

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

16+

ACTA BIOMEDICA SCIENTIFICA

Tom 7
№ 6
2022



ISSN 2541-9420 (Print)
ISSN 2587-9556 (Online)



ACTA BIOMEDICA SCIENTIFICA

Tom 7
№ 6
2022

Главный редактор

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

Зам. главного редактора

Рычкова Л.В., член-корр. РАН (РФ, Иркутск)

Сорокиных В.А., д.м.н., профессор (РФ, Иркутск)

Щуко А.Г., д.м.н., профессор (РФ, Иркутск)

Ответственный секретарь

Жовкля Н.А. (РФ, Иркутск)

Редакционная коллегия

Аль-Джефут М., доктор медицины, профессор (Иордания, Карак)

Балахонов С.В., д.м.н., профессор (РФ, Иркутск)

Григорьев Е.Г., член-корр. РАН (РФ, Иркутск)

Григорьевский А.М., д.м.н., профессор (РФ, Архангельск)

Колесникова Л.И., академик РАН (РФ, Иркутск)

Мадаева И.М., д.м.н. (РФ, Иркутск)

Малов И.В., д.м.н., профессор (РФ, Иркутск)

Никитенко Л.Л., д.б.н. (Великобритания, Оксфорд)

Нямдаваа К., академик Монгольской академии медицинских наук (Монголия, Улан-Батор)

Савилов Е.Д., д.м.н., профессор (РФ, Иркутск)

Семёнова Н.В., д.б.н. (РФ, Иркутск)

Сычёв Д.А., академик РАН (РФ, Москва)

Хавинсон В.Х., академик РАН (РФ, Санкт-Петербург)

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

Айзман Р.И., д.б.н. (РФ, Новосибирск); Атшабар Б.Б., д.м.н., профессор (Казахстан, Алматы); Белокриницкая Т.Е., д.м.н., профессор (РФ, Чита); Бохан Н.А., академик РАН (РФ, Томск); Бывальцев В.А., д.м.н., профессор (РФ, Иркутск); Данчинова Г.А., д.б.н. (РФ, Иркутск); Дубровина В.И., д.б.н. (РФ, Иркутск); Дыгай А.М., академик РАН (РФ, Томск); Ковров Г.В., д.м.н. (РФ, Москва); Колосов В.П., академик РАН (РФ, Благовещенск); Константинов Ю.М., д.б.н., профессор (РФ, Иркутск); Кривошапкин А.Л., член-корр. РАН (РФ, Москва); Кудлай Д.А., член-корр. РАН (РФ, Москва); Макаров Л.М., д.м.н., профессор (РФ, Москва); Малышев В.В., д.м.н., профессор (РФ, Калининград); 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); Савченков М.Ф., академик РАН (РФ, Иркутск); Сутурина Л.В., д.м.н., профессор (РФ, Иркутск); Сэргэлэн О., д.м.н. профессор (Монголия, Улан-Батор); 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 Ионгхонг, 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 научное 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 ВИНТИ. 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

ISSN 2541-9420 (Print)
ISSN 2587-9556 (Online)



ACTA BIOMEDICA SCIENTIFICA

Vol. 7
N 6
2022

Chief Editor

Kolesnikov S.I., Member 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.A. (Russia, Irkutsk)

Editorial board

Al-Jefout M., MD, Professor (Jordan, Karak)

Balakhonov S.V., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk)

Grigoryev E.G., Corresponding Member of RAS (Russia, Irkutsk)

Grzhibovskii A.M., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Arkhangelsk)

Kolesnikova L.I., Member of RAS (Russia, Irkutsk)

Madaeva I.M., Dr. Sc. (Med.) (Russia, Irkutsk)

Malov I.V., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk)

Nikitenko L.L., Dr. Sc. (Biol.) (UK, Oxford)

Nyamdavaa K., Member of Mongolian Academy of Sciences (Mongolia, Ulaanbaatar)

Savilov E.D., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk)

Semenova N.V., Dr. Sc. (Biol.) (Russia, Irkutsk)

Sychev D.A., Member of RAS (Russia, Moscow)

Khavinson V.Kh., Member of RAS (Russia, Saint Petersburg)

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

Aizman R.I., Dr. Sc. (Biol.) (Russia, Novosibirsk); Atshabar B.B., Dr. Sc. (Med.), Professor (Kazakhstan, Almaty); Belokrinitskaya T.E., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Chita); Bokhan N.A., Member of RAS (Russia, Tomsk); Byvaltsev V.A., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk); Danchinova G.A., Dr. Sc. (Biol.) (Russia, Irkutsk); Dubrovina V.I., Dr. Sc. (Biol.) (Russia, Irkutsk); Dygai A.M., Member of RAS (Russia, Tomsk); Kovrov G.V., Dr. Sc. (Med.) (Russia, Moscow); Kolosov V.P., Member of RAS (Russia, Blagoveshchensk); Konstantinov Yu.M., Dr. Sc. (Biol.), Professor (Russia, Irkutsk); Krivoshepin A.L., Corresponding Member of RAS (Russia, Moscow); Kudlay D.A., Corresponding Member of RAS (Russia, Moscow); Makarov L.M., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Moscow); Malyshev V.V., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Kaliningrad); 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); Savchenkov M.F., Member of RAS (Russia, Irkutsk); Suturina L.V., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk); Sergelen O., Dr. Sc. (Med.), Professor (Mongolia, Ulaanbaatar); 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*

ПРЕДИСЛОВИЕ ЗАМЕСТИТЕЛЯ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF'S PREFACE

ПРЕДИСЛОВИЕ ЗАМЕСТИТЕЛЯ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА К № 6 (2022)

Сорокиков
Владимир Алексеевич

д.м.н., профессор

Уважаемые читатели!

Представляем вашему вниманию очередной, заключительный, номер журнала за 2022 год, в котором опубликованы работы по актуальным вопросам российской медицинской науки и практического здравоохранения, в частности, по биохимии, внутренним болезням, клинической лабораторной диагностике, микробиологии и вирусологии, патологической физиологии, травматологии и ортопедии, неврологии и нейрохирургии и многим другим.

Хотелось бы выделить особо интересные из них.

Открывают номер две дискуссионные статьи. В работе Н.П. Бабушкиной и соавт. (Томск) «Ассоциации генов систем репарации ДНК с болезнью Паркинсона» показана вовлечённость ассоциированных генов в патогенез болезни Паркинсона именно через митохондриальную дисфункцию. В статье А.А. Чуяновой и соавт. (Кемерово) «Роль ольфакторного HLA-ассоциированного механизма формирования супружеских пар в развитии врождённых пороков сердца у детей» авторы доказывают, что наличие специфических сочетаний HLA-DRB1 аллелей во взаимных ольфакторных симпатиях указывает на участие молекул HLA в феромональной рецепции. Обе статьи раскрывают роль определённых патогенетических факторов в изучаемых актуальных заболеваниях и возможностях их ранней диагностики.

В статье Т.В. Прокофьевой и соавт. (Астрахань) продемонстрирована взаимосвязь уровня эндотоксикоза с частотой обострения и выраженностью клинических проявлений хронической обструктивной болезни лёгких.

Научный и практический интерес вызывают статьи по клинической медицине, посвящённые внутренним болезням. В работе Е.Ю. Чашковой и соавт. (Иркутск) «Длительная гипертермия у пациента с язвенным колитом после индукционного курса инфликсимаба» представлен редчайший случай парадоксальной некурабельной гиперергической реакции, возникшей на фоне генно-инженерно-биологической терапии блокаторами фактора некроза опухоли α у пациента, страдающего язвенным колитом. Детальное исследование данного случая позволяет проанализировать нежелательные проявления и применить данный опыт в клинической практике.

В литературном обзоре Л.А. Кузнецовой и Н.Е. Басовой (Санкт-Петербург) представлена роль эндотелиальной синтазы оксида азота и оксида азота, а также аргинина, субстрата фермента, при заболевании метаболическим синдромом и COVID-19. По мнению авторов, терапия оксидом азота на определённых стадиях COVID-19 сможет стать доступным и достаточно эффективным способом лечения таких пациентов.

Представляют интерес для специалистов и статьи, представленные в разделе «Клиническая лабораторная диагностика». В работе П.А. Хромовой и соавт. (Иркутск, Санкт-Петербург) установлено, что молекулярные механизмы адаптации *M. tuberculosis* к лечению противотуберкулёзными препаратами не являются уникальными для детской популяции, а отражают общие процессы распространения лекарственной устойчивости среди штаммов *M. tuberculosis* в целом по России.

Статья Л.А. Дмитриевой и соавт. (Иркутск) «Особенности изменения иммунологической реактивности организма у пациентов с коксартрозом и факторы, их определяющие» посвящена оценке риска развития возможных послеоперационных осложнений у пациентов с тяжёлой суставной патологией и представляет интерес не только для специалистов по клинической лабораторной диагностике, но и для травматологов-ортопедов.

В разделе «Микробиология и вирусология» вызывает интерес статья Т.В. Мека-Меченко и соавт. (Алматы), посвящённая определению генотипических свойств и описанию генотипов коллекционных штаммов чумного микроба из разных природных очагов чумы Республики Казахстан.

Ряд статей посвящены исследованиям в области травматологии и ортопедии и разработанным новым высокоэффективным технологиям диагностики и лечения травм и патологий опорно-двигательного аппарата. Несомненный интерес для специалистов представляет обзор литературы, подготовленный А.П. Ивановым и П.В. Селивёрстовым (Иркутск), представляющий актуальную проблему современной травматологии – стрессовые переломы, связанные с недостаточностью костной ткани мыщелков коленного сустава, – это особый тип стрессовых переломов, чаще возникающих у лиц в возрасте 50–55 лет в ответ на повседневную нагрузку.

Коллектив авторов под руководством С.Н. Леоновой (Иркутск) представил разработку, позволяющую объективно определить взаимное расположение головок плюсневых костей и, соответственно, выбрать оптимальную хирургическую тактику лечения пациентов с деформациями переднего отдела стопы.

Статьи Д.В. Меньшовой и соавт. и Д.Б. Бальжинмаева и соавт. (Иркутск) демонстрируют высокую клиническую эффективность разработанных новых хирургических технологий. Первая статья описывает разработанный авторами способ хирургического лечения массивных разрывов сухожилий вращательной манжеты плеча с применением транспозиции сухожилия широчайшей мышцы спины. Во второй статье представлено сравнение результатов реконструкции передней крестообразной связки коленного сустава с подготовкой аутооттрансплантата по известной методике J.H. Lubowitz и по новой методике, разработанной авторами.

В разделе «Хирургия» представлены статья Е.А. Ильичевой и Г.А. Берсенева (Иркутск), посвящённая определению особенностей множественного поражения околощитовидных желёз при первичном гиперпаратиреозе в сравнении с солитарным поражением околощитовидных желёз, и статья С.Н. Стяжкиной и соавт. (Ижевск), которая демонстрирует клинический случай редкого сочетания флегмонозного аппендицита, периаппендицита и дивертикулита.

Завершает выпуск интересная с практической точки зрения статья В.И. Перхова и соавт. (Москва), в которой описываются процессы вытеснения рыночного саморегулирования и генезис смешанной общественно-частной (гибридной) экономики здравоохранения.

В заключение поздравляю авторов и читателей, рецензентов, членов редакционной коллегии и редакционного совета журнала «Acta biomedica scientifica» с наступающим Новым, 2023 годом и желаю всем здоровья, удачи и очередных профессиональных достижений в фундаментальной и практической медицине!

Для цитирования: Сорокиков В.А. Предисловие заместителя главного редактора к № 6 (2022). *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(6): 5-8. doi: 10.29413/ABS.2022-7.6.1

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF'S PREFACE TO ISSUE 6, 2022

Vladimir A. Sorokovikov

Dr. Sc. (Med.), Professor

Dear readers!

We present to your attention the final issue of our journal for 2022, which included works on the topical issues of Russian medical science and practical health-care, in particular, on biochemistry, internal diseases, clinical laboratory diagnostics, microbiology and virology, pathological physiology, traumatology and orthopedics, neurology and neurosurgery and many others.

I would like to highlight the most interesting of them.

The issue opens with two discussion articles. In the work of N.P. Babushkina et al. (Tomsk) "Association of genes of DNA repair systems with Parkinson's disease", the involvement of associated genes in the pathogenesis of Parkinson's disease through mitochondrial dysfunction is shown. A.A. Chuyanov et al. (Kemerovo) in their article "Olfactory HLA-associated mechanism of formation of married couples in the development of congenital heart diseases in children" prove that the presence of specific combinations of HLA-DRB1 alleles in mutual olfactory sympathies indicates the participation of HLA molecules in pheromonal reception. Both articles describe the role of certain pathogenic factors in the studied actual diseases and the possibilities of their early diagnosis.

