.B.** [1],
**Melnikova A.A.** [1],
**Smirnov V.S.** [4],
**Lyalina L.V.** [4],
**Goryaev D.V.** [2],
**Khodov D.A.** [3],
**Chepizhko T.G.** [3],
**Rusin M.V.** [2],
**Kuznetsova N.N.** [3],
**Bezruchko E.Yu.** [3],
**Kochergina A.S.** [3],
**Karimov V.R.** [3],
**Sharova A.A.** [4],
**Vetrov V.V.** [4],
**Totolian A.A.** [4]

[1] Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Welfare, Moscow, Russia (Vadkovsky lane, house 18, buildings 5 and 7, 127994 Moscow, Russian Federation).
[2] Rospotrebnadzor Administration for the Krasnoyarsk Territory, Krasnoyarsk, Russia (Karatanova st., 21, 660049 Krasnoyarsk Territory, Krasnoyarsk, Russian Federation).
[3] Center for Hygiene and Epidemiology in the Krasnoyarsk Territory, Krasnoyarsk, Russia (Academician st. Kirensky, 71, 660100, Krasnoyarsk Territory, Krasnoyarsk, Russian Federation).
[4] St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russia (st. Mira, 14, 197101, St. Petersburg, Russian Federation).

Corresponding author:
**Vyacheslav S. Smirnov,**
e-mail: vssmi@mail.ru

Received: 13.05.2021
Accepted: 30.06.2021
Published: 13.08.2021

## ABSTRACT

***Purpose.*** *Determination of the SARS-CoV-2 population humoral immunity among the population of the Krasnoyarsk Territory during the COVID-19 epidemic.*
***Materials and methods.*** *The study was carried out as a part of project for assessing population immunity to SARS-CoV-2 among the population of Russian Federation using unified methodology developed by Rospotrebnadzor, with the participation of the Research Institute for Epidemiology and Microbiology named by Pasteur, and taking into account the recommendations of the WHO. The work involved 2907 volunteers, selected by the online survey and randomization by age and territory. All volunteers were divided into 7 age groups: 1–17, 18–29, 30–39, 40–49, 50–59, 60–69, 70 and older (70+), including a total 246–449 people. Population immunity testing was carried out during the formation of groups (1st stage), and then twice more, with the interval of 6–8 weeks. Serum was obtained from venous blood samples obtained from volunteers, in which antibodies to the SARS-CoV-2 nucleocapsid were determined by the enzyme immunoassay. The results were analyzed by methods of nonparametric statistics: median, interquartile range, rank correlation coefficient were calculated in the Excel statistical package. The confidence interval to seroprevalence indicators (95% CI) was calculated using the WinPepi statistical package (version 11.65). The statistical significance of the differences was assessed with a probability level of $p \leq 0.05$.*
***Results.*** *The seroprevalence of the population of the Krasnoyarsk Territory during the 5-month period of seromonitoring had increased 3.3 times from 12.8% (95% CI 11.3–14.4) to 41.7% (95% CI 39.4–4.0) , while the grouping by age had not revealed any peculiarities throughout the study. The trend towards a decrease in the incidence was formed on the 6th week of 2021. The seroprevalence of convalescents after COVID-19 during the initial testing was 61.5% (95% CI 40,6–79.8), among those who were in contact with patients with COVID-19 or convalescents – 23.8% (95% CI 13.9–36.2) . Among the volunteers, 347 seropositive persons were identified, 324 of which were observed asymptomatic course.*
***Conclusion.*** *The structure of the population humoral immunity to SARS-CoV-2 of he population of the Krasnoyarsk Territory has been investigated. It was found that an increase in seroprevalence to 41.7% (95% CI 39.4–4.0) was accompanied by a decrease in morbidity.*

***Key words:*** *Coronaviruses, SARS-CoV-2, COVID-19, population immunity, seroprevalence, morbidity, Krasnoyarsk Territory, population.*

**For citation:** Popova A.Yu., Ezhlova E.B., Melnikova A.A., Smirnov V.S., Lyalina L.V., Goryaev D.V., Khodov D.A., Chepizhko T.G., Rusin M.V., Kuznetsova N.N., Bezruchko E.Yu., Kochergina A.S., Karimov V.R., Sharova A.A., Vetrov V.V., Totolian A.A. Structure of herd immunity to SARS-COV-2 in the Krasnoyarsk region population in the COVID-19 epidemic. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6 (3): 228–238. doi: 10.29413/ABS.2021-6.3.23

## ВВЕДЕНИЕ

Наблюдавшаяся в течение всего 2020 года пандемия новой коронавирусной (CoV) инфекции (COVID-19) не только не снизила интенсивности эпидемического процесса во всем мире, но ближе к концу 2020 года был отмечен значительный рост темпов заболеваемости, послуживший основанием для прогноза начала новой волны пандемии. По данным на 05 декабря 2020 года в мире зарегистрировано 66.955.703 случаев заражения, из которых на долю России приходится 2375546 человек [1]. Рост уровня заболеваемости наблюдался до конца года и только в первые недели 2021 г. появились первые признаки некоторого снижения заболеваемости.

Первый больной COVID-19 в Красноярском крае был официально зафиксирован 17 марта (12 неделя 2020 года). Инфекцию обнаружили у местного жителя, вернувшегося из Австрии [2]. Дальнейшая ситуация характеризовалась умеренным ростом числа заражений в летний период, сменившимся некоторой стабилизацией во второй половине августа – сентябре, которая с начала октября перешла в экспоненциальный рост и продолжалась до 48-й недели 2020 г. С 49-й недели рост уровня заболеваемости прекратился и сменился нисходящим трендом (рис. 2).

Как показали дальнейшие эпидемиологические наблюдения, представленные на Российском портале [1], восходящий тренд, наблюдавшийся с 41-й по 48-ю недели, сменился на 49-й неделе 2020 года нисходящим.

Подобная динамика могла быть следствием формирования популяционного иммунитета, как результата накопления числа переболевших пациентов [3]. Известно, что в крови, перенесших COVID-19, выявляются специфические антитела (АТ) против большого числа вирусных антигенов (АГ). Большая часть этих АТ достигает максимальной концентрации примерно к концу первого месяца [4, 5]. Специфические АТ к SARS-CoV-2 играют важнейшую роль в формировании индивидуального иммунитета у реконвалесцентов и в значительной степени определяют уровень популяционной невосприимчивости к инфекции. Из этого следует, что серологические методы определения гуморального иммунитета представляют собой важный инструмент мониторинга инфекционного процесса, позволяющий получить важную информацию о состоянии гуморального иммунитета к возбудителю (серопревалентности) и оценить вероятный прогноз динамики заболевания [6]. Среди основных АГ SARS-CoV-2, используемых для оценки серопревалентности, чаще всего применяют поверхностный spike АГ (Sag) вируса и нуклеокапсидный (Nc) АГ, выполняющий функцию «чехла» для вирусной РНК [7]. Известно, что Sag в большей мере определяет протективные антитела (АТ), тогда как Nc, хотя и связан с иммунитетом, чаще используется как серологический маркер инфекции [8]. Уровень серопревалентности может служить индикатором распространения SARS-CoV-2 в популяции [9]. Существует обратная зависимость между популяционным иммунитетом и уровнем заболеваемости.