The article by T.V. Prokofieva et al. (Astrakhan) demonstrates the relationship between the level of endogenous intoxication and the frequency of exacerbation and the severity of clinical manifestations of chronic obstructive pulmonary disease.

Articles on clinical medicine devoted to internal diseases are of scientific and practical interest. In the work of E.Yu. Chashkova et al. (Irkutsk) "Protracted fever after infliximab induction therapy in a patient with ulcerative colitis", the authors present a rare case of a paradoxical incurable hyperergic reaction that occurred after using genetically engineered biological therapy with tumor necrosis factor α blockers in a patient suffering from ulcerative colitis. A detailed study of this clinical case makes it possible to analyze undesirable manifestations and apply this experience in clinical practice.

In their literature review, L.A. Kuznetsova and N.E. Basova (Saint Petersburg) present the role of endothelial nitric oxide synthase and nitric oxide, as well as arginine, the enzyme substrate, in metabolic syndrome and COVID-19. According to the authors, nitric oxide therapy at certain stages of COVID-19 can become an affordable and quite effective way to treat such patients.

The interest of specialists can be heightened to the articles in the "Clinical laboratory diagnostics" section. In the work by P.A. Khromova et al. (Irkutsk, Saint Petersburg), it was found that the molecular mechanisms of *M. tuberculosis* adaptation to the therapy with anti-tuberculosis drugs are not unique for the child population, but reflect the general processes of the spread of drug resistance among *M. tuberculosis* strains in Russia as a whole.

The article by L.A. Dmitrieva et al. (Irkutsk) "Changes in the immunological reactivity in patients with coxarthrosis and the factors that determine them" is devoted to assessing the risk of possible postoperative complications in patients with severe articular pathology and can be interesting not only for specialists in clinical laboratory diagnostics, but also to orthopedic trauma surgeons.

The article by T.V. Meka-Mechenko et al. (Almaty) from the "Microbiology and Virology" section is dedicated to the determination of genotypic properties and description of gentotypes of collection strains of the plague microbe from different natural plague foci of the Republic of Kazakhstan.

A number of articles are devoted to research in traumatology and orthopedics and to the developed new technologies for the diagnosis and treatment of injuries and pathologies of the musculoskeletal system. The literature review by A.P. Ivankov and P.V. Seliverstov (Irkutsk) is of undoubted interest for specialists. It represents an urgent problem of modern traumatology – stress fractures associated with insufficiency of the condyles bone tissue – a special type of stress fractures that occur more often in people aged 50–55 years in response to everyday activity.

A group of authors under the guidance of S.N. Leonova (Irkutsk) presented a method that allows to objectively determine the relative position of the metatarsal heads and, accordingly, to choose the optimal surgical tactics for the treatment of patients with forefoot deformities.

Articles by D.V. Menshova et al. and D.B. Balzhinimaev et al. (Irkutsk) demonstrate high clinical efficiency of the developed new surgical technologies. The first article describes a method developed by the authors for the surgical treatment of massive ruptures of the rotator cuff tendons using transposition of the tendon of the latissimus dorsi muscle. The second article presents a comparison of the results of reconstruction of the anterior cruciate ligament with the preparation of an autograft according to the known Lubowitz method and according to a new method developed by the authors.

The section “Surgery” includes an article by E.A. Ilyicheva and G.A. Bersenev (Irkutsk), devoted to the determination of the features of multigland parathyroid disease in primary hyperparathyroidism in comparison with single-gland parathyroid disease, and the article by S.N. Styazhkina et al. (Izhevsk), which demonstrates a clinical case of a rare combination of phlegmonous appendicitis, peri-appendicitis, and diverticulitis.

The issue ends with an article by V.I. Perkhov et al. (Moscow), which describes the processes of displacement of market self-regulation and the genesis of a mixed public-private (hybrid) healthcare economy.

In conclusion, I would like to send a New Year greetings to the authors and readers, the reviewers, the members of the editorial board and editorial council of the “Acta biomedica scientifica” and to wish everyone health, good luck and further professional achievements in fundamental and practical medicine!

For citation: Sorokovikov V.A. Deputy Editor-in-Chief’s preface to issue 6, 2022. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(6): 5-8. doi: 10.29413/ABS.2022-7.6.1

СОДЕРЖАНИЕ

ПРЕДИСЛОВИЕ ЗАМЕСТИТЕЛЯ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Предисловие заместителя главного редактора к № 6 (2022). *Сорокиков В.А.* 5

ДИСКУССИОННЫЕ СТАТЬИ, ЛЕКЦИИ, НОВЫЕ ТРЕНДЫ МЕДИЦИНСКОЙ НАУКИ

Ассоциации генов систем репарации ДНК с болезнью Паркинсона. *Бабушкина Н.П., Никитина М.А., Брагина Е.Ю., Алифиров В.М., Постригань А.Е., Десяткина Е.А., Гомбоева Д.Е., Назаренко М.С.* 12

Роль ольфакторного HLA-ассоциированного механизма формирования супружеских пар в развитии врождённых пороков сердца у детей. *Чуянова А.А., Сеницкая А.В., Литвинова Н.А.* 22

БИОХИМИЯ

Прогностическое значение молекул средней массы у больных хронической обструктивной болезнью лёгких. *Прокофьева Т.В., Полунина О.С., Вороница Л.П., Полунина Е.А., Севостьянова И.В.* 34

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

Длительная гипертермия у пациента с язвенным колитом после индукционного курса инфликсимаба (случай из практики). *Чашкова Е.Ю., Пак Е.В., Шедоева Л.Р., Герасименко А.Н.* 45

Роль аргинина и эндотелиальной синтазы оксида азота при заболевании метаболическим синдромом и COVID-19. *Кузнецова Л.А., Басова Н.Е.* 51

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ

Когнитивные и эмоциональные нарушения, ассоциированные с COVID-19 (обзор литературы). *Поляков В.М., Черевикова И.А., Мясичев Н.А., Рычкова Л.В., Косовцева А.С., Вотинева А.С., Прохорова Ж.В., Колесников С.И.* 71

КЛИНИЧЕСКАЯ ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

Генотипическая и фенотипическая характеристика устойчивости к противотуберкулёзным препаратам штаммов *Mycobacterium tuberculosis*, выделенных от детей. *Хромова П.А., Жданова С.Н., Соловьёва Н.С., Синьков В.В., Машарский А.Э., Вязовая А.А., Мокроусов И.В., Рычкова Л.В., Колесникова Л.И., Журавлев В.Ю., Огарков О.Б.* 82

Опыт разработки и валидации метода определения тестостерона в сыворотке крови женщин репродуктивного возраста с использованием высокоэффективной жидкостной обращённо-фазовой хроматографии с тандемной масс-селективной детекцией аналита. *Сутурина Л.В., Бельских А.В., Шолохов Л.Ф., Рашидова М.А., Данусевич И.Н., Лазарева Л.М., Наделяева Я.Г., Беленькая Л.В., Аталян А.В., Вильсон Н.И., Игумнов И.А., Ивлева К.Д., Егорова И.Ю., Баирова Т.А.* 92

CONTENTS

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF'S PREFACE

Deputy Editor-in-Chief's preface to issue 6, 2022. *Sorokovikov V.A.* 5

DISCUSSION PAPERS, LECTURES, NEW TRENDS IN MEDICAL SCIENCE

Associations of genes of DNA repair systems with Parkinson's disease. *Babushkina N.P., Nikitina M.A., Bragina E. Yu., Alifirova V.M., Postrikan A.E., Deviatkina Ye.A., Gomboeva D.E., Nazarenko M.S.* 12

Olfactory HLA-associated mechanism of formation of married couples in the development of congenital heart diseases in children. *Chuyanov A.A., Sinitskaya A.V., Litvinova N.A.* 22

BIOCHEMISTRY

Prognostic value of molecules of average mass in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Prokofyeva T.V., Polunina O.S., Voronina L.P., Polunina E.A., Sevostyanova I.V.* 34

INTERNAL DISEASES

Protracted fever after infliximab induction therapy in a patient with ulcerative colitis (clinical case). *Chashkova E. Yu., Pak E.V., Shedoeva L.R., Gerasimenko A.N.* 45

The role of arginine and endothelial nitric oxide synthase in the pathogenesis of COVID-19 complicated by metabolic syndrome. *Kuznetsova L.A., Basova N.E.* 51

INFECTIOUS DISEASES

Cognitive and emotional impairments associated with COVID-19 (literature review). *Polyakov V.M., Cherevikova I.A., Myasishchev N.A., Rychkova L.V., Kosovtseva A.S., Votina A.S., Prokhorova Zh.V., Kolesnikov S.I.* 71

CLINICAL LABORATORY DIAGNOSTICS

Genotypic and phenotypic characteristics of *Mycobacterium tuberculosis* drug resistance in TB children. *Khromova P.A., Zhdanova S.N., Solovieva N.S., Sinkov V.V., Masharsky A.E., Vyazovaya A.A., Mokrousov I.V., Rychkova L.V., Kolesnikova L.I., Zhuravlev V.Yu., Ogarkov O.B.* 82

The experience in the development and validation of method for testosterone measurement in blood serum of premenopausal women using HPLC-MS/MS. *Suturina L.V., Belskikh A.V., Sholokhov L.F., Rashidova M.A., Danusevich I.N., Lazareva L.M., Nadeliaeva I.G., Belenkaia L.V., Atalyan A.V., Vilson N.I., Igumnov I.A., Ileva K.D., Egorova I.Yu., Bairova T.A.* 92

Особенности изменения иммунологической реактивности организма у пациентов с коксартрозом и факторы, их определяющие. *Дмитриева Л.А., Пивоваров Ю.И., Лебедев В.Ф.*

102

Changes in the immunological reactivity in patients with coxarthrosis and the factors that determine them. *Dmitrieva L.A., Pivovarov Yu.I., Lebedev V.F.*

МИКРОБИОЛОГИЯ И ВИРУСОЛОГИЯ

Генотипические свойства коллекционных штаммов чумного микроба из природных очагов чумы Казахстана. *Мека-Меченко Т.В., Избанова У.А., Абдел З.Ж., Накисбеков Н.О., Лукхнова Л.Ю., Байтурсын Б., Далибаев Ж.С., Умарова С.К.*

111

Genotypic properties of collection plague microbes strains from the natural plague foci of Kazakhstan. *Meka-Mechenko T.V., Izbanova U.A., Abdel Z.Zh., Nakisbekov N.O., Lukhnova L.Yu., Baitursyn B., Dalibayev Zh.S., Umarova S.K.*

Разработка подходов к селекции ДНК-аптамеров на основе мембранной ультрафильтрации комплекса аптамер – мишень. *Соловаров И.С., Хаснатинов М.А., Ляпунова Н.А., Кондратов И.Г., Данчинова Г.А.*

119

Development of DNA aptamer selection approach based on membrane ultrafiltration of aptamer/target complex. *Solovarov I.S., Khasnatinov M.A., Liapunova N.A., Kondratov I.G., Danchinova G.A.*

МОРФОЛОГИЯ, ФИЗИОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Нарушения макро- и микрогемодинамики как факторы сердечно-сосудистого риска у лиц молодого возраста с избыточной массой тела. *Дзампаева Ж.В., Такоева Е.А.*

128

MORPHOLOGY, PHYSIOLOGY AND PATHOPHYSIOLOGY

Macro- and microhemodynamic disorders as cardiovascular risk factors in overweight young people. *Dzampaeva Zh.V., Takoeva E.A.*

НЕВРОЛОГИЯ И НЕЙРОХИРУРГИЯ

Анализ осложнений и неудовлетворительных результатов хирургического лечения дегенеративного стеноза поясничного отдела позвоночного канала у лиц пожилого возраста. *Очкал С.В., Сороковиков В.А., Потапов В.Э., Ларионов С.Н.*

137

Analysis of complications and unsatisfactory results of surgical treatment of degenerative lumbar spinal stenosis in the elderly patients. *Ochkal S.V., Sorokovikov V.A., Potapov V.E., Larionov S.N.*

Современное состояние лучевой диагностики дегенеративных изменений на поясничном уровне позвоночника (обзор литературы). *Малаханов В.А., Селиверстов П.В., Медведникова Н.Ш., Куприянов А.В.*

146

The current state of radiodiagnostics of degenerative changes in the lumbar spine (literature review). *Malakhanov V.A., Seliverstov P.V., Medvednikova N.S., Kupriyanov A.V.*

Факторы локальной конверсии йодтиронинов во взаимосвязи с показателями гормонального, биохимического и гематологического профилей крови у больных со стенозами позвоночного канала и дурального мешка на поясничном уровне. *Родионова Л.В., Животенко А.П., Самойлова Л.Г., Бархатов Д.А., Пушкарев А.С., Ларионов С.Н., Потапов В.Э., Сорокиных В.А.*

161

Factors of local conversion of iodothyronines correlate with indicators of hormonal, biochemical, and hematological profiles in patients with spinal canal and dural sac stenosis of the lumbar spine. *Rodionova L.V., Zhivotenko A.P., Samoilova L.G., Barkhatov D.A., Pushkarev A.S., Larionov S.N., Potapov V.E., Sorokovikov V.A.*

Факторы риска неблагоприятного клинического течения раннего восстановительного периода ишемического инсульта у пациентов молодого и среднего возраста. *Болотова Э.Г., Шпрах В.В., Михалевич И.М.*

174

Risk factors for unfavorable clinical course of the early recovery period of ischemic stroke in young and middle-aged patients. *Bolotova E.G., Shprakh V.V., Mikhailovich I.M.*

ОФТАЛЬМОЛОГИЯ

Концепция коморбидности дисциркуляторной энцефалопатии и сосудистой оптической нейропатии (обзор литературы). *Юрьева Т.Н., Зайка А.А.*

181

The concept of comorbidity of dyscirculatory encephalopathy and vascular optical neuropathy (literature review). *Iureva T.N., Zaika A.A.*

Особенности морфологической и ультраструктурной организации роговицы (обзор литературы). *Халимов А.Р., Суркова В.К., Казакбаева Г.М., Усубов Э.Л., Халимова Л.И., Зайнуллина Н.Б.*

194

Features of morphological and ultrastructural organization of the cornea (literature review). *Khalimov A.R., Surkova V.K., Kazakbaeva G.M., Usubov E.L., Khalimova L.I., Zaynullina N.B.*

OPHTHALMOLOGY

ПСИХОЛОГИЯ И ПСИХИАТРИЯ

- Когнитивный статус у маломобильных лиц старшего возраста как предиктор неблагоприятных исходов. *Ткачева О.Н., Рунихина Н.К., Решетова А.А., Лысенков С.Н., Чердак М.А., Мхитарян Э.А., Сандаков Я.П., Шарашкина Н.В.* 203
- Профиль межполушарной асимметрии и когнитивные функции у подростков со средним и высоким уровнем интеллекта. *Черевикова И.А., Прохорова Ж.В., Поляков В.М., Рычкова Л.В., Песков В.П.* 212

ТРАВМАТОЛОГИЯ

- Магнитно-резонансная томография субхондральных переломов, связанных с недостаточностью костной ткани мыщелков коленного сустава (обзор литературы). *Иванков А.П., Селивёрстов П.В.* 221
- Сравнительный анализ результатов реконструкции передней крестообразной связки коленного сустава с подготовкой аутотрансплантата по известной и новой методикам. *Бальжинмаев Д.Б., Михайлов И.Н., Пусева М.Э., Тишков Н.В.* 229
- Новый рентгенологический способ обследования пациентов с деформациями переднего отдела стопы. *Леонова С.Н., Усольцев И.В., Косарева М.А.* 239
- Оценка эффективности хирургического лечения пациентов с массивными разрывами сухожилий вращательной манжеты плеча с использованием транспозиции сухожилия широчайшей мышцы спины. *Меньшова Д.В., Пономаренко Н.С., Куклин И.А., Тишков Н.В., Монастырев В.В., Поздеева Н.А.* 250

ХИРУРГИЯ

- Клинические особенности множественного поражения околощитовидных желёз при первичном гиперпаратиреозе. *Ильичева Е.А., Берсенева Г.А.* 258
- Острый флегмонозный аппендицит при редком варианте дивертикула червеобразного отростка (случай из практики). *Стяжкина С.Н., Климентов М.Н., Мальчиков А.Я., Пустовалова А.Д., Фазлыева И.И., Мухьярова Г.А.* 265

ЭКОНОМИКА И МЕНЕДЖМЕНТ В ЗДРАВООХРАНЕНИИ

- Корпоративно-индустриальная форма организации здравоохранения. *Перхов В.И., Янкевич Д.С., Петрова М.В., Корхмазов В.Т., Песенникова Е.В.* 272

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Инфаркт-лимитирующая эффективность дельторфина-II при индуцированном диетой метаболическом синдроме у старых крыс. *Нарыжная Н.В., Мухомедзянов А.В., Курбатов Б.К., Сиротина М.А., Килин М., Азев В.Н., Маслов Л.Н.* 281

PSYCHOLOGY AND PSYCHIATRY

- Cognitive status in older patients with limited mobility as a predictor of negative outcome. *Tkacheva O.N., Runikhina N.K., Reshetova A.A., Lysenkov S.N., Cherdak M.A., Mkhitaryan E.A., Sandakov Ya.P., Shara-shkina N.V.*
- Interhemispheric asymmetry profile and cognitive functions in adolescents with average and high intelligence. *Cherevikova I.A., Prokhorova Zh.V., Polyakov V.M., Rychkova L.V., Peskov V.P.*

TRAUMATOLOGY

- Magnetic resonance imaging of subchondral insufficiency fractures in the knee (literature review). *Ivanov A.P., Seliverstov P.V.*
- Comparative analysis of the results of the anterior cruciate ligament reconstruction using an autograft preparation by known and new methods. *Balzhinmaev D.B., Mikhaylov I.N., Puseva M.E. Tishkov N.V.*
- A new radiological method for examining patients with forefoot deformities. *Leonova S.N., Usoltsev I.V., Kosareva M.A.*
- Assessment of the effectiveness of surgical treatment of patients with massive ruptures of rotator cuff tendons using latissimus dorsi tendon transposition. *Menshova D.V., Ponomarenko N.S., Kuklin I.A., Tishkov N.V., Monastyrev V.V., Pozdeeva N.A.*

SURGERY

- Clinical features of sporadic multigland parathyroid disease. *Ilyicheva E.A., Bersenev G.A.*
- Acute phlegmonous appendicitis in rare variant of appendix diverticulum (case report). *Styazhkina S.N., Klimentov M.N., Malchikov A.Ya, Pustovalova A.D., Fazlyeva I.I., Mukhyarova G.A.*

ECONOMICS AND MANAGEMENT IN PUBLIC HEALTH SERVICE

- Corporate and industrial form of the organization of health care. *Perkhov V.I., Yankevich D.S., Petrova M.V., Korkhmazov V.T., Pesennikova E.V.*

EXPERIMENTAL RESEARCHES

- The infarct-limiting efficacy of deltorphin-II in old rats with diet-induced metabolic syndrome. *Naryzhnaya N.V., Mukhomedyanov A.V., Kurbatov B.K., Sirotnina M.A., Kilin M., Azev V.N., Maslov L.N.*

ДИСКУССИОННЫЕ СТАТЬИ, ЛЕКЦИИ, НОВЫЕ ТРЕНДЫ МЕДИЦИНСКОЙ НАУКИ DISCUSSION PAPERS, LECTURES, NEW TRENDS IN MEDICAL SCIENCE

АССОЦИИИ ГЕНОВ СИСТЕМ РЕПАРАЦИИ ДНК С БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА

Бабушкина Н.П.¹,
Никитина М.А.²,
Брагина Е.Ю.¹,
Алифиров В.М.²,
Постригань А.Е.¹,
Девяткина Е.А.²,
Гомбоева Д.Е.¹,
Назаренко М.С.^{1,2}

¹ Научно-исследовательский институт
медицинской генетики, ФГБНУ «Томский
национальный исследовательский
медицинский центр РАН» (634050,
г. Томск, Набережная реки Ушайки, 10,
Россия)

² ФГБОУ ВО «Сибирский государственный
медицинский университет» Минздрава
России (634050, г. Томск,
Московский тракт, 2, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Бабушкина Надежда Петровна,
e-mail: nad.babushkina@medgenetics.ru

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Примерно 5–10 % случаев болезни Паркинсона (БП) являются моногенными, в остальных случаях патология имеет многофакторную природу. Одним из признанных патогенетических путей БП является митохондриальная дисфункция, в частности накопление повреждений в митохондриальной ДНК. Соответственно, гены белков систем репарации ДНК являются перспективными генами-кандидатами для многофакторных форм БП.

Цель исследования. Пилотное изучение вовлечённости генов белков систем репарации ДНК в развитие болезни Паркинсона.

Материалы и методы. Ассоциативный анализ проведён при сравнении группы пациентов с БП ($n = 133$) с популяционной выборкой г. Томска ($n = 344$). Методом SNaPshot-анализа изучены 8 SNP в генах белков систем репарации ДНК (*rs560191* (*TP53BP1*); *rs1805800* и *rs709816* (*NBN*); *rs473297* (*MRE11A*); *rs1189037* и *rs1801516* (*ATM*); *rs1799977* (*MLH1*); *rs1805321* (*PMS2*)).

Результаты. К развитию БП предрасполагают частые аллели и гомозиготные по ним генотипы *rs1801516* в гене *ATM* (отношение шансов (*OR*, *odds ratio*) – 3,27 ($p = 0,000004$) и *OR = 3,46* ($p = 0,00008$) для рисковых аллеля и генотипа соответственно) и *rs1799977* в гене *MLH1* (*OR = 1,88* ($p = 0,0004$) и *OR = 2,42* ($p = 0,00007$) соответственно); гетерозиготы обладают протективным эффектом (*OR = 0,33* ($p = 0,0007$) и *OR = 0,46* ($p = 0,0007$) для *ATM* и *MLH1* соответственно). Также к БП предрасполагают редкий аллель *rs1805800* в гене *NBN* (*OR = 1,62* ($p = 0,019$)) и гомозиготный по нему генотип (*OR = 2,28* ($p = 0,016$)). Ассоциации с БП генов *ATM*, *MLH1*, *NBN* выявлены впервые.

Заключение. Нарушение функционирования митохондрий является одним из ключевых в патогенезе БП; при этом по меньшей мере два из трёх белковых продукта ассоциированных генов вовлечены в развитие дисфункции митохондрий. Соответственно, можно предположить вовлечённость ассоциированных генов в патогенез БП именно через митохондриальную дисфункцию.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, SNP, гены систем репарации ДНК, митохондриальная дисфункция

Для цитирования: Бабушкина Н.П., Никитина М.А., Брагина Е.Ю., Алифиров В.М., Постригань А.Е., Девяткина Е.А., Гомбоева Д.Е., Назаренко М.С. Ассоциации генов систем репарации ДНК с болезнью Паркинсона. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(6): 12-21. doi: 10.29413/ABS.2022-7.6.2

Статья поступила: 20.05.2022

Статья принята: 23.11.2022

Статья опубликована: 29.12.2022

ASSOCIATIONS OF GENES OF DNA REPAIR SYSTEMS WITH PARKINSON'S DISEASE

Babushkina N.P.¹,
Nikitina M.A.²,
Bragina E.Yu.¹,
Alifirova V.M.²,
Postrigan A.E.¹,
Deviatkina Ye.A.²,
Gomboeva D.E.¹,
Nazarenko M.S.^{1,2}

¹ Research Institute of Medical Genetics,
Tomsk National Research Medical Center,
Russian Academy of Sciences
(Ushaika embankment 10, Tomsk 634050,
Russian Federation)

² Siberian State Medical University
(Moskovsky tract 2, Tomsk 634050,
Russian Federation)

Corresponding author:

Nadezhda P. Babushkina,

e-mail: nad.babushkina@medgenetics.ru

ABSTRACT

Background. Approximately 5–10 % of cases of Parkinson's disease (PD) are monogenic, in other cases the pathology has a multifactorial etiology. One of recognized pathogenetic pathways of PD is mitochondrial dysfunction, in particular the accumulation of damage in mitochondrial DNA. Hence, the genes of DNA repair proteins are promising candidate genes for multifactorial forms of PD.

The aim. To study the involvement of genes of DNA repair proteins in the development of Parkinson's disease.

Materials and methods. The associative analysis was carried out while comparing a group of patients with PD ($n = 133$) with a Tomsk population sample ($n = 344$). SNaPshot analysis was used to study 8 SNPs in genes of DNA repair proteins (*rs560191* (*TP53BP1*); *rs1805800* and *rs709816* (*NBN*); *rs473297* (*MRE11A*); *rs1189037* and *rs1801516* (*ATM*); *rs1799977* (*MLH1*); *rs1805321* (*PMS2*)).