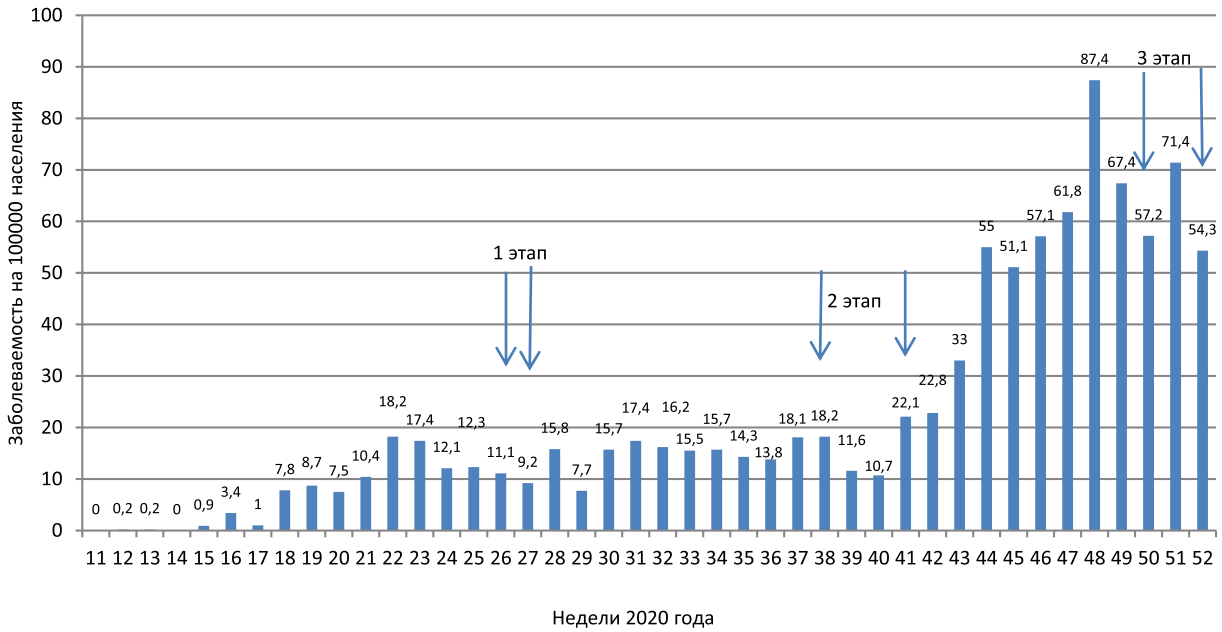



***РИС. 1.***

*Понедельная динамика заражений SARS-C0V-2 населения Красноярского края. Стрелками отмечены этапы обследования волонтёров на серопревалентность: 0 (1-й) этап: с 22.06. по 24.07; 2-й этап: с14.09 по 09.10; 3-й этап: с 10.12 по – 30.12.2020 г.*

***FIG. 1.***

*Weekly dynamics of SARS-C0V-2 infections in the population of the Krasnoyarsk Territory. Arrows mark the stages of seroprevalence examination of volunteers: 0 (1st) stage: from 22.06. Until 24.07; 2 stage: from 14.09 to 09.10; 3rd stage: from 10.12 to – 30.12. 2020.*

Чем выше доля серопревалентных лиц в популяции, тем ниже уровень заболеваемости, и если начальной фазе эпидемии эта связь не очевидна, то при достижении определенного уровня эти факторы могут послужить причиной спонтанного угасания вспышки. Вышеупомянутый уровень был назван «базовым репродуктивным числом ($R_0$) [10]. В эпидемиологическом смысле он обозначает максимальное число субъектов, которых может заразить один больной в полностью восприимчивой популяции [10, 11]. Считается, что $R_0$ при COVID-19 варьирует в пределах от 2 до 6 [10]. Используя формулу: $1–1/R_0$ и выразив долю в процентах, получим порог популяционного иммунитета, при котором прекращается распространение заболевания. Применительно к SARS-CoV-2 он составляет 60% и выше [8, 10]. Другие исследователи называют более высокое значение $R_0$ – 5, 7, что соответствует порогу коллективного иммунитета, равному 82.5%. [12]. К сожалению, пока мир не подошел к данному пороговому уровню. Среднемировой показатель популяционного иммунитета к SARS-CoV-2 варьирует в разных странах от 0.37% (95% ДИ 0.08–1.07) до 22.16% (95% ДИ 18.7–26.0) [9].

В Российской Федерации (РФ) исследования по определению популяционного иммунитета были развернуты в июне 2020 года. Средний уровень серопревалентности по территории РФ в августе 2020 года составил 18,0% (95% ДИ 10,4–24,2) , что минимум в 3 раза ниже порогового уровня популяционного иммунитета [10]. Начиная со 2-й половины сентября, в РФ наблюдался непрерывный рост числа COVID-19, квалифицированный как вторая волна инфекции, что не могло не отразиться на состоянии коллективного иммунитета населения РФ.

**Целью** проведенного исследования было определение серопревалентности к Nc SARS-CoV-2 населения Красноярского края в период эпидемии COVID-19.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования проводились в рамках проекта по оценке популяционного иммунитета к SARS-CoV-2 населения Российской Федерации по единой методике, разработанной Роспотребнадзором, при участии НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, с учетом рекомендаций ВОЗ [13]. Программа исследования была рассмотрена и одобрена локальным этическим комитетом Санкт-Петербургского НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера (протокол № 64 от 26 мая 2020 г.). Отбор добровольцев для исследования проводили методом анкетирования и рандомизации по возрастному и территориальному принципам с применением облачных технологий. Перед началом исследования все участники или их юридические представители были ознакомлены с целью, методикой исследования и подписали информированное согласие. Критерием исключения была активная инфекция COVID-19 в момент анкетирования.

Объем выборки определяли по формуле, согласно которой численность одной возрастной когорты составила 384 (246-449) человек [14].

**ТАБЛИЦА 1**

**ИСХОДНАЯ СЕРОПРЕВАЛЕНТНОСТЬ У ЖИТЕЛЕЙ КРАСНОЯРСКОГО КРАЯ РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП**

**TABLE 1**

**BASELINE SEROPREVALENCE AMONG RESIDENTS OF THE KRASNOYARSK TERRITORY OF DIFFERENT AGE GROUPS**

| Возрастная группа, лет | | Число обследованных, человек | Наличие IgG AT | | Серопревалентность % (95% ДИ) |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | Есть | Нет | |
| 1–17 | | 402 | 53 | 349 | 13,2 (10,0–16,9) |
| В том числе: | 1–6 | 122 | 16 | 106 | 13,1 (7,7–20,4) |
| | 7–13 | 187 | 26 | 161 | 13,9 (9,3–19,7) |
| | 14–17 | 93 | 11 | 82 | 11,8 (6,1–20,2) |
| 18–29 | | 409 | 62 | 347 | 15,2 (11,8–19,0) |
| 30–39 | | 440 | 43 | 397 | 9,8 (7,2–12,9) |
| 40–49 | | 441 | 49 | 392 | 11,1 (8,3–14,4) |
| 50–59 | | 449 | 51 | 398 | 11,4 (8,6–14,7) |
| 60–69 | | 420 | 56 | 364 | 13,3 (10,2–16,9) |
| 70 и более | | 246 | 33 | 213 | 13,4 (9,4–18,3) |
| ИТОГО: | | 2807 | 347 | 2460 | 12,4 (11,2–13,6) |

Первоначально было протестировано на содержание АТ к Nc SARS-CoV-22807 человек. Обследованная когорта волонтёров была распределена на 7 возрастных групп, включавших от 246-ти до 449-ти человек (табл. 1). В связи с особенностями формирования иммунной системы у детей, первая возрастная группа была дополнительно разделена на три возрастных подгруппы: 1–6 лет, 7–13 лет и 14–17 лет. Когорта волонтёров состояла из 2000 женщин и 807 мужчин; иными словами, женщины участвовали в обследовании в 2,5 раза активнее мужчин.

Доля переболевших COVID-19 с диагнозом, установленным в лечебно-профилактическом учреждении, составила 0,9% (26 человек), а доля волонтёров, имевших признаки ОРЗ (рис. 4) в день обследования – 1,1% (31 человек).

Исследования были организованы в 33 населенных пунктах или районах края, однако, в 20 районах края численность обследованных волонтёров оказалась ниже порога репрезентативности (не менее 30 случаев), вследствие чего, полученные результаты не позволяют судить о серопревалентности на этих территориях, хотя они, разумеется, учтены в совокупности результатов по краю в целом.

На 2-м этапе обследовали тех же волонтёров, что и в самом начале, однако число составило 1595 человека, поскольку 213 волонтёров не явились на исследование. На 3-м этапе обследовали только 1808 лиц, абсолютное большинство которых участвовало в первых двух этапах.

Отбор проб крови, необходимую пробоподготовку, исследование на содержание АТ к нуклеокапсиду (Nc) SARS-COV-2, а также статистическую обработку полученных результатов проводили по ранее описанным методикам [13, 15]. Специфические Nc-АТ определяли с помощью диагностического набора, производства ФБУН ГНЦПМиБ Роспотребнадзора (г. Оболенск) на иммуноферментном анализаторе *Thermo Scientific Multiscan FC*. Результаты учитывали качественным методом и считали положительными при превышении уровня *cutoff*.