Results. Common alleles and homozygous *rs1801516* genotypes in the *ATM* gene predispose the development of PD (odds ratio (OR) – 3.27 ($p = 0.000004$) and OR = 3.46 ($p = 0.00008$) for risk alleles and genotype respectively) and *rs1799977* in the *MLH1* gene (OR = 1.88 ($p = 0.0004$) and OR = 2.42 ($p = 0.00007$) respectively); heterozygotes have a protective effect (OR = 0.33 ($p = 0.0007$) and OR = 0.46 ($p = 0.0007$) for *ATM* and *MLH1*, respectively). The rare *rs1805800* allele in the *NBN* gene (OR = 1.62 ($p = 0.019$)) and a homozygous genotype for it (OR = 2.28 ($p = 0.016$)) also predispose to PD. Associations with PD of the *ATM*, *MLH1*, *NBN* genes were revealed for the first time.

Conclusion. Mitochondrial dysfunction is one of the key factors in the pathogenesis of PD, while at least two of the three protein products of associated genes are involved in the development of mitochondrial dysfunction. Accordingly, it can be assumed that associated genes are involved in the pathogenesis of PD precisely through mitochondrial dysfunction.

Key words: Parkinson's disease, SNP, DNA repair systems genes, mitochondrial dysfunction

For citation: Babushkina N.P., Nikitina M.A., Bragina E.Yu., Alifirova V.M., Postrigan A.E., Deviatkina Ye.A., Gomboeva D.E., Nazarenko M.S. Associations of genes of DNA repair systems with Parkinson's disease. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(6): 12-21. doi: 10.29413/ABS.2022-7.6.2

Received: 20.05.2022

Accepted: 23.11.2022

Published: 29.12.2022

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Паркинсона (БП) является вторым по распространенности нейродегенеративным заболеванием, при котором происходит гибель нейронов, секретирующих дофамин в чёрной субстанции головного мозга, что проявляется асимметричной брадикинезией, ригидностью и тремором покоя. Хотя моторные симптомы БП можно контролировать с помощью заместительной дофаминергической терапии, в настоящее время нет способов, которые могли бы предотвратить заболевание, замедлить его прогрессию, избежать развития немоторных симптомов. Причиной этому является ограниченное понимание основополагающих причин БП и их биохимических последствий [1].

Исследования генетических факторов развития БП ведутся в течение нескольких десятилетий, что привело к лучшему осознанию её гетерогенности. Примерно в 5–10 % случаев можно говорить о моногенных формах БП, поскольку у пациентов выявляются мутации в ряде хромосомных локусов (к настоящему моменту их описано более 18), причём во многих случаях непосредственно причинные гены ещё неизвестны. Однако у большинства пациентов с БП мутации в этих генах отсутствуют [2–4]. Даже полногеномное секвенирование позволяет выявить генетическую причину не более чем у 11 % пациентов [5]. Интересно, что спектр генов с мутациями *de novo*, являющимися причиной развития БП с ранним началом, широк и этноспецифичен [6–8]. Помимо этого, выявлен ряд генов, ассоциированных с БП [9].

Большинство мутаций, описанных при моногенных формах БП, находятся в генах, белковые продукты которых регулируют окислительный стресс и митохондриальную функцию [10]. Нарушение клеточного гомеостаза, в поддержании которого активно участвуют митохондрии, и особенно накопление активных форм кислорода (АФК), в производстве которых митохондриям отводится ведущая роль, могут вызывать гибель нейронов. Считается, что все нейродегенеративные заболевания на определённых стадиях патогенеза связаны с митохондриальной дисфункцией [11, 12]. Митохондриальная дисфункция может приводить к снижению активности электрон-транспортной цепи (ЭТЦ), избыточному образованию АФК, накоплению Ca^{2+} в митохондриальном матриксе, нарушению взаимодействий между митохондриями и другими органеллами, активации механизмов апоптоза, некроптоза, аутофагии [13–16]. Помимо производства АТФ, митохондрии в нейронах участвуют в нейротрансмиссии и синаптической пластичности, в дифференцировке нейронов [12, 17]. Несмотря на то, что нарушение функционирования митохондрий является критическим фактором в развитии БП, точный механизм реализации этого процесса до настоящего времени неизвестен. Вместе с тем накапливаются факты, подтверждающие её роль на всех стадиях патогенеза [18–20]. Например, давно известно о сниженной активности комплекса I ЭТЦ в чёрной субстанции больных БП [21]. В экспериментах *in vivo* показано, что воздействие ингибиторов комплекса I приводит к накоплению гиперфосфорилированного τ -белка и α -синуклеина

[12, 22]. Сами по себе являясь основными нейропатологическими компонентами БП, олигомеры α -синуклеина накапливаясь, усугубляют ситуацию, нарушая функционирование других компонентов ЭТЦ [23, 24]. Кроме того, у пациентов с БП отмечаются нарушения морфологии и митохондриальной динамики, фрагментация митохондрий, дефицит деградации дисфункциональных митохондрий посредством аутофагии (митофагии) [25–28].

Факторы, вызывающие митохондриальную дисфункцию, разнообразны; среди них возраст, генетическая предрасположенность, нездоровый образ жизни, стресс и т. д. [12, 29]. Одним из таких факторов является накопление повреждений в митохондриальной ДНК. Вследствие физической близости к источникам АФК и отсутствия гистонов скорость мутагенеза в митохондриях в 10–20 раз выше, чем в ядерном геноме [30, 31]. Окислительные повреждения ДНК устраняются с помощью различных репарационных систем: эксцизионной репарации как оснований, так и нуклеотидов (BER, base excision repair и NER, nucleotide excision repair); мисматч-репарации (MMR, mismatch repair), а также репарации двуцепочечных разрывов ДНК. Предполагается, что все эти ферментативные системы не полностью аналогичны ядерным, но степень различий обсуждается [31–33]. Для ряда белков систем репарации ДНК доказана их локализация в митохондриях и их вовлечённость в развитие митохондриальной дисфункции. Так, на моделях *in vivo* и *in vitro* показано, что потеря активности АТМ (член семейства P13/P14 киназ, контролирует наличие двуцепочечных разрывов ДНК через индуцированные ими изменения в структуре хроматина, имеет сотни мишеней) приводит к быстрым изменениям в митохондриальном гомеостазе, что свидетельствует о дополнительной, не связанной с репарацией ДНК, роли АТМ в функционировании митохондрий. В то же время показано, что в результате нокаута гена *ATM* у мышей наблюдается повышение уровней митохондриальных АФК, возможно, из-за сниженной активности комплекса I ЭТЦ [34]. Снижение активности комплекса I наблюдается также при дефиците в клетке белков комплекса MMR – MLH1 и MSH2 (основные компоненты пост-репликативной мисматч-репарации ДНК, вовлечённые также и в другие пути репарации ДНК). При потере MLH1, кроме того, существенно снижается количество копий мтДНК в клетке [35, 36]. Роль BRCA1 (ядерный фосфопротеин, играющий важную роль в поддержании геномной стабильности в целом) в поддержании стабильности как ядерного, так и митохондриального геномов считается универсальной [37]. Участие в функционировании MMEJ показано для продуктов генов *MRE11*, *RAD50*, *NBN*, *BLM*, однако экспериментальные доказательства присутствия и функциональной значимости в митохондриях в настоящее время получены только для *MRE11* и *RAD50* (участвуют в репарации двуцепочечных разрывов ДНК, формировании теломер, проверке повреждений ДНК) [31, 38, 39]. На наличие важной роли белков репарационных систем ДНК в митохондриях также указывает тот факт, что нарушения в ультраструктуре и функциях митохондрий, повышенная продукция митохондриальных АФК характерны для моногенных заболеваний, вызываемых мута-

циями в ряде генов белков данных систем (атаксии-телеангиоэктазии и подобного ей заболевания (ATLD, ataxia-telangiectasia-like disorder), синдромов Блума, Ниймегена, Кокейна и пигментной ксеродермы) [40, 41].

Исходя из вышесказанного, мы предположили, что гены белков систем репарации ДНК являются перспективными генами-кандидатами для многофакторных или олигогенных форм БП.

Цель настоящего исследования заключалась в проведении пилотного исследования вовлеченности генов белков систем репарации ДНК в развитие болезни Паркинсона.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Группа пациентов с БП была сформирована на кафедре неврологии СибГМУ; диагноз устанавливался в соответствии с Клиническими диагностическими критериями болезни Паркинсона Общества двигательных расстройств (Movement Disorder Society Clinical Diagnostic Criteria for Parkinson's Disease) [42]. В исследование включено 133 пациента с БП, средний возраст – 63,7 года (37 % мужчин, средний возраст – 65,2 года; 63 % женщин, средний возраст – 62,8 года). Размер выборок предварительно не рассчитывался.

В качестве контрольной группы привлечена популяционная выборка г. Томска (387 индивидов; средний возраст – 47,0 лет), равномерно представленная по полу (51 % мужчин, средний возраст – 46,7 года; 49 % женщин, средний возраст – 48,0 лет), сформированная из образцов ДНК «Биобанка населения Северной Евразии» НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ. Сравнение пациентов с популяционным контролем даёт ряд преимуществ, поскольку в таком контроле присутствуют индивиды с различными заболеваниями, доля которых определяется распространённостью данных патологий в обследуемой популяции. Поэтому при проведении ассоциативного анализа вероятность получить ложноположительные результаты значительно меньше, чем при сравнении выбо-

рок больных со здоровыми в отношении изучаемых патологий индивидами, хотя вероятность получения ложноотрицательных результатов выше.

Молекулярно-генетическое исследование выполнено на базе и с использованием научно-исследовательского оборудования и экспериментального биологического материала Центра коллективного пользования «Медицинская геномика» НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ.

План и проведение исследования соответствуют принципам Надлежащей клинической практики (GCP, Good Clinical Practice) и Хельсинкской декларации. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом (ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; регистрационный номер № 7813 от 27.05.2019). Обследование и забор венозной крови всех лиц проводились только после подписания информированного согласия.

Проанализировано 8 полиморфных вариантов (SNP, single-nucleotide polymorphism) (табл. 1): rs560191 гена *TP53BP1*; rs1805800 и rs709816 гена *NBN*; rs473297 гена *MRE11A*; rs1189037 и rs1801516 гена *ATM*; rs1799977 гена *MLH1*; rs1805321 гена *PMS2*. Используемые в исследовании праймеры и пробы приведены в таблице 2.

Генотипирование маркеров в генах белков систем репарации ДНК проводили с помощью SNaPshot-анализа на платформе ABI Genetic Analyzer 3730 (Thermo Fisher Scientific, США), согласно протоколу фирмы-производителя [43].

SNaPshot-анализ представляет собой вариант минисеквенирования, основанный на однонуклеотидном удлинении проб и позволяющий проводить мультиплексное исследование. Данный анализ состоит из нескольких этапов: амплификация с последующей ферментативной очисткой; реакция минисеквенирования (в которой пробы гибридизуются с ПЦР-продуктом, а затем удлиняются на один ди-дезоксинуклеотид (ddNTP, «терминатор»)) с последующей ферментативной очисткой; разделение в полимере с помощью капиллярного гель-электрофореза на генетическом анализаторе. В мульти-

ТАБЛИЦА 1
ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОАНАЛИЗИРОВАННЫХ SNP

Гены	Полиморфные варианты	Типы замены и локализация
<i>ATM</i>	rs189037	5'UTR
	rs1801516	несинонимичная (Asp1853Asn)
<i>NBN</i>	rs1805800	рядом с 5'UTR
	rs709816	синонимичная (Asp399)
<i>TP53BP1</i>	rs560191	несинонимичная (Asp353Glu)
<i>MRE11A</i>	rs473297	5'UTR
<i>MLH1</i>	rs1799977	несинонимичная (Ile219Val)
<i>PMS2</i>	rs1805321	несинонимичная (Pro364Ser)

TABLE 1
CHARACTERISTICS OF THE ANALYZED SNPs

ТАБЛИЦА 2
ИСПОЛЬЗОВАННЫЕ ДЛЯ АНАЛИЗА ПРАЙМЕРЫ
И ПРОБЫ

TABLE 2
PRIMERS AND PROBES USED FOR ANALYSIS

Маркеры	Олигонуклеотиды
<i>NBN</i> rs709816	F: TCTGATGGAGTTGGTCTGCTG R: GAGTTGCTTTCTTGGGATGG Z: GACTGACTGACTGACTCAGGACTCCTTTACAGTGGGTGC
<i>MRE11A</i> rs473297	F: TTCCAAGGGTGTCTCTGA R: GACTTAGGTATCAAGAAATCAGTATCTTGGGG Z: GACTTAGGTATCAAGAAATCAGTATCTTGGGG
<i>PMS2</i> rs1805321	F: GTCCTGAACCTCTAGCCTC R: GCTCTGTCCGTAGGGTCACT Z: GACTTTTCAAGTGCCATCTCTGACAAAGGCGTCCTGAGA
<i>TP53BP1</i> rs560191	F: GCGAACCTCTTGGCCCTA R: GGCAGCTCAGTAGTGTCAATCT Z: GACTGACTGACTGACTATTTTAGGCTTACTTACGTGGAAAGACT
<i>NBN</i> rs1805800	F: TATGTAGTTTCGTGCGTTTGC R: TTGAGACAGGTGGAAGTGGA Z: GACTGACTGACTATAATGCCACACTTTCAGCTAATCACATG
<i>ATM</i> rs1801516	F: TTTAGCAGTATGTTGAGTTTATGGC R: GGCAACTTTTATCTCCATTCCA Z: TTCCATACTTGATTCATGATATTTTACTCCAA
<i>ATM</i> rs189037	F: CTGCTTGGCGTTGCTTCTTC R: TGGAGTGAGGAGAGGGAGGA Z: TAACGGAGAAAAGAAGCCGTGGCC
<i>MLH1</i> rs1799977	F: ATAGTTTGCTGGTGGAGATA R: ATGTGATGGAATGATAAACC Z: GACTGACTGACTTGCCTCAACCGTGGACAATATTCGCTCC

Примечание. F (forward) – прямой праймер; R (reverse) – обратный праймер; Z – SNaShot-праймер (зонд).