Статистическая обработка проводилась методами непараметрической статистики: рассчитывали медиану, верхний (Q75) и нижний (Q25) квартили, значение коэффициента ранговой корреляции Спирмена с помощью статистического пакета Excel. Процент серопревалентности выражали в процентах. Расчет 95% доверительных интервалов серопревалентности проводили с помощью статистического пакета WinPepi (версия 11.65) и выражали в виде (95% ДИ). Там, где это было неприменимо, определяли ошибку доли [16]. Оценку статистической значимости различий проводили с уровнем вероятности $p \leq 0,05$.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

*1. ВОЗРАСТНОЕ И ТЕРРИТОРИАЛЬНОЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЕ СЕРОПРЕВАЛЕНТНОСТИ*

Исходный уровень серопозитивности к Nc SARS-CoV-2 среди жителей Красноярского края составил 12,4 (95% ДИ 11,2–13,6) %. Некоторое превышение среднего значения отмечено у волонтёров в группе 18–29 лет, а практически такое же снижение – в группе 30–39 лет, однако, эти отклонения не достигали уровня статистически значимых различий. В отличие от ряда других территорий [17], результаты анализа серопревалентности в детской группе практически не отличались от среднего значения по краю в целом.

Серопревалентность не имела гендерных различий и составила: у мужчин – 12,1 (95% ДИ 9,9–14,6) % у женщин – 12,5 (95% ДИ 11,0–13,9) %.

При распределении доли серопревалентных волонтёров по районам области было установлено (табл. 2), что среди населенных пунктов Красноярского края с репрезентативной выборкой (более 30 обследованных) максимальная доля серопозитивных выявлена в г. Дивногорске 23,9 (95% ДИ 12,6–38,8) %, минимальная – в Канске 2,4 (95% ДИ 0,3–8,4) %.

Учитывая, что различия в серопревалентности между Лесосибирском и Канском, сопровождались определенными отличиями в уровне заболеваемости, можно было ожидать существование некоторой связи между показателями и в других населенных пунктах края. К сожалению, это предположение не оправдалось. Коэффициент корреляции между показателями заболеваемости и серопревалентности составил всего 0.2834, что существенно ниже порогового значения. Стало понятно, что при той серопревалентности, какая сформировалась к лету 2020 года (табл. 1), не имело смысла ожидать какого-либо влияния популяционного иммунитета на заболеваемость.

**ТАБЛИЦА 2**

**УРОВЕНЬ СЕРОПРЕВАЛЕНТНОСТИ СРЕДИ ЖИТЕЛЕЙ РАЗНЫХ РАЙОНОВ КРАСНОЯРСКОГО КРАЯ**

**TABLE 2**

**LEVEL OF SEROPREVALENCE AMONG RESIDENTS OF DIFFERENT DISTRICTS OF THE KRASNOYARSK TERRITORY**

| Район Красноярского края* | Число обследованных, человек. | Наличие IgG АТ | | Серопревалентность, (95 % ДИ) % | Заболеваемость, 0/0000 |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Есть | Нет | | |
| Ачинск | 82 | 9 | 73 | 11 (5,1-19,8) | 50,0 |
| Дивногорск | 46 | 11 | 35 | 23,9 (12,6-38,8) | 61,6 |
| Енисейск | 37 | 1 | 36 | 2,7 (0,1-14,2) | 27,8 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Железногорск | 31 | 7 | 24 | 22,6 (9,6-41,1) | 14,0 |
| Заозерный | 62 | 10 | 52 | 16,1 (8,0-27,7) | 6,6 |
| Канск | 83 | 2 | 81 | 2,4 (0,3-8,4) | 19,1 |
| Кежемский | 32 | 2 | 30 | 6,3 (0,8-20,8) | 12,0 |
| Красноярск | 1920 | 245 | 1675 | 12,8 (11,3-14,3) | 45,3 |
| Лесосибирск | 84 | 18 | 66 | 21,4 (13,2-31,7) | 27,7 |
| Минусинск | 65 | 2 | 63 | 3,1 (0,4-10,7) | 22,7 |
| Назарово | 46 | 5 | 41 | 10,9 (3,6-23,6) | 32,2 |
| Норильск | 37 | 6 | 31 | 16,2 (6,2-32,0) | 45,9 |
| Сосновоборск | 47 | 4 | 43 | 8,5 (2,4-20,4) | 13,1 |
| Шарыпово | 96 | 8 | 88 | 8,3 (2,4-20,4) | 42,5 |

Примечание * - в таблицу не включены данные по населенным пунктам и районам, где количество обследованных волонтёром было меньше 30 человек (города: Боготол, Бородино Зеленогорск, Игарка; районы: Богучанский, Большемуртинский, Емельяновский, Ермаковский, Иланский, Каратузский, Краснотуранский, Нижнеингашский, Пировский, Саянский, Сухобузимский, Таймырский, Ужурский, Уярский, Шушенский.

Note * - the table does not include data on settlements and districts where the number of people surveyed by the volunteer was less than 30 people (cities: Bogotol, Borodino Zelenogorsk, Igarka; districts: Boguchansky, Bolshemurtinsky, Emelyanovsky, Ermakovsky, Ilansky, Karatuzsky, Krasnoturansky, Nizhneingashsky, Pirovsky, Sayansky, Sukhobuzimsky, Taimyrsky, Uzhursky, Uyarsky, Shushensky.

*2. РЕЗУЛЬТАТЫ 3-ЭТАПНОГО МОНИТОРИНГА СЕРОПОЗИТИВНОСТИ К SARS-COV-2 КРАСНОЯРСКОГО КРАЯ*

Поскольку в начальный период исследования серопревалентности к SARS-CoV-2 вакцины находились только в стадии разработки, представляло интерес оценить динамику формирования популяционного иммунитета в ответ на рост заболеваемости (рис. 1) С этой целью провели описанный выше трехэтапный серомониторинг (табл. 3).

Результаты серомониторинга показали, что на первом этапе уровень серопревалентности составил всего около 21% от порогового [10]. Ко 2-му этапу он вырос практически в 2 раза ($p<0,05$), а к 3-му ещё на 17,3% ($p<0.05$), и хотя он составил около 65% от принятого в литературе [10], этого оказалось достаточно для последующего снижения заболеваемости, зафиксированного на 49-й неделе (рис. 1), а с 7-й недели 2021 г., перешедшей в устойчивый тренд на снижение, продолжавшийся до 17-й недели (срок наблюдения (рис. 2)).

Полученные данные дают основание предполагать, что снижение заболеваемости может начинаться при меньшем, чем считается, значении $R_0$ в пределах 1,8–2,2, что согласно приведенной выше формуле соответствует серопревалентности от 45 до 55%. Насколько приведенный минимальный порог популяционного иммунитета соответствует реальной эпидемической обстановке покажут соответствующие исследования.

*3. УРОВЕНЬ СЕРОПОЗИТИВНОСТИ У ЛИЦ, ПЕРЕБОЛЕВШИХ ИЛИ ИМЕВШИХ КОНТАКТ С БОЛЬНЫМИ COVID-19*

Среди 26 человек, имевших в анамнезе официально подтвержденный диагноз COVID-19, доля серопревалентных составила 61,5 (95% ДИ 40,6–79,8) %, что в 5 раз превышает среднее значение по всей когорте волонтёров. Подобный результат представляется вполне адекватным и свидетельствует об активном гуморальном иммунитете у реконвалесцентов [18] Особенностью эпидемического процесса при COVID-19 является высокая контагиозность и соответственно риск контактной передачи [19], причем до 86% контактных лиц остаются нераспознанными и могут поддерживать дальнейшее распространение инфекции [20]. На основании результатов обследования лиц, имевших бытовые и/или производственные контакты с больными или реконвалесцентами COVID-19, доля серопревалентных составила 23,8% (95% ДИ 15,2–72,3), что в 1,9 раза больше, чем в среднем по всей когорте. Эти сведения можно трактовать как свидетельство явной роли больных, реконвалесцентов и контактных лиц в распространении COVID-19.