плексной реакции пробы для каждого маркера, гибридизующиеся с ПЦР-продуктами, различаются по длине; «терминаторы» (с помощью которых определяется генотип) помечены флуоресцентными красителями разного цвета. В наборе SNaPhot Multiplex Ready Reaction Mix (Thermo Fisher Scientific, США), согласно спецификации фирмы-производителя, ddATP помечен красителем dR6G (зелёный цвет), ddCTP – dTAMRA (жёлтый цвет), ddUTP – dROX (красный цвет), ddGTP – dR110 (синий цвет). В результате для каждого SNP в зависимости от гетерозиготного или гомозиготного генотипа регистрировались 1 или 2 пика (накладывающихся или пространственно разнесённых), окрашенных в разные цвета (рис. 1).

Анализ полученных результатов проводился с помощью программного обеспечения GeneMapper Software v. 4.1 (Applied Biosystems, США).

Статистическую обработку данных проводили с использованием стандартных подходов (критерий χ^2 Пирсона; отношение шансов (OR, odds ratio) с 95%-м доверительным интервалом (95% CI, confidence interval)). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Были проанализированы 8 однонуклеотидных полиморфных вариантов в 6 генах различных систем репарации ДНК: гены *NBN*, *MRE11*, *ATM*, *TP53BP1* кодируют белки, относящиеся к системам репарации двуцепочечных разрывов ДНК; гены *MLH1*, *PMS2* – белки системы mismatch-репарации. Выбранные маркеры либо локализованы в регуляторных регионах (5' UTR), либо представ-

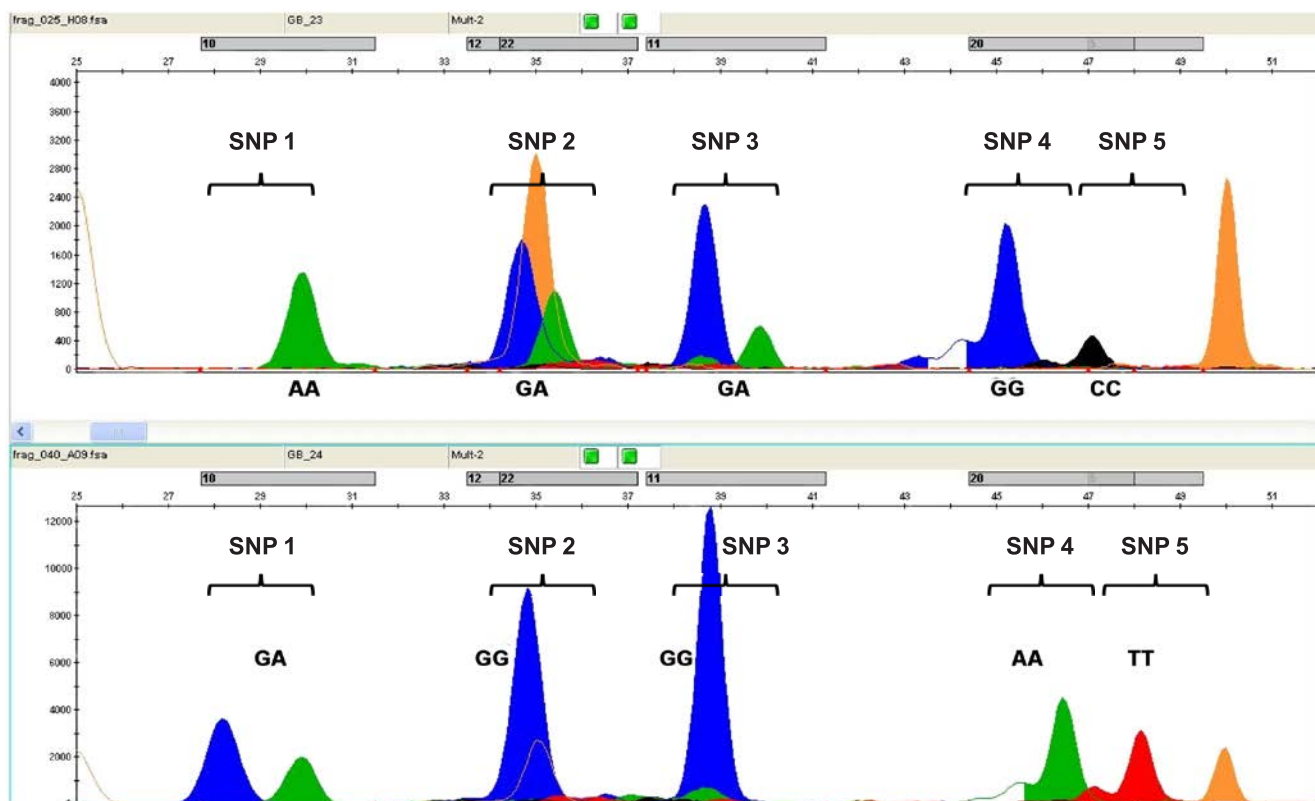


РИС. 1.

SNaPshot-анализ: хроматограмма 5 SNP для двух образцов ДНК. Каждому маркеру соответствует определённое положение относительно размерного стандарта (оранжевые пики). Для каждого SNP регистрируются 1 или 2 пика (накладывающихся или пространственно разнесённых), окрашенных в разные цвета

FIG. 1.

SNaPshot analysis: chromatogram of 5 SNPs for two DNA samples. Each marker corresponds to a certain position relative to the size standard (orange peaks). For each SNP, 1 or 2 peaks (overlapping or spatially separated) painted in different colors are registered

ляют собой замены в кодирующей последовательности генов (см. табл. 1).

Все изученные SNP полиморфны в проанализированных выборках, для всех маркеров соблюдается равновесие Харди – Вайнберга.

При сравнении выборки пациентов с БП с популяционной выборкой зарегистрированы статистически значимые различия по частотам как аллелей, так и генотипов трёх из изученных SNP (табл. 3; рис. 2).

Так, различия выявляются для rs1805800 – одного из двух исследованных маркеров в гене *NBN* ($p = 0,019$ и $p = 0,028$ по частотам аллелей и генотипов соответственно). Рисковый эффект редкого аллеля T ($OR = 1,62$ (95% CI: 1,08–2,43); $\chi^2 = 5,48$; $p = 0,019$) реализован через гомозиготный генотип TT ($OR = 2,28$ (95% CI: 1,15–4,50); $\chi^2 = 5,72$; $p = 0,016$), частота которого в группе больных БП в 1,9 раза выше, чем в контроле (27,87 % и 14,5 % соответственно) (см. табл. 3; рис. 2).

В гене *ATM* различия также выявлены только по одному из изученных маркеров – экзонному варианту rs1801516 ($p = 0,00004$ и $p = 0,0002$ по частотам аллелей и генотипов соответственно). К развитию патологии предрасполагает частый аллель G ($OR = 3,27$ (95% CI: 1,79–6,10); $\chi^2 = 16,88$; $p = 0,000004$) и генотип GG ($OR = 3,46$ (95% CI: 1,79–6,81); $\chi^2 = 15,61$; $p = 0,00008$). Выраженным

протективным эффектом обладает гетерозиготный генотип ($OR = 0,33$ (95% CI: 0,16–0,65); $\chi^2 = 11,4$; $p = 0,0007$), встречающийся в контрольной группе в 2,5 раза чаще, чем у больных БП (см. табл. 3; рис. 2).

Различия между исследованными группами выявляются также по rs1799977 в гене *MLH1* ($p = 0,0004$ и $p = 0,0002$ для частот аллелей и генотипов соответственно). Рисковый эффект определяется для аллеля A ($OR = 1,88$ (95% CI: 1,31–2,70); $\chi^2 = 12,38$; $p = 0,0004$) и генотипа AA ($OR = 2,42$ (95% CI: 1,54–3,80); $\chi^2 = 15,85$; $p = 0,00007$). Гетерозиготный генотип AG является протективным ($OR = 0,46$ (95% CI: 0,29–0,73); $\chi^2 = 11,50$; $p = 0,0007$) (см. рис. 2).

Для двух из трёх генов, ассоциированных в настоящем исследовании с БП, показана вовлечённость в функционирование митохондрий. Так, известно, что киназа ATM непосредственно задействована в модуляции митохондриального гомеостаза при генотоксическом стрессе, хотя этот механизм до конца не ясен [44, 45]. Уже это обстоятельство может объяснять ассоциированность полиморфизма гена *ATM* с БП. Помимо этого, известно, что при атаксии-телеангиэктазии (вызываемой мутациями в гене *ATM*) наблюдаются нейродегенеративные изменения в мозжечке, а также амилоидные агрегаты [46]. Данный факт может служить косвенным свидетельством того, что продукт гена *ATM* вовле-

ТАБЛИЦА 3
ЧАСТОТЫ АЛЛЕЛЕЙ И ГЕНОТИПОВ
ПРОАНАЛИЗИРОВАННЫХ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ

TABLE 3
ALLELE AND GENOTYPE FREQUENCIES OF THE ANALYZED
POLYMORPHIC VARIANTS

Гены и полиморфные варианты	Генотипы	Популяционная выборка г. Томска		Группа пациентов с БП		Достигнутый уровень статистической значимости различий между группами
		<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
<i>TP53BP1</i> rs56091	G/G	201	56,62	57	65,52	0,319
	G/C	127	35,77	25	28,74	
	C/C	27	7,61	5	5,75	
	редкий аллель: C	181	25,49	35	20,11	0,167
<i>NBN</i> rs1805800	C/C	126	38,07	17	27,87	0,028
	C/T	157	47,43	27	44,26	
	T/T	48	14,50	17	27,87	
	редкий аллель: T	281	38,22	61	50,00	0,019
<i>NBN</i> rs709816	A/A	114	32,76	23	27,6	0,323
	A/G	164	47,13	39	45,88	
	G/G	70	20,11	23	27,06	
	редкий аллель: G	304	43,68	85	50	0,162
<i>MRE11A</i> rs473297	T/T	87	25,07	23	23,96	0,964
	T/G	184	53,03	51	53,12	
	G/G	76	21,9	22	22,92	
	редкий аллель: G	336	48,41	95	49,48	0,858
<i>ATM</i> rs189037	A/A	131	34,38	27	32,93	0,968
	A/G	187	49,08	41	50	
	G/G	63	16,54	14	17,07	
	редкий аллель: G	313	41,08	69	42,07	0,882
<i>ATM</i> rs1801516	G/G	222	69,38	102	88,70	0,0002
	G/A	84	26,25	12	10,43	
	A/A	14	4,38	1	0,87	
	редкий аллель: A	112	17,50	6,09	7,14	0,00004
<i>MLH1</i> rs1799977	A/A	143	41,69	76	63,33	0,0002
	A/G	169	49,27	37	30,83	
	G/G	31	9,04	7	5,83	
	редкий аллель: G	231	33,67	51	21,25	0,0004
<i>PMS2</i> rs1805321	C/C	108	31,3	24	31,17	0,999
	C/T	166	48,12	37	48,05	
	T/T	71	20,58	16	20,78	
	редкий аллель: T	308	44,64	69	44,81	0,959

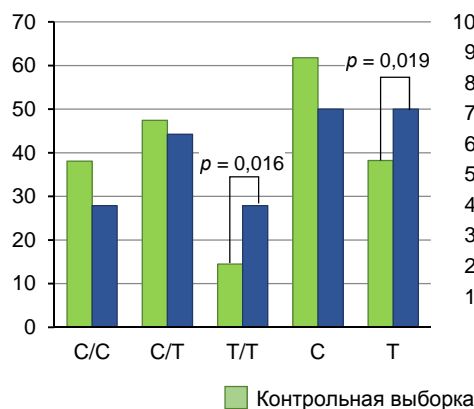


РИС. 2.