Среди волонтёров была выявлена еще одна группа – бессимптомные лица с позитивными результатами определения РНК вируса в полимеразной цепной реакции (ПЦР). В обследованной когорте таковых было 12 человек, среди них процент серопозитивных составил 41,7% (95% ДИ 15,2–72,3), что в 3,4 раза выше, чем в среднем по всей когорте. При анализе этих данных, возникает вопрос: следует ли считать этих лиц бессимптомными носителями и какова их роль в эпидемическом процессе? Поиск ответа на этот вопрос может быть предметом дальнейших исследований.

*4. ОЦЕНКА ДОЛИ БЕССИМПТОМНЫХ ФОРМ*

В рамках данной статьи бессимптомными считали серопозитивных лиц, у которых отсутствовали какие-либо клинические симптомы COVID-19. Всего в когорте насчитывался 671 волонтёр (табл. 4). Будучи распределены по возрастному признаку, они продемонстрировали близкие показатели, варьировавшие в пределах 92–98%. Из этого ряда несколько выбивается участники из возрастной группы 40–49 лет показав-

**ТАБЛИЦА 3**

**СОСТОЯНИЕ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА К NC SARS-COV-2 В ОСЕННЕ-ЗИМНИЙ ПЕРИОД 2020 ГОДА СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ КРАСНОДАРСКОГО КРАЯ**

**TABLE 3**

**THE STATE OF HUMORAL IMMUNITY TO NC SARS-COV-2 IN THE AUTUMN-WINTER PERIOD OF 2020 AMONG THE POPULATION OF THE KRASNODAR TERRITORY**

| Возрастная группа, лет | | 1-й этап | | 2-й этап | | 3-й этап | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Объем группы, человек | Серопозитивность, (95 % ДИ) % | Объем группы, человек | Серопозитивность, (95 % ДИ) % | Объем группы, человек | Серопозитивность, (95 % ДИ) % |
| 1-17 | | 230 | 16,1 (11,6-21,5) | 221 | 24,9 (19,3-31,1) | 232 | 44,4 (37,9-51,0)# |
| В том числе | 1-6 | 55 | 14,5 ( 6,5-26,7) | 53 | 30,2 (18,3-44,3) | 56 | 41,1 (28,1-5,0) |
| | 7-13 | 121 | 18,2 (11,8-26,2) | 116 | 21,7 (14,5-30,2) | 123 | 47,5 (38,1-6,4) |
| | 14-18 | 54 | 13,0 (5,4-24,9) | 53 | 26,4 (15,3-40,3) | 54 | 40,7 (27,6-4,9) |
| 18-29 | | 218 | 13,8 (9,5-19,1) | 181 | 29,3 (22,8-36,5) * | 218 | 42,7 (36,0-49,5) |
| 30-39 | | 291 | 9,3 (6,2-13,2) | 249 | 25,3 (20,0-31,2) * | 294 | 37,4 (31,9-3,2)# |
| 40-49 | | 331 | 12,1 (8,8-16,1) | 298 | 25,2 (20,3-30,5)* | 334 | 42,2 (36,9-47,7)# |
| 50-59 | | 324 | 10,2 (7,1-14,0) | 292 | 21,6 (17,0-6,7) * | 328 | 46,6 (41,2-,2)# |
| 60-69 | | 290 | 14,5 (10,6-19,1) | 259 | 22,8 (17,8-28,4) | 291 | 37,0 (31,6-2,9)# |
| 70 и более | | 112 | 18,9 (12,0-27,2) | 95 | 22,1 (14,2-31,8) | 111 | 41,4 (32,2-1,2)# |
| Итого | | 1796 | 12,8 (11,3-14,4) | 1595 | 24,4 (22,3-26,6)* | 1808 | 41,7 (39,4-4,0)# |

Примечания. Даты проведения исследований: 1-й этап: с 22.06. по 24.07; 2-й этап: с14.09 по 09.10; 3-й этап: с 10.12 по -30.12. Объем группы – число лиц в каждой возрастой группы, позитивных по Nc-AT к SARS-CoV-2, участвовавших в исследованиях на последующих этапах; 70+ волонтёры в возрасте 70 лет и старше Звездочкой отмечены статистически значимые различия с результатами 1-го этапа (p<0,05); решеткой отмечены статистически значимые различия с результатами 2-го этапа (p<0,05).

Notes. Dates of research: 1st stage: from 22.06 until 24.07; 2nd stage: from 14.09 to 09.10; 3rd stage: from 10.12 to -30.12. Group size - the number of people from the age group, positive for Nc-AT to SARS-CoV-2, who participated in the studies at subsequent stages; 70+ volunteers aged 70 and over The asterisk marks statistically significant differences with the results of the 1st stage (p <0.05); the grid marks statistically significant differences with the results of the 2nd stage (p <0.05).

шие 88% долю лиц с бессимптомным течением. Столь высокие результаты неизбежно вызывают вопрос относительно судьбы этих волонтёров. Обладают ли они надлежащим иммунитетом к заражению SARS-CoV-2 или это те люди, которые и формируют иммунную прослойку среди населения?

С первого взгляда можно сделать единственный вывод о том, что среди серопревалентных волонтёров большинство составляют бессимптомные. Необходимо отметить, что эти результаты получены при однократном обследовании, которое могло дать завышенные результаты [21]. Считается, что серопревалентные лица возможно разделить на две категории: полностью бессимптомные, у которых COVID-19 протекает и заканчивается в виде инаппарантной формы и пресимптомные, у которых симптомы появятся позднее проведенного тестирования [21]. Показано, что полностью бессимптомными на протяжении всей ин-

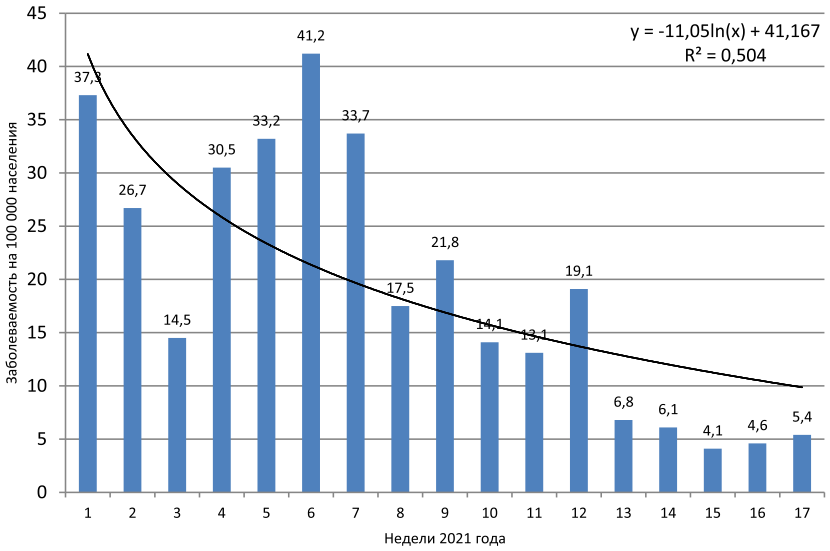



***РИС. 2.***

*Понедельная регистрация заболеваемости населения Краснодарского края COVID-19 в 2021 году.*

***FIG. 2.***

*Weekly registration of the incidence of COVID-19 in the population of the Krasnodar Territory in 2021.*

**ТАБЛИЦА 4**

**ДОЛЯ ЛИЦ С БЕССИМПТОМНЫМ ТЕЧЕНИЕМ ИНФЕКЦИИ ИЗ ОБЩЕГО ЧИСЛА СЕРОПОЗИТИВНЫХ ЖИТЕЛЕЙ РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП КРАСНОЯРСКОГО КРАЯ**

**TABLE 4**

**THE PROPORTION OF PEOPLE WITH ASYMPTOMATIC INFECTION FROM THE TOTAL NUMBER OF SEROPOSITIVE RESIDENTS OF DIFFERENT AGE GROUPS OF THE KRASNOYARSK TERRITORY**

| Возрастная группа, лет | Число обследованных, человек | Число серопозитивных, человек | В том числе лиц с бессимптомным течением | Доля лиц с бессимптомным течением %, (M±m) |
|---|---|---|---|---|
| 1 – 17 | 103 | 53 | 50 | 94,3±2,3 |
| 18 – 29 | 119 | 62 | 57 | 91,9±2,5 |
| 30 – 39 | 85 | 43 | 42 | 97,7±1,6 |
| 40 – 49 | 92 | 49 | 43 | 87,8±3,4* |
| 50 – 59 | 99 | 51 | 48 | 94,1±2,4 |
| 60 – 69 | 109 | 56 | 53 | 94,6±2,2 |
| 70 и более | 64 | 33 | 31 | 93,3±3,1 |
| ИТОГО: | 671 | 347 | 324 | 93,4±0,9 |

Примечания. * различия статистически значимы по сравнению со средним значением по группе. В табл. 4 приведена ошибка доли. Расчет 95 % ДИ при такой доле бессимптомных лиц неприменим.

Notes. * differences are statistically significant compared to the group mean. Table 4 shows the share error. Calculating a 95% CI for this proportion of asymptomatic individuals is not applicable.

фекции остается от 40 до 45% инфицированных лиц [22]. У остальных в дальнейшем появляются те или иные симптомы. Оценивая роль бессимптомных пациентов в эпидемическом процессе при COVID-19, ряд авторов указывает, что вирус обладает значительной способностью быстро распространяться среди людей, не вызывая при этом каких-либо проявлений инфекционного процесса, но сохраняя способность вызывать заболевание в течение продолжительного времени (более 2-х недель) [22, 23]. Учитывая, что большинство подобных больных чаще всего даже не подозревает наличия у них COVID-19 в форме бессимптомного течения, это может послужить одной из предпосылок распространения инфекции среди восприимчивой популяции. Отметим, что сплошной мониторинг населения на наличие вируса или АТ к нему представляет собой труднореализуемую задачу как по логистическим, так и по финансовым причинам. Из сказанного следует, что наиболее реалистичным инструментом борьбы с COVOD-19 – массовая иммунизация населения вакцинами против коронавируса.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Исходный уровень популяционного иммунитета к SARS-CoV-2 населения Красноярского края составил 12,4 (95% ДИ 11,2–13,6) %. Тестирование, проведенное через 6 недель, показало рост серопревалентности в 1,9 раза, а 3-е исследование, через 10 недель, показало дальнейшее увеличение доли серопозитивных лиц ещё в 1,7 раза до 41,7 (95% ДИ 39,4–44,0) %. И хотя уровень популяционного гуморального иммунитета не достиг порогового значения [8], тем не менее, его оказалось достаточно для устойчивого снижения заболеваемости COVUD-19 в 1-м квартале 2021 г. (рис. 2). В отличие от некоторых других субъектов РФ [17, 24], не установлено каких-либо статистически значимых отличий доли серопозитивных детей от показателя популяционной серопревалентности в других возрастных группах (табл. 1).

Исследование серопревалентности в населенных пунктах и районах было проведено однократно в период формирования когорт волонтёров. К сожалению, среди 33 населенных пунктов и районов края, сформировать репрезентативные группы волонтёров удалось только в 15-ти. Среди подобных групп наибольшая серопревалентность была отмечена в Дивногорске – 23,9% (95% ДИ 12,6–38,8) , наименьшая – в Канске, составившая 2,4% (95% ДИ 0,3–8,4) . Нам не удалось выявить какой-либо корреляционной связи между заболеваемостью и серопревалентностью или плотностью населения в населенных пунктах края.

Среди групп волонтёров, которые могли играть некоторую роль в распространении SARS-CoV-2 среди населения края, выделяли реконвалесцентов и лиц, имевших верифицированный контакт с больными COVID-19. Отдельно выделяли группу лиц, у которых в отсутствие каких-либо иных симптомов был выделен вирус методом ПЦР и наконец, у 31 волонтёра были выявлены симптомы острого респираторного заболевания (ОРЗ) в момент обследования.

Среди реконвалесцентов серопревалентность была отмечена в 61,5% (95% ДИ 40,6–79,8) . Вызывает вопрос: почему так мало? Поскольку диагноз COVID-19 был установлен в лечебном учреждении, можно было ожидать наличия циркулирующих АТ у 100% волонтёров, однако этого не произошло. В этой связи возникает вопрос: сформировался ли клеточный иммунитет у серонегативных реконвалесцентов и насколько велик риск повторного заражения? Вероятно, это предмет дальнейших исследований.

Среди лиц, имевших бытовой и/или производственный контакт с больными или реконвалесцентами COVID-19, серопревалентность выявили в 23,8 (95% ДИ 13,9–36,2) % случаев, что в 1,9 раза выше, чем в целом по когорте. Этот факт подтверждает высокую контагиозность патогенного вируса. По некоторым данным, уровень инфицированности этих лиц может достигать 86%. Большая часть из них остается нераспознанной и может участвовать в дальнейшем распространении инфекции [20].

Особый интерес вызывает группа бессимптомных волонтёров, у которых выявлена РНК вируса методом ПЦР. С одной стороны, это может свидетельствовать о возможном участии этих лиц в распространении вируса SARS-CoV-2 среди восприимчивого населения [25]. С другой стороны, ПЦР-тест, выполненный недостаточно квалифицированным исследователем, может послужить источником ложноположительных результатов [26].

Последняя группа, заслуживающая отдельного анализа, это серопозитивные волонтёры с бессимптомным течением инфекции. Серопревалентных в когорте Краснодарского края было выявлено 347 человек, из которых 324 отнесены к категории бессимптомных (93,4±0,9%). Это группа неизменно вызывает большой интерес. Некоторые аспекты этого феномена уже обсуждались выше. Отметим только, что это достаточно распространенное явление, свидетельствующее о значимом вкладе бессимптомных лиц в распространении COVID-19, поскольку продолжительность виремии у них значительно выше, чем у пациентов с симптомами [25]. Кроме того, у лиц с бессимптомным течением инфекции наблюдаются сниженная выработка АТ, в том числе и нейтрализующих, на фоне более легкого течения со скудными симптомами в легких, и слабо выраженной воспалительной реакцией с низкими уровнями цитокинов и хемокинов [25].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Развитие эпидемии COVID-19 сопровождается ростом популяционного иммунитета к патогенному вирусу. Вместе с тем, спонтанное нарастание невосприимчивости вследствие перенесенной инфекции развивается не столь быстро и не сопровождается нарастанием иммунитета до уровня, при котором происходит спонтанное угасание эпидемического процесса. Достичь этого уровня возможно только при условии массовой вакцинации против SARS-CoV-2.

В период серомониторинга популяционный иммунитет совокупного населения Красноярского края увеличивался с 12,8 (95% ДИ 11,3–14,4) % на 1-м этапе тестирования до 41,7 (95% ДИ 39,4–44,0) % – на 3-м. Общий рост составил 3,26 раза. Не удалось выявить статистически достоверных демографических отличий в пределах когорты на каждом этапе обследования. Показано, что после перенесенной COVID-19 антитела обнаруживались в 61,5% реконвалесцентов, а доля серопревалентных среди лиц, контактировавших с реконвалесцентами или больными COVID-19, увеличивалась примерно в 1,5 раза. Среди серопозитивных волонтёров доля бессимптомных форм в целом составила 93,4%.