Ассоциированные с болезнью Паркинсона полиморфные варианты: rs1805800 в гене NBN, rs1801516 в гене ATM и rs1799977 в гене MLH1

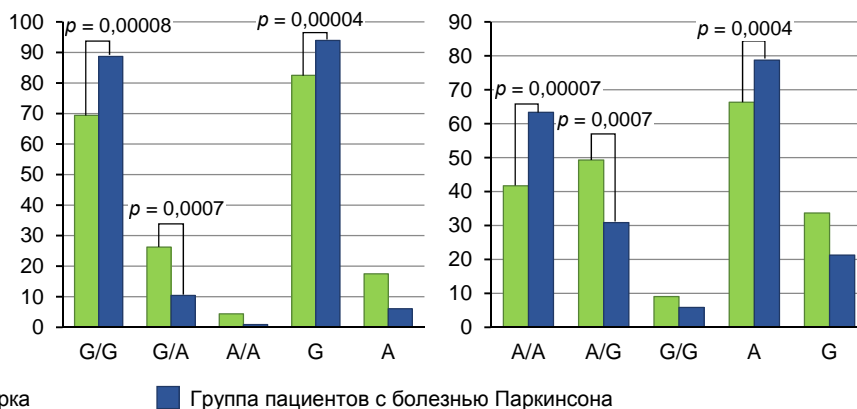


FIG. 2.

Parkinson's disease associated polymorphic variants: rs1805800 in the NBN gene, rs1801516 in the ATM gene, and rs1799977 in the MLH1 gene

чён в механизмы нейродегенерации через потерю функции активации ATM в ответ на окислительный стресс. Действительно, согласно литературным данным, отсутствие активации ATM вследствие окислительного стресса приводит к формированию агрегатов широкого спектра белков [47]. Вышесказанное позволяет предполагать, что данный феномен может оказывать модулирующее воздействие на агрегацию α-синуклеина и, таким образом, объяснять вовлечённость ATM в патогенез БП.

Имеющиеся в настоящее время данные указывают на то, что MLH1 оказывает своё влияние на функционирование митохондрий, главным образом, через своевременное устранение повреждений ДНК; существуют экспериментальные доказательства присутствия MLH1 в митохондриях [36, 48]. Однако также показано, что наличие MLH1 критично для работы комплекса I в дыхательной цепи митохондрий и (через неизвестный пока механизм) определяет копийность мтДНК в клетке [36, 49]. Есть предположение, что дисфункция митохондрий, вызываемая нарушением работы белков системы мисматч-репарации, может быть опосредована нарушением взаимодействия MLH1/ATM [36]. Это взаимодействие критично при сборке белкового комплекса при репарационном ответе на мисматчи ДНК [49]. В то же время дисфункция митохондрий в ответ на дефицит ферментов систем мисматч-репарации может реализовываться через неизвестный пока механизм.

Информации о вовлечённости в развитие митохондриальной дисфункции продукта гена NBN в доступной литературе не удалось обнаружить. Тем не менее, известно, у пациентов с синдромом Ниймегена (вызываемом мутациями в гене NBN) характерной чертой является хронический окислительный стресс [40]. Кроме того, нибрин (кодированный геном NBN) функционирует в составе белкового комплекса MRN (MRE11-RAD50-NBN); в каноническом пути репарации ДНК этот комплекс необходим для активации ATM. Комплекс MRN вовлечён, в том числе, в процессы микрогомологически опосредованного сшивания концов – пути репарации повреждённой ДНК, наличие которого в митохондриях доказано [31, 38, 39].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в проведённом исследовании впервые выявлены ассоциации с БП генов ATM, MLH1, NBN. Предрасполагают к развитию БП частые аллели и гомозиготные по ним генотипы несинонимичных замен rs1801516 в гене ATM и rs1799977 в гене MLH1, при этом гетерозиготы по обоим маркерам обладают протективным эффектом. Кроме того, с БП ассоциирована промоторная замена в гене NBN (rs1805800); редкий аллель и гомозиготный генотип по рисковому аллелю предрасполагают к развитию заболевания. Поскольку, с одной стороны, нарушение функционирования митохондрий является одним из ключевых в патогенезе БП, а с другой – по меньшей мере два из трёх белковых продуктов ассоциированных генов вовлечены в развитие дисфункции митохондрий, то с высокой долей вероятности можно предположить, что ассоциированные гены вовлечены в патогенез БП именно через митохондриальную дисфункцию.

Финансирование

Исследование выполнено при частичной грантовой поддержке научно-исследовательских проектов, выполняемых молодыми учёными («Роль генов репарации в патогенезе болезни Паркинсона, болезни Гентингтона и нормального (здорового) старения», 2021–2023 гг.)

Работа выполнена при частичном финансировании Государственного задания Министерства науки и высшего образования № 122020300041-7.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Elbaz A, Carcaillon L, Kab S, Moisan F. Epidemiology of Parkinson's disease. *Rev Neurol (Paris)*. 2016; 172(1): 14-26. doi: 10.1016/j.neurol.2015.09.012

2. Siitonen A, Nalls MA, Hernandez D, Gibbs JR, Ding J, Ylikotila P, et al. Genetics of early-onset Parkinson's disease in Finland: Exome sequencing and genome-wide association study. *Neurobiol Aging*. 2017; 53: 195.e7-195.e10. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2017.01.019
3. Cherian A, Divya KP. Genetics of Parkinson's disease. *Acta Neurol Belg*. 2020; 120(6): 1297-1305. doi: 10.1007/s13760-020-01473-5
4. Bloem BR, Okun MS, Klein C. Parkinson's disease. *Lancet*. 2021; 397(10291): 2284-2303. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00218-X
5. Schormair B, Kemlink D, Mollenhauer B, Fiala O, Machetanz G, Roth J, et al. Diagnostic exome sequencing in early-onset Parkinson's disease confirms VPS13C as a rare cause of autosomal-recessive Parkinson's disease. *Clin Genet*. 2018; 93(3): 603-612. doi: 10.1111/cge.13124
6. Puschmann A. New genes causing hereditary Parkinson's disease or Parkinsonism. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2017; 17(9): 66. doi: 10.1007/s11910-017-0780-8
7. Lin CH, Chen PL, Tai CH, Lin HI, Chen CS, Chen ML, et al. A clinical and genetic study of early-onset and familial parkinsonism in Taiwan: An integrated approach combining gene dosage analysis and next-generation sequencing. *Mov Disord*. 2019; 34(4): 506-515. doi: 10.1002/mds.27633
8. Li N, Wang L, Zhang J, Tan EK, Li J, Peng J, et al. Whole-exome sequencing in early-onset Parkinson's disease among ethnic Chinese. *Neurobiol Aging*. 2020; 90: 150.e5-150.e11. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2019.12.023
9. OMIM. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim> [date of access: 16.05.2022].
10. Wu YY, Kuo HC. Functional roles and networks of non-coding RNAs in the pathogenesis of neurodegenerative diseases. *J Biomed Sci*. 2020; 27(1): 49. doi: 10.1186/s12929-020-00636-z
11. Angelova PR, Abramov AY. Role of mitochondrial ROS in the brain: From physiology to neurodegeneration. *FEBS Lett*. 2018; 592(5): 692-702. doi: 10.1002/1873-3468.12964
12. Vodickova A, Koren SA, Wojtovich AP. Site-specific mitochondrial dysfunction in neurodegeneration. *Mitochondrion*. 2022; 64: 1-18. doi: 10.1016/j.mito.2022.02.004
13. Celsi F, Pizzo P, Brini M, Leo S, Fotino C, Pinton P, et al. Mitochondria, calcium and cell death: A deadly triad in neurodegeneration. *Biochim Biophys Acta*. 2009; 1787(5): 335-344. doi: 10.1016/j.bbbaio.2009.02.021
14. Subramaniam SR, Chesselet MF. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in Parkinson's disease. *Prog Neurobiol*. 2013; 106-107: 17-32. doi: 10.1016/j.pneurobio.2013.04.004
15. Paillusson S, Gomez-Suaga P, Stoica R, Little D, Gissen P, Devine MJ, et al. α -Synuclein binds to the ER-mitochondria tethering protein VAPB to disrupt Ca^{2+} homeostasis and mitochondrial ATP production. *Acta Neuropathol*. 2017; 134(1): 129-149. doi: 10.1007/s00401-017-1704-z
16. Chan DC. Mitochondrial dynamics and its involvement in disease. *Annu Rev Pathol*. 2020; 15: 235-259. doi: 10.1146/annurev-pathmechdis-012419-032711
17. Iwata R, Casimir P, Vanderhaeghen P. Mitochondrial dynamics in postmitotic cells regulate neurogenesis. *Science*. 2020; 369(6505): 858-862. doi: 10.1126/science.aba9760
18. Bose A, Beal MF. Mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease. *J Neurochem*. 2016; 139(Suppl 1): 216-231. doi: 10.1111/jnc.13731
19. Franco R, Rivas-Santisteban R, Navarro G, Pinna A, Reyes-Resina I. Genes implicated in familial Parkinson's disease provide a dual picture of nigral dopaminergic neurodegeneration with mitochondria taking center stage. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(9): 4643. doi: 10.3390/ijms22094643
20. Fones IH, Tzoulis C. Mitochondrial respiratory chain dysfunction – A hallmark pathology of idiopathic Parkinson's disease? *Front Cell Dev Biol*. 2022; 10: 874596. doi: 10.3389/fcell.2022.874596
21. Schapira AH, Cooper JM, Dexter D, Jenner P, Clark JB, Marsden CD. Mitochondrial complex I deficiency in Parkinson's disease. *Lancet*. 1989; 1(8649): 1269. doi: 10.1016/s0140-6736(89)92366-0
22. Höglinger GU, Lannuzel A, Khondiker ME, Michel PP, Duyckaerts C, Feger J, et al. The mitochondrial complex I inhibitor rotenone triggers a cerebral tauopathy. *J Neurochem*. 2005; 95(4): 930-939. doi: 10.1111/j.1471-4159.2005.03493.x
23. Rocha EM, De Miranda B, Sanders LH. Alpha-synuclein: Pathology, mitochondrial dysfunction and neuroinflammation in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis*. 2018; 109(Pt B): 249-257. doi: 10.1016/j.nbd.2017.04.004
24. Zambon F, Cherubini M, Fernandes HJR, Lang C, Ryan BJ, Volpato V, et al. Cellular α -synuclein pathology is associated with bioenergetic dysfunction in Parkinson's iPSC-derived dopamine neurons. *Hum Mol Genet*. 2019; 28(12): 2001-2013. doi: 10.1093/hmg/ddz038
25. Liu J, Liu W, Li R, Yang H. Mitophagy in Parkinson's disease: From pathogenesis to treatment. *Cells*. 2019; 8(7): 712. doi: 10.3390/cells8070712
26. Van Laar VS, Berman SB. Mitochondrial dynamics in Parkinson's disease. *Exp Neurol*. 2009; 218(2): 247-256. doi: 10.1016/j.expneurol.2009.03.019
27. Trimmer PA, Swerdlow RH, Parks JK, Keeney P, Bennett JP Jr, Miller SW, et al. Abnormal mitochondrial morphology in sporadic Parkinson's and Alzheimer's disease cybrid cell lines. *Exp Neurol*. 2000; 162(1): 37-50. doi: 10.1006/exnr.2000.7333
28. Malpartida AB, Williamson M, Narendra DP, Wade-Martins R, Ryan BJ. Mitochondrial dysfunction and mitophagy in Parkinson's disease: From mechanism to therapy. *Trends Biochem Sci*. 2021; 46(4): 329-343. doi: 10.1016/j.tibs.2020.11.007
29. Ra D, Sa B, Si B, Js M, Sj M, Da D, et al. Is exposure to BMAA a risk factor for neurodegenerative diseases? A response to a critical review of the BMAA hypothesis. *Neurotox Res*. 2021; 39(1): 81-106. doi: 10.1007/s12640-020-00302-0
30. Song S, Pursell ZF, Copeland WC, Longley MJ, Kunkel TA, Mathews CK. DNA precursor asymmetries in mammalian tissue mitochondria and possible contribution to mutagenesis through reduced replication fidelity. *PNAS USA*. 2005; 102: 4990-4995. doi: 10.1073/pnas.0500253102
31. Vasileiou PVS, Mourouzis I, Pantos C. Principal aspects regarding the maintenance of mammalian mitochondrial genome integrity. *Int J Mol Sci*. 2017; 18: 1821. doi: 10.3390/ijms18081821
32. Storr SJ, Woolston CM, Martin SG. Base excision repair, the redox environment and therapeutic implications. *Curr Mol Pharmacol*. 2012; 5: 88-101.
33. Zinovkina LA. Mechanisms of mitochondrial DNA repair in mammals. *Biochemistry (Moscow)*. 2018; 83(3): 233-249. doi: 10.1134/S0006297918030045
34. Valentin-Vega YA, Maclean KH, Tait-Mulder J, Milasta S, Steeves M, Dorsey FC, et al. Mitochondrial dysfunction in ataxia-telangiectasia. *Blood*. 2012; 119: 1490-1500. doi: 10.1182/blood-2011-08-373639
35. Rashid S. *Targeting the mitochondria for the treatment of MLH1-deficient disease*: Thesis. 2017. URL: <http://qmro.qmul.ac.uk/xmlui/handle/123456789/30924> [date of access: 16.05.2022].