Полученные данные могут быть использованы при планировании и проведении противоэпидемических мероприятий.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии какого-либо конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Коронавирус. Статистика коронавируса в России и мире. *Доступно на:* https://coronavirus-monitor. info. [Дата доступа: 10.05.2021]

2. О подтвержденном случае новой коронавирусной инфекции COVID-2019 в Красноярском крае. *Доступно на:* https://kraszdrav.ru/news/8174 [Дата доступа: 10.05.2021]

3. To KK.-W, Sridhar S, Chiu KH-Y, Hung DL–L, Li X, Hung IF-N, et al. Lessons learned 1 year after SARS-CoV-2 emergence leading to COVID-19 pandemic. *Emerg. Microbes Infect.* 2021; 10 (1): 507–535. doi: 10.1080/22221751.2021.1898291

4. Ni L, Ye F, Cheng M–L, Feng Y, Deng Y-Q, et al. Detection of SARS-CoV-2-Specific Humoral and Cellular Immunity in COVID-19 Convalescent Individuals. *Immunity.* 2020; 52 (6): 971–977. e3. doi: 10.1016/j. immuni. 2020.04.023

5. Isho B, Abe KT, Zuo M, Jamal AJ, Rathod B, Wang JH, et al. Persistence of serum and saliva antibody responses to SARS-CoV-2 spike antigens in COVID-19 patients Observational Study. *Sci. Immunol.* 2020; 5 (52):eabe5511. doi: 10.1126/sciimmunol. abe5511

6. Amanat, F, Stadlbauer, D, Strohmeier, S. et al. A serological assay to detect SARS-CoV-2 seroconversion in humans. *Nat. Med.* 2020; 26 (7): 1033–1036. doi.org/10.1038/s41591-020-0913-5/

7. Burgess S, Ponsford MJ, Gill D. We underestimating seroprevalence of SARS-CoV-2. *BMJ.* 2020; 370: m3364. doi: https://doi.org/10.1136/bmj. m3364

8. Wu C, Qavi AJ, Hachim A, Kavian N, Cole1 AR, Moyle AB, et al. Characterization of SARS-CoV-2 N protein reveals multiple functional consequences of the C-terminal domain. *BioRxiv.* 2020: 404905. doi.org/10.1101/2020.11.30.404905

9. Rostami A, Sepidarkish M, Leeflang MMG, Riahi SM, Shiadeh MN, Esfandyari S, et. al. SARS-CoV-2 seroprevalence worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Microbiol. Infect.* 2021; 27 (3). doi: 10.1016/j. cmi. 2020.10.020

10. Randolph HE, Barreiro LB. Herd Immunity: Understanding COVID-19. *Immunity.* 2020; 52 (5): 737–741. doi: 10.1016/j. immuni. 2020.04.012

11. Lourenço J, Paton R, Thompson C, Klenerman P, Gupta S. Fundamental principles of epidemic spread highlight the immediate need for large-scale serological surveys to assess the stage of the SARS-CoV-2 epidemic. *MedRxiv.* 2029; 2004229. doi.org/10.1101/2020.03.24.2004229

12. Vignesh R, Shankar EM, Velu V, Thyagarajan SP. Is Herd Immunity Against SARS-CoV-2 a Silver Lining? *Front Immunol.* 2020; 11: 586781. doi: 10.3389/fimmu. 2020.586781

13. Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Мельникова А.А., Башкетова Н.С., Фридман Р.К., Лялина Л.В. Популяционный иммунитет к SARS-CoV-2 среди населения Санкт-Петербурга в период эпидемии COVID-19. *Проблемы особо опасных инфекций.* 2020; 3:124–130. doi: 10.21055/0370-1069-2020-3-124-130

14. Newcombe RG. Two-Sided Confidence Intervals for the Single Proportion: Comparison of Seven Methods. *Statistics*

*in Medicine.* 1998; 17:857–887. doi: 10.1002/(sici) 1097–0258 (19980430) 17:8<857::aid-sim777>3.0. co;2-e

15. Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Мельникова А.А., Историк О.А., Мосевич О.С., Лялина Л.В., и др. Оценка популяционного иммунитета к SARS-CoV-2 среди населения Ленинградской области в период эпидемии COVID-19. *Проблемы особо опасных инфекций.* 2020; 3:114–123. doi: 10.21055/0370-1069-2020-3-114-123

16. Стандартная ошибка доли. *Доступно на:* https://statanaliz. info/statistica/opisaniedannyx/dispersiya-i-standartnaya-oshibka-doli [Дата доступа: 9.05.2021]

17. Попова А.Ю., Андреева Е.Е., Бабура Е.А., Балахонов С.В., Башкетова Н.С., Буланов М.В., и др. Особенности формирования серопревалентности населения Российской Федерации к нуклеокапсиду SARS-CoV-2 в первую волну эпидемии COVID-19. *Инфекция и иммунитет.* 2021. 11 (2): 297–323. doi: 10.15789/2220-7619-FOD-1684

18. Iyer AS, Jones FK, Nodoushani A, Kelly M, Becker M, Slater D, et al. Dynamics and significance of the antibody response to SARS-CoV-2 infection. *medRxiv.* 2020; 20155374. doi: 10.1101/2020.07.18.20155374

19. Sanche S, Lin YT, Xu C, Romero-Severson E, Hengartner N, Ke R. High Contagiousness and Rapid Spread of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. *Emerg. Infect. Dis.* 2020; 26 (7): 1470–1477. doi: 10.3201/eid2607.200282

20. Li R, Pei S, Chen B, Song Y, Zhang T, Yang W, Shaman J. Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-CoV-2). *Science.* 2020; 368 (6490): 489–493. doi: 10.1126/science. abb3221

21. Buitrago-Garcia D, Egli-Gany D, Counotte MJ, Hossmann S, Imeri H, Ipekci AM, Occurrence and transmission potential of asymptomatic and pre-symptomatic SARS-CoV-2 infections: A living systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2020; 17 (9): e1003346. doi: 10.1371/journal. pmed.1003346

22 Oran DP, Topol EJ. Prevalence of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection. *A Narrative Review Ann Intern Med.* 2020; 173 (5): 362–367. doi: 10.7326/M20-3012

23. Nishiura H, Kobayashi T, Miyama T, Suzuki A, Jung S.-m, Hayashi K. et al. Estimation of the asymptomatic ratio of novel coronavirus infections (COVID-19). *Int. J. Infect. Dis.* 2020; 94: 154–155. doi: 10.1016/j.ijid. 2020.03.020

24. Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Мельникова А.А., Патяшина М.А., Сизова Е.П., Юзлибаева Л.Р., и др., Характеристика серопревалентности к SARS-CoV-2 среди населения Республики Татарстана на фоне COVID-19. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2020; 97 (6): 518–528. doi: doi.org/10.36233/0372-9311-2020-97-6-2

25. Long Q-X, Tang X-J, Shi Q-L, Li Q, et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nat. Med.* 2020; 26:1200–1204 doi: 10.1038/s41591-020-0965-6

26. Mouliou DS, Gourgoulianis KI. False-positive and false-negative COVID-19 cases: respiratory prevention and management strategies, vaccination, and further perspectives. *Expert Rev. Respir. Med.* 2021: 1–10. doi: 10.1080/17476348.2021.1917389

## REFERENCES

1. Coronavirus. Coronavirus Statistics in Russia and the World *Available from:* https: //coronavirus-monitor. info [Date of access: 05/10/2021]

2. Confirmed case of a new coronavirus infection COVID-2019 in Krasnoyarsk region. *Available from:* https:// kraszdrav.ru/news/8174. [date of access: 05/10/2021]

3. To KK.-W, Sridhar S, Chiu KH-Y, Hung DL–L, Li X, Hung IF-N, et al. Lessons learned 1 year after SARS-CoV-2 emergence leading to COVID-19 pandemic. *Emerg. Microbes Infect.* 2021; 10 (1): 507–535. doi: 10.1080/22221751.2021.1898291

4. Ni L, Ye F, Cheng M–L, Feng Y, Deng Y-Q, et al. Detection of SARS-CoV-2-Specific Humoral and Cellular Immunity in COVID-19 Convalescent Individuals. *Immunity.* 2020; 52 (6): 971–977. e3. doi: 10.1016/j. immuni. 2020.04.023

5. Isho B, Abe KT, Zuo M, Jamal AJ, Rathod B, Wang JH, et al. Persistence of serum and saliva antibody responses to SARS-CoV-2 spike antigens in COVID-19 patients Observational Study. *Sci. Immunol.* 2020; 5 (52): eabe5511. doi: 10.1126/sciimmunol. abe5511

6. Amanat, F, Stadlbauer, D, Strohmeier, S. et al. A serological assay to detect SARS-CoV-2 seroconversion in humans. *Nat. Med.* 2020; 26 (7): 1033–1036. doi.org/10.1038/s41591-020-0913-5/

7. Burgess S, Ponsford MJ, Gill D. We underestimating seroprevalence of SARS-CoV-2. *BMJ.* 2020; 370: m3364. doi: https://doi.org/10.1136/bmj. m3364

8. Wu C, Qavi AJ, Hachim A, Kavian N, Cole1 AR, Moyle AB, et al. Characterization of SARS-CoV-2 N protein reveals multiple functional consequences of the C-terminal domain. *BioRxiv.* 2020: 404905. doi.org/10.1101/2020.11.30.404905