36. Rashid S, Freitas MO, Cucchi D, Bridge G, Yao Z, Gay L, et al. MLH1 deficiency leads to deregulated mitochondrial metabolism. *Cell Death Dis.* 2019; 10(11): 795. doi: 10.1038/s41419-019-2018-y
37. Coene ED, Hollinshead MS, Waeytens AA, Schelfhout VR, Eechaute WP, Shaw MK, et al. Phosphorylated BRCA1 is predominantly located in the nucleus and mitochondria. *Mol Biol Cell.* 2005; 16: 997-1010. doi: 10.1091/mbc.e04-10-0895
38. Tadi SK, Sebastian R, Dahal S, Babu RK, Choudhary B, Raghavan SC. Microhomology-mediated end joining is the principal mediator of double-strand break repair during mitochondrial DNA lesions. *Mol Biol Cell.* 2016; 27: 223-235. doi: 10.1091/mbc.E15-05-0260
39. Seol JH, Shim EY, Lee SE. Microhomology-mediated end joining: Good, bad and ugly. *Mutat Res.* 2018; 809: 81-87. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2017.07.002
40. Maciejczyk M, Mikoluc B, Pietrucha B, Heropolitanska-Pliszka E, Pac M, Motkowski R, et al. Oxidative stress, mitochondrial abnormalities and antioxidant defense in Ataxia-telangiectasia, Bloom syndrome and Nijmegen breakage syndrome. *Redox Biol.* 2017; 11: 375-383. doi: 10.1016/j.redox.2016.12.030
41. Choy KR, Watters DJ. Neurodegeneration in ataxia-telangiectasia: Multiple roles of ATM kinase in cellular homeostasis. *Dev Dyn.* 2018; 247: 33-46. doi: 10.1002/dvdy.24522
42. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015; 30(12): 1591-601. doi: 10.1002/mds.26424
43. *Manual guide. Applied Biosystems user bulletin: Using the SNaP-shot® Multiplex System.* 2005. URL: https://tools.thermofisher.com/content/sfs/manuals/cms_041203.pdf [date of access: 20.05.2022].
44. Resseguie EA, Stavarsky RJ, Brookes PS, O'Reilly MA. Hyperoxia activates ATM independent from mitochondrial ROS and dysfunction. *Redox Biol.* 2015; 5: 176-185. doi: 10.1016/j.redox.2015.04.012
45. Shimura T. ATM-mediated mitochondrial radiation responses of human fibroblasts. *Genes (Basel).* 2021; 12(7): 1015. doi: 10.3390/genes12071015
46. Lee JH, Paull TT. Cellular functions of the protein kinase ATM and their relevance to human disease. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2021; 22(12): 796-814. doi: 10.1038/s41580-021-00394-2
47. Lee JH, Mand MR, Kao CH, Zhou Y, Ryu SW, Richards AL, et al. ATM directs DNA damage responses and proteostasis via genetically separable pathways. *Sci Signal.* 2018; 11(512): eaan5598. doi: 10.1126/scisignal.aan5598
48. Mootha VK, Bunkenborg J, Olsen JV, Hjerrild M, Wisniewski JR, Stahl E, et al. Integrated analysis of protein composition, tissue diversity, and gene regulation in mouse mitochondria. *Cell.* 2003; 115(5): 629-640. doi: 10.1016/s0092-8674(03)00926-7
49. Brown KD, Rath A, Kamath R, Beardsley DI, Zhan Q, Manino JL, et al. The mismatch repair system is required for S-phase checkpoint activation. *Nat Genet.* 2003; 33: 80-84. doi: 10.1038/ng1052

Сведения об авторах

Бабушкина Надежда Петровна – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории популяционной генетики, Научно-исследовательский институт медицинской генетики, ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН», e-mail: nad.babushkina@medgenetics.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6133-8986>

Никитина Мария Анатольевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры неврологии и нейрохирургии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: nikitina_ma@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2614-207X>

Брагина Елена Юрьевна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории популяционной генетики, Научно-исследовательский институт медицинской генетики, ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН», e-mail: elena.bragina@medgenetics.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1103-3073>

Алифиров Валентина Михайловна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой неврологии и нейрохирургии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: v_alifirova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4140-3223>

Постригань Анна Евгеньевна – младший научный сотрудник лаборатории геномики орфанных болезней, Научно-исследовательский институт медицинской генетики, ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН», e-mail: postriган.anna@medgenetics.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5144-001X>

Девяткина Екатерина Алексеевна – студентка, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: mailto:271297rfnz@list.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1905-3324>

Гомбоева Дэнсма Евгеньевна – ординатор, Научно-исследовательский институт медицинской генетики, ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН», e-mail: Gombo-D@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7882-2093>

Назаренко Мария Сергеевна – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории популяционной генетики, Научно-исследовательский институт медицинской генетики, ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН»; профессор кафедры медицинской генетики, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: maria.nazarenko@medgenetics.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0673-4094>

Information about the authors

Nadezhda P. Babushkina – Cand. Sc. (Biol.), Research Officer at the Laboratory of Population Genetics, Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, e-mail: nad.babushkina@medgenetics.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6133-8986>

Maria A. Nikitina – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor at the Department of Neurology and Neurosurgery, Siberian State Medical University, e-mail: nikitina_ma@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2614-207X>

Elena Yu. Bragina – Cand. Sc. (Biol.), Senior Research Officer at the Laboratory of Population Genetics Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, e-mail: elena.bragina@medgenetics.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1103-3073>

Valentina M. Alifirova – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Neurology and Neurosurgery, Siberian State Medical University, e-mail: v_alifirova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4140-3223>

Anna E. Postriган – Junior Research Officer at the Laboratory of Orphan Diseases Genomics, Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, e-mail: postriган.anna@medgenetics.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5144-001X>

Yekaterina A. Deviatkina – Student, Siberian State Medical University, e-mail: mailto:271297rfnz@list.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1905-3324>

Densema E. Gomboeva – Clinical Resident, Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, e-mail: Gombo-D@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7882-2093>

Maria S. Nazarenko – Dr. Sc. (Med.), Leading Research Officer at the Laboratory of Population Genetics, Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Professor at the Department of Medical Genetics, Siberian State Medical University, e-mail: maria.nazarenko@medgenetics.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0673-4094>

РОЛЬ ОЛЬФАКТОРНОГО HLA-АССОЦИИРОВАННОГО МЕХАНИЗМА ФОРМИРОВАНИЯ СУПРУЖЕСКИХ ПАР В РАЗВИТИИ ВРОЖДЁННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА У ДЕТЕЙ

Чуянова А.А.¹,
Синицкая А.В.²,
Литвинова Н.А.³

¹ ФГБОУ ВО «Кемеровский
государственный университет»
(650000, г. Кемерово, ул. Красная, 6,
Россия)

² ФГБНУ «Научно-исследовательский
институт комплексных проблем
сердечно-сосудистых заболеваний»
(650002, г. Кемерово, Сосновый б-р, 6,
Россия)

³ ФГБОУ ВО «Кемеровский
государственный медицинский
университет» Минздрава России
(650029, г. Кемерово,
ул. Ворошилова, 22а, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Чуянова Анна Александровна,
e-mail: mog-anna@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Принимая во внимание значимость комплекса HLA в детерминировании воспалительных и иммунных реакций, можно предположить, что на этапе отбора определённых аллелей в супружеский генотип будет закладываться потенциальная возможность к ограничению или развитию патологии в последующем поколении.

Цель исследования. Изучить роль ассортативности по HLA в семейных парах, имеющих здоровых детей, и парах, имеющих детей с врождёнными пороками сердца (ВПС), через призму иммунногенетических механизмов взаимного ольфакторного выбора.

Материалы и методы. Исследовали особенности распределения HLA-DRB1 аллелей в супружеских парах, имеющих здоровых детей и имеющих детей с ВПС, а также группу юношей и девушек с целью выявления ассоциаций HLA-DRB1 аллелей с запаховыми предпочтениями. У всех участников было проведено типирование гена HLA-DRB1.

Результаты. Сочетание аллелей HLA-DRB1 в сложившихся парах, имеющих здоровых детей, было сопоставимо с сочетанием данных аллелей при ольфакторных взаимных симпатиях между незнакомыми молодыми мужчинами и женщинами. Сочетания аллелей у супругов из опытной группы отличались от группы случайного выбора. Частота совпадений по HLA-DRB1 аллелям в супружеских парах, имеющих детей с ВПС, значительно превышала таковую в контрольной группе.

Заключение. Первый этап селекции, связанный с ольфакторным отбором, направлен на популяцию в целом и статистически значимо проявляется в контрольной группе – семьях имеющих здоровых детей. В то же время в опытной группе родителей, имеющих детей с ВПС, имеют место отклонения от основного отбора. В целом наличие специфических сочетаний HLA-DRB1 аллелей во взаимных ольфакторных симпатиях указывает на участие молекул HLA в феромональной рецепции.

Ключевые слова: хемокоммуникация, ольфакторный отбор, ассортативность, HLA-DRB1, врождённый порок сердца

Статья поступила: 25.03.2022
Статья принята: 08.11.2022
Статья опубликована: 29.12.2022

Для цитирования: Чуянова А.А., Синицкая А.В., Литвинова Н.А. Роль ольфакторного HLA-ассоциированного механизма формирования супружеских пар в развитии врождённых пороков сердца у детей. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(6): 22-33. doi: 10.29413/ABS.2022-7.6.3

OLFATORY HLA-ASSOCIATED MECHANISM OF FORMATION OF MARRIED COUPLES IN THE DEVELOPMENT OF CONGENITAL HEART DISEASES IN CHILDREN

Chuyanova A.A.¹,
Sinitskaya A.V.²,
Litvinova N.A.³

¹ Kemerovo State University
(Krasnaya str. 6, Kemerovo 650000,
Russian Federation)

² Research Institute for Complex Issues
of Cardiovascular Diseases
(Sosnoviy blvd 6, Kemerovo 650002,
Russian Federation)

³ Kemerovo State Medical University
(Voroshilova str. 22a, Kemerovo 650029,
Russian Federation)

Corresponding author:
Anna A. Chuyanova,
e-mail: mog-anna@yandex.ru

ABSTRACT

Taking into account the significance of the HLA complex in the inflammatory and immune responses, we can assume that the potential for limiting or developing pathology in the next generation will be determined at the stage of selection of certain alleles in the spousal genotype.

The aim. To study the role of HLA assortativity in couples with healthy children and couples with children with congenital heart diseases (CHD) through the prism of immunogenetic mechanisms of mutual olfactory choice.

Materials and methods. We studied the distribution of HLA-DRB1 alleles in married couples with healthy children and with children having CHD. To identify the associations of HLA-DRB1 alleles with odor preferences, we also studied the group included young males and females. HLA-DRB1 gene typing was carried out in all participants.