9. Rostami A, Sepidarkish M, Leeflang MMG, Riahi SM, Shiadeh MN, Esfandyari S, et. al. SARS-CoV-2 seroprevalence worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Microbiol. Infect.* 2021; 27 (3). doi: 10.1016/j.cmi.2020.10.020

10. Randolph HE, Barreiro LB. Herd Immunity: Understanding COVID-19. *Immunity.* 2020; 52 (5): 737–741. doi: 10.1016/j. immuni. 2020.04.012

11. Lourenço J, Paton R, Thompson C, Klenerman P, Gupta S. Fundamental principles of epidemic spread highlight the immediate need for large-scale serological surveys to assess the stage of the SARS-CoV-2 epidemic. *MedRxiv.* 2029; 2004229. doi.org/10.1101/2020.03.24.2004229

12. Vignesh R, Shankar EM, Velu V, Thyagarajan SP. Is Herd Immunity Against SARS-CoV-2 a Silver Lining? *Front Immunol.* 2020; 11: 586781. doi: 10.3389/fimmu.2020.586781

13. Popova A.Yu., Ezhlova E.B., Melnikova A.A., Bashketova N.S., Fridman R.K., Lyalina L.V. Population immunity to SARS-CoV-2 among the population of St. Petersburg during the COVID-19 epidemic. *Problems of especially dangerous infections.* 2020; 3: 124–130. (In Russian). doi: 10.21055/0370-1069-2020-3-124-130

14. Newcombe RG. Two-Sided Confidence Intervals for the Single Proportion: Comparison of Seven Methods. *Statistics in Medicine.* 1998; 17: 857–887. doi: 10.1002/(sici) 1097–0258 (19980430) 17: 8 <857:: aid-sim777> 3.0. co; 2-e

15. Popova AYu, Ezhlova EB, Melnikova AA, Historian OA, Mosevich OS, Lyalina LV, et al. Assessment of population immunity to SARS-CoV-2 among the population of the Leningrad Region during the COVID-19 epidemic. *Problems of especially dangerous infections.* 2020; 3: 114–123. doi: 10.21055/0370-1069-2020-3-114-123 (In Russian)

16. Standart error of fraction. *Available from:* https: //statanaliz. info/statistica/opisaniedannyx/dispersiya-i-standartnaya-oshibka-doli [Date of access: 9.05.2021]

17. Popova AYu, Andreeva EE, Babura EA, Balakhonov SV, Bashketova NS, Bulanov MV, et al. Features of the formation of seroprevalence of the population of the Russian Federation to the SARS nucleocapsid -CoV-2 in the first wave of the COVID-19 epidemic. *Infection and immunity.* 2021.11 (2): 297–323. doi: 10.15789/2220-7619-FOD-1684 (In Russian)

18. Iyer AS, Jones FK, Nodoushani A, Kelly M, Becker M, Slater D, et al. Dynamics and significance of the antibody

response to SARS-CoV-2 infection. *MedRxiv.* 2020; 20155374. doi: 10.1101/2020.07.18.20155374

19. Sanche S, Lin YT, Xu C, Romero-Severson E, Hengartner N, Ke R. High Contagiousness and Rapid Spread of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. *Emerg. Infect. Dis.* 2020; 26 (7): 1470–1477. doi: 10.3201/eid2607.200282

20. Li R, Pei S, Chen B, Song Y, Zhang T, Yang W, Shaman J. Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-CoV-2). *Science.* 2020; 368 (6490): 489–493. doi: 10.1126/science. abb3221

21. Buitrago-Garcia D, Egli-Gany D, Counotte MJ, Hossmann S, Imeri H, Ipekci AM, Occurrence and transmission potential of asymptomatic and pre-symptomatic SARS-CoV-2 infections: A living systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2020; 17 (9): e1003346. doi: 10.1371/journal. pmed. 1003346

22 Oran DP, Topol EJ. Prevalence of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection. A Narrative Review. *Ann. Intern. Med.* 2020; 173 (5): 362–367. doi: 10.7326/M20-3012

23. Nishiura H, Kobayashi T, Miyama T, Suzuki A, Jung S.-m, Hayashi K. et al. Estimation of the asymptomatic ratio of novel coronavirus infections (COVID-19). *Int. J. Infect. Dis.* 2020; 94: 154–155. doi: 10.1016/j. ijid. 2020.03.020

24. Popova AYu, Ezhlova EB, Melnikova AA, Patyashina MA, Sizova EP, Yuzlibaeva LR, et al. Characterization of seroprevalence to SARS-CoV-2 among the population of the Republic of Tatarstan against the background of COVID-19. Journal of Microbiology, *Epidemiology and Immunobiology.* 2020; 97 (6): 518–528. doi.org/10.36233/0372-9311-2020-97-6-2. (In Russian)

25. Long Q-X, Tang X-J, Shi Q-L, Li Q, et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nat. Med.* 2020; 26: 1200–1204 doi: 10.1038/s41591-020-0965-6

26. Mouliou DS, Gourgoulianis KI. False-positive and false-negative COVID-19 cases: respiratory prevention and management strategies, vaccination, and further perspectives. *Expert Rev. Respir. Med.* 2021: 1–10. doi: 10.1080/17476348.2021.1917389

**Сведения об авторах**

***Попова Анна Юрьевна*** – Руководитель службы. Доктор медицинских наук, профессор. Руководитель. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека Адрес: 127994, г. Москва, Вадковский переулок, дом 18, строение 5 и 7. Тел.: +7 (499) 973-26-90; e-mail: depart@gsen.ru. https://orcid.org/ 0000-0003-2567-9037

***Ежлова Елена Борисовна*** – кандидат медицинских наук. Заместитель руководителя. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Адрес: 127994, г. Москва, Вадковский переулок, дом 18, строение 5 и 7. Тел.: +7 (499) 973-26-90. e-mail: ezhlova_eb@rospotrebnadzor.ru. https://orcid.org/0000-0002-8701-280X

***Мельникова Альбина Андреевна*** – кандидат медицинских наук. Заместитель начальника Управления эпидемиологического надзора. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Адрес: 127994, г. Москва, Вадковский переулок, дом 18, строение 5 и 7. Тел.: +7 (499) 973-26-90; e-mail: melnikova_aa@gsen.ru. https://orcid.org/ 0000-0002-5651-1331

***Смирнов Вячеслав Сергеевич*** – Доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера. 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14. Тел.: +7 (911) 948-59-22; e-mail: vssmi@mail.ru. https://orcid.org/0000-0002-2723-1496

***Лялина Людмила Владимировна*** – Доктор медицинских наук, профессор. Заведующая лабораторией эпидемиологии инфекционных и неинфекционных заболеваний ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера. 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14. Тел.: +7 (812) 233-44-70; email: lyalina@pasteurorg.ru. https://orcid.org/0000-0001-9921-3505

***Горяев Дмитрий Владимирович*** – кандидат медицинских наук. Руководитель. Управление Роспотребнадзора по Красноярскому краю. 660049 г. Красноярск ул. Каратанова, 21. Тел.: +7 (391) 226-89-50; e-mail: goryaev_dv@24.rospotrebnadzor.ru. https://orcid.org/0000-0001-6450-4599

***Ходов Дмитрий Анатольевич*** – Главный врач ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Красноярском крае». 660100, Красноярск, Сопочная ул., 38. Тел.: +7 (391) 202-58-01; e-mail: fguz@24.rospotrebmadzor.ru. https://orcid.org/ 0000-0002-1618-361

***Татьяна Геннадьевна Чепижко*** – Заместитель главного врача ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Красноярском крае». 660100, Красноярск, Сопочная ул., 38. Тел. +7 (391) 202-58-01; e-mail: chepizhko_tg@24.rospotrebmadzor.ru; https://orcid.org/0000-0002-2230-4844

***Русин Максим Владимирович*** – Начальник отдела эпидемиологического надзора. Управление Роспотребнадзора по Красноярскому краю. 660049 г. Красноярск ул. Каратанова, 21. Тел.: +7 (391) 226-89-63; e-mail: rusin_mv@24.rospotrebmadzor.ru. https://orcid.org/0000-0001-9681-2456

***Кузнецова Надежда Николаевна*** – Заведующая лабораторией вирусологических исследований. ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Красноярском крае». 660100, Красноярск, Сопочная ул., 38. Тел.: +7 (391) 202-58-08; e-mail: ovi_fguz@24.rospotrebmadzor.ru. https://orcid.org/0000-0001-9693-0795

***Безручко Екатерина Юрьевна*** – Врач лаборатории вирусологических исследований ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Красноярском крае». 660100, Красноярск, Сопочная ул., 38. Тел.: +7 (391) 202-58-08; e-mail: ovi_fguz@24.rospotrebmadzor.ru. https://orcid.org/0000-0001-5638-2093

***Кочергина Анастасия Станиславовна*** – Врач лаборатории вирусологических исследований ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Красноярском крае». 660100, Красноярск, Сопочная ул., 38. Тел.: +7 (391) 202-58-08; e-mail: ovi_fguz@24.rospotrebmadzor.ru. https://orcid.org/0000-0002-7223-1057

***Каримов Вадим Равильевич*** -Биолог лаборатории вирусологических исследований. ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Красноярском крае. 660100, Красноярск, Сопочная ул., 38. Тел.: +7 (391) 202-58-08; e-mail: ovi_fguz@24.rospotrebmadzor.ru. https://orcid.org/0000-0003-3194-5210

***Шарова Алёна Александровна*** – Младший научный сотрудник Группы эпидемиологического мониторинга и прогнозирования ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера. 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14. Тел.: 89819451309; e-mail: Alenasharova21@gmail.com. https://orcid.org/0000-0003-2086-7480

***Ветров Вячеслав Вячеславович*** – Кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории эпидемиологии инфекционных и неинфекционных заболеваний СПб НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера. Адрес: 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, 14; e-mail: vvv-3@bk.ru. https://orcid.org/0000-0002-6557-9290

***Тотолян Арег Артемович*** – Академик РАН, доктор медицинских наук, профессор. Директор ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера. 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14. Тел.: +7 (812) 233-20-92; e-mail: pasteur@pasteurorg.ru. https://orcid.org/0000-0003-4571-8799

**Information about authors**

***Anna Yu. Popova*** – Head of Service Doctor of Medical Sciences, Professor. Leader. Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare. Address: 127994, Moscow, Vadkovsky lane, house 18, buildings 5 and 7. Tel.: +7 (499) 973-26-90; e-mail: depart@gsen.ru. https://orcid.org/0000-0003-2567-9037

***Elena B. Ezhlova*** – Candidate of Medical Sciences. Deputy Head. Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare. Address: 127994, Moscow, Vadkovsky lane, house 18, buildings 5 and 7. Tel.: +7 (499) 973-26-90; e-mail: ezhlova_eb@rospotrebnadzor.ru. https://orcid.org/0000-0002-8701-280X

***Albina A. Melnikova*** – candidate of Medical Sciences. Deputy Head of the Epidemiological Surveillance Department. Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare. Address: 127994, Moscow, Vadkovsky lane, house 18, buildings 5 and 7. Tel.: +7 (499) 973-26-90; e-mail: melnikova_aa@gsen.ru. https://orcid.org/0000-0002-5651-1331

***Vyacheslav S. Smirnov*** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Leading Researcher of St. Petersburg Pasteur Institite. 197101, St. Petersburg, Mira st., 14. Tel.: +7 (911) 948-59-22; e-mail: vssmi@mail.ru. https://orcid.org/0000-0002-2723-1496

***Lyudmila V. Lyalina*** – Doctor of Medical Sciences, Professor. Head of the Laboratory of Epidemiology of Infectious and Non-infectious Diseases, St. Petersburg Pasteur Institite. 197101, St. Petersburg, Mira st., 14. Tel.: +7 (812) 233-44-70; e-mail: lyalina@pasteurorg.ru. https://orcid.org/0000-0001-9921-3505

***Dmitry V. Goryaev*** – Candidate of Medical Sciences. Leader. Rospotrebnadzor Administration in the Krasnoyarsk Territory. 660049 Krasnoyarsk st. Karatanova, 21. Tel.: +7 (391) 226-89-50; e-mail: goryaev_dv@24.rospotrebnadzor.ru. https://orcid.org/0000-0001-6450-4599

***Dmitry A. Khodov*** – Chief physician of Center for Hygiene and Epidemiology in the Krasnoyarsk Territory. 660100, Krasnoyarsk, Sopochnaya st., 38. Tel.: +7 (391) 202-58-01; e-mail: fguz@24.rospotrebmadzor.ru. https://orcid.org/0000-0002-1618-361

***Tatiana G. Chepizhko*** – Deputy Chief Physician, FBUZ Center for Hygiene and Epidemiology in the Krasnoyarsk Territory. 660100, Krasnoyarsk, Sopochnaya st., 38. Tel.: +7 (391) 202-58-01; e-mail: chepizhko_tg@24.rospotrebmadzor.ru. https://orcid.org/0000-0002-2230-4844

***Maxim V. Rusin*** – Head of the Department of Epidemiological Surveillance. Rospotrebnadzor Administration in the Krasnoyarsk Territory. 660049, Krasnoyarsk, Karatanova st., 21. Tel.: +7 (391) 226-89-63; e-mail: rusin_mv@24.rospotrebmadzor.ru. https://orcid.org/0000-0001-9681-2456

***Nadezhda N. Kuznetsova*** – Head of the Virological Research Laboratory. Center for Hygiene and Epidemiology in the Krasnoyarsk Territory. 660100, Krasnoyarsk, Sopochnaya st., 38. Tel.: +7 (391) 202-58-08; e-mail: ovi_fguz@24.rospotrebmadzor.ru. https://orcid.org/0000-0001-9693-0795

***Ekaterina Yu. Bezruchko*** – Doctor of the laboratory of virological research. Center for Hygiene and Epidemiology in the Krasnoyarsk Territory. 660100, Krasnoyarsk, Sopochnaya st., 38. Tel.: +7 (391) 202-58-08; e-mail: ovi_fguz@24.rospotrebmadzor.ru. https://orcid.org/0000-0001-5638-2093

***Anastasia S. Kochergina*** – Doctor of the laboratory of virological research. Center for Hygiene and Epidemiology in the Krasnoyarsk Territory. 660100, Krasnoyarsk, Sopochnaya st., 38. Tel.: +7 (391) 202-58-08; e-mail: ovi_fguz@24.rospotrebmadzor.ru. https://orcid.org/0000-0002-7223-1057

***Vadim R. Karimov*** – Biologist of the Virological Research Laboratory. Center for Hygiene and Epidemiology in the Krasnoyarsk Territory. 660100, Krasnoyarsk, Sopochnaya st., 38. Tel.: +7 (391) 202-58-08; e-mail: ovi_fguz@24.rospotrebmadzor.ru. https://orcid.org/0000-0003-3194-5210

***Alena A. Sharova*** – Junior Researcher, Group of Epidemiological Monitoring and Forecasting, St. Petersburg Pasteur Institite. 197101, St. Petersburg, Mira st., 14. Tel.: 89819451309; e-mail: Alenasharova21@gmail.com. https://orcid.org/0000-0003-2086-7480

***Vyacheslav V. Vetrov*** – Candidate of Medical Sciences, Researcher, Laboratory of Epidemiology of Infectious and Non-infectious Diseases, St. Petersburg Pasteur Institite. 197101, St. Petersburg, st. Mira, 14, e-mail: vvv-3@bk.ru. https://orcid.org/0000-0002-6557-9290

***Areg A. Totolian*** – Academician of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor. Director. St. Petersburg Pasteur Institite. 197101, St. Petersburg, Mira st., 14. Tel.: (812) 233-20-92; e-mail: pasteur@pasteurorg.ru. https://orcid.org/0000-0003-4571-8799

Формат А4 (60х84/8). Бумага офсетная. Сдано в печать 12.07.21.
Подписано в печать 10.08.21, дата выхода в свет 13.08.21.
Печ.л. 32. Усл. печ.л. 28. Уч. изд.л. 24,4. Зак. 112-21. Тир. 500.

Отпечатано: типография «Грань», ул. Октябрьской Революции, 1/4, БЦ «Терра».
Тел.: (3952) 294-594, 504-900, e-mail: 294594@mail.ru