Results. The combination of HLA-DRB1 alleles in couples with healthy children was similar to the combination of these alleles in the mutual olfactory sympathy between unfamiliar young males and females. Allele combinations in the spouses from the experimental group differ from the group of random selection. The frequency of matches for HLA-DRB1 alleles in married couples with children having CHD without was significantly higher than in the control group.

Conclusion. The first stage of selection, associated with olfactory selection, is aimed to the whole population, and it is significantly manifested in the control group (married couples with healthy children). At the same time, in the experimental group (couples with children having CHD), some deviations from the main selection were discovered. Generally, specific HLA-DRB1 allele combinations obtained on the basis of olfactory assessments, indicate the involvement of HLA molecules in pheromone reception.

Key words: chemocommunication, olfactory selection, assortativity, HLA-DRB1, congenital heart disease

Received: 25.03.2022
Accepted: 08.11.2022
Published: 29.12.2022

For citation: Chuyanova A.A., Sinitskaya A.V., Litvinova N.A. Olfactory HLA-associated mechanism of formation of married couples in the development of congenital heart diseases in children. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(6): 22-33. doi: 10.29413/ABS.2022-7.6.3

ВВЕДЕНИЕ

Интерес современных исследователей к хемокоммуникации между людьми с каждым годом возрастает. Свидетельством тому могут являться статьи авторов из разных стран, посвящённые изучению данной проблемы [1–4]. Однако до сих пор остаётся много нераскрытых и спорных вопросов, которые необходимо решать. Состав летучих продуктов метаболизма, определяющий хемосигналы организма, зависит от деятельности различных систем. К таким системам относятся: центральная нервная система, иммунная система, генотип и характер обменных процессов.

Результаты исследований последних лет указывают на то, что именно «подходящий» запах партнёра, а не универсально неотразимый аромат может быть ключом к обаятельному влечению [1, 5].

Для млекопитающих доказана роль главного комплекса гистосовместимости (МНС, major histocompatibility complex) в детерминировании восприятия феромональных хемосигналов и регулировании за счёт этого выбора полового партнёра [6]. У человека хемокоммуникации, определяющие ассортативность супружеского выбора, ассоциированные с МНС (у человека – HLA (human leukocyte antigens)), также активно изучаются с достаточно убедительной доказательной аргументацией [7, 8]. Принимая во внимание значимость комплекса HLA в детерминировании воспалительных и иммунных реакций, можно предположить, что на этапе отбора определённых аллелей в супружеский генотип будет закладываться потенциальная возможность к ограничению или развитию патологии в последующем поколении [9].

Феномен неслучайного выбора сексуального партнёра с трудом поддаётся изучению у человека. Из-за высокого полиморфизма системы HLA в геноме человека она способна формировать миллионы вариантов генотипа. Особая роль молекул главного комплекса гистосовместимости заключается в реализации контроля над иммунокомпетентными клетками, что определяет качество иммунного ответа. В свою очередь эффективность иммунных ответов к различным экзогенным и эндогенным антигенам будет определять здоровье и болезни индивидуума [10]. Подходя к поиску таких ассоциаций, исследователи принимали в расчёт, что ранние сроки беременности являются иммунным феноменом, нарушения в котором могут быть трансформированы на эмбриобласт [11]. Также иммунное воспаление в период формирования сердечно-сосудистой системы может повреждать и проводящие структуры сердца [12–14].

Врождённые пороки сердца (ВПС) представлены огромным разнообразием фенотипов, которое проявляется на физиологическом, морфологическом и других уровнях [14]. В настоящее время принято считать, что ВПС является мультифакториальным заболеванием, включающим в себя комплекс взаимовлияющих факторов [15, 16]. К таким факторам относятся медицинские, генетические, социальные, а также факторы окружающей среды. Эти факторы суммарно и по отдельности влияют на иммуно-нейро-эндокринную перестрой-

ку во время беременности, что может в конечном итоге приводить к развитию патологий сердечно-сосудистой системы [17]. На сегодняшний день получены данные об ассоциации аллелей *HLA-DRB1* с предрасположенностью к развитию таких патологических состояний, как ревматоидный артрит, рассеянный склероз, а также с репродуктивными потерями [18, 19]. Кроме того, проведённые нами ранее исследования продемонстрировали взаимосвязь аллелей гена *HLA-DRB1* с риском развития ВПС у детей [20].

В настоящей работе изучено влияние полиморфного гена *HLA-DRB1* на хемокоммуникации у людей с одной стороны и на его роль в детерминировании врождённых пороков сердца – с другой. Показана связь этих событий через отклонения от физиологической ассортативности по HLA, в том числе обусловленной ольфакторным отбором, в семьях, имеющих детей с ВПС.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить роль ассортативности по HLA в семейных парах, имеющих здоровых детей, и парах, имеющих детей с врождёнными пороками сердца, через призму иммуногенетических механизмов взаимного ольфакторного выбора.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование состояло из трёх этапов и включало подбор нескольких групп.

Первая группа – «случайный выбор» – была сформирована из молодых людей (89 юношей и 51 девушка), не состоящих в близких отношениях. На данном этапе исследования было проведено ольфакторное тестирование образцов пота противоположного пола. Донорами и реципиентами запаха являлись юноши ($n = 24$) в возрасте 17–20 лет и девушки ($n = 34$) в возрасте 19–21 года.

Выбор продуктов желёз подмышечной впадины в качестве образца индивидуального запаха основывался на современных представлениях о формировании хемосигналов у человека [21, 22]. Участников исследования просили за 3 дня до взятия запаховых образцов воздержаться от употребления пищи, содержащей чеснок, острые и сильно пахнущие специи, а также не пользоваться средствами для тела, содержащими парфюмерные композиции. В день исследования испытуемые утром принимали душ и надевали чистое бельё. Сбор запаховых образцов из подмышечных впадин осуществляли на пришитые к хлопчатобумажной футболке фильтровальные диски. Собранные образцы помещали в стеклянные флаконы с плотно закрывающейся крышкой и хранили при температуре -20°C .

Во время ольфакторного тестирования испытуемые оценивали запах, отвечая на следующие вопросы:

- 1) ощущаете ли вы запах – да или нет;
- 2) оцените силу запаха по 5-балльной шкале – от слабого (1) до очень сильного (5);

3) оцените привлекательность запаха по 10-балльной шкале – от очень неприятного (–5) до очень приятного (5) [23].

Порядок предъявления запаховых образцов был случайным. При отрицательном ответе на первый вопрос оценку данного образца прекращали и предъявляли следующую пробу. У всех участников этого и всех последующих этапов было проведено типирование гена *HLA-DRB1*.

Затем проводили анализ ольфакторных предпочтений, сопоставляя отрицательный и положительный ольфакторные выборы с набором аллелей *HLA-DRB1* у донора и реципиента запаха, и сравнивали полученные результаты с равновероятным выбором. Расчёт вероятности встречи мужских и женских аллелей проводили с помощью умножения женского аллеля поочерёдно на все мужские аллели и наоборот. Расчёт выполнен для всех женских и мужских аллелей. При переводе долевых значений в абсолютные использовали общее число возможных комбинаций, равное 18156 ($51 \times 89 \times 4 = 18156$).

На следующем этапе оценивали особенности распределения аллелей *HLA-DRB1* у молодых супругов, имеющих здоровых детей – контрольная группа ($n = 132$). Средний возраст женщин и детей составил 27 лет (от 18 до 47 лет) и 5 лет (от 4 до 8 лет) соответственно. Средний возраст мужчин контрольной группы составил 25 лет (от 18 до 40 лет).

Следующая группа последнего этапа исследования – опытная – включала семьи, имеющие детей со спорадическими ВПС без хромосомных заболеваний: женщин ($n = 97$), их супругов ($n = 59$), а также их детей ($n = 97$) с установленным диагнозом ВПС. Средний возраст женщин составил 26 лет (от 18 до 48 лет), мужчин – 27 лет (от 19 до 53 лет), детей – 6,2 года (от 5 до 8 лет).

Письменное информированное согласие было получено от всех участников.

В качестве генетического материала использовали буккальный эпителий. ДНК выделяли методом фенол-хлороформной экстракции. Генетическое типирование аллелей гена *HLA-DRB1* проводили коммерческими наборами тест-систем HLA-ДНК-ТЕХ (ДНК-технология, Россия) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с учётом результатов в режиме реального времени на приборе ДТ-96. Дополнительно проводили детекцию результатов в 3%-м агарозном геле. Затем с помощью повторного генотипирования проводили проверку качества результатов. Воспроизводимость результатов 10 % образцов, взятых из общей выборки, составила 100 %.

Статистическую обработку проводили с помощью программы Statistica for Windows v. 6.0 (StatSoft Inc., США). Каждую субъективную оценку, выставленную участниками ольфакторного тестирования, рассматривали как отдельный случай. Во всех случаях распределение признаков соответствовало закону нормального распределения.

Для определения соответствия наблюдаемых частот генотипов гена *HLA-DRB1* равновесному распределению

Харди – Вайнберга использовали критерий χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность.

Проверку нулевой гипотезы об отсутствии межгрупповых различий медианных значений признаков осуществляли с помощью критерия Краскела – Уоллиса, при отклонении нулевой гипотезы в ходе анализа проводили попарное сравнение групп.

Для попарного сравнения долей частот сочетаний женских и мужских аллелей использовали формулу t-критерия Стьюдента для долей:

$$t = \frac{\sqrt{P_1 \times P_2} \times [n_1 - n_2]}{(P_1 + P_2) \times \sqrt{P \times q}}$$

$$p = \frac{(n_1 \times P_1) + (n_2 \times P_2)}{(P_1 + P_2)}$$

$$q = 1 - P,$$

где: P_1, P_2 – сравнительные доли выборки; n_1, n_2 – объём выборки.

Величину уровня статистической значимости p принимали равной 0,05, что соответствует критериям, принятым в медико-биологических исследованиях.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Особенности распределения аллелей *HLA-DRB1* в исследуемых группах

Основные результаты распределения аллелей *HLA-DRB1* в различных группах репродуктивного возраста: не состоящих в супружеских отношениях («случайный выбор»); родителей, имеющих условно здоровых детей (контрольная группа); родителей, дети которых имеют спорадические ВПС без хромосомных заболеваний (опытная группа), – представлены в таблице 1. В целом все три группы не отличались по частоте встречаемости большинства аллелей *HLA-DRB1*, и всё же были обнаружены статистически значимые различия по трём аллелям.

Так, *HLA-DRB1*09* имел высокую частоту в контрольной группе по сравнению с опытной ($p = 0,01$) и группой «случайный выбор» ($p = 0,009$). Различий по частоте встречаемости этого аллеля в группе «случайный выбор» и опытной группе не выявлено.

Частоты встречаемости аллеля *HLA-DRB1*10* в группе «случайный выбор» и у родителей, имеющих условно здоровых детей (контрольная группа), были сопоставимы. В то же время, в опытной группе частота встречаемости данного аллеля была выше, чем в контрольной ($p = 0,03$), но была сопоставима с таковой в группе «случайный выбор» ($p > 0,05$).

Частота встречаемости аллеля *HLA-DRB1*12* в группе «случайный выбор» и у родителей, имеющих условно здоровых детей (контрольная группа), не отличались. В опытной группе частота *HLA-DRB1*12* ниже соответствующих показателей в контрольной группе ($p = 0,01$) и в группе «случайный выбор» ($p = 0,01$).

Анализ всей выборки без разделения на группы показал, что распределение аллелей и генотипов *HLA-*

DRB1 соответствовало популяционному равновесию Харди – Вайнберга.

Анализ ольфакторных предпочтений по аллелям *HLA-DRB1*. Для анализа полученных данных на основании ольфакторного тестирования оценили взаимную привлекательность молодых мужчин и женщин. Случаи, в которых мужчины и женщины взаимно воспринимали запахи друг друга как привлекательные, были отнесены к группе взаимного ольфакторного выбора. Далее с целью выявления особенностей *HLA*-ассоциированного выбора оценили участие *DRB1* аллелей в формировании субъективного восприятия запахов проб противоположного пола. Для решения поставленной задачи провели сравнение субъективных оценок привлекательности, выставленных запахам противоположного пола, с расчётными данными равновероятного ольфакторного предпочтения этих же образцов. Наблюдаемые случаи положительных оценок, выставленных реципиентами-носителями определённого набора аллелей *HLA-DRB1* в генотипе запахам доноров с определённым аллелем *HLA-DRB1*, сравнивали с ожидаемыми случаями, имея в виду максимальное количество оценок, которое могут выставить реципиенты донорам запаха, учитывая их профиль *HLA-DRB1*. В ходе сравнительного анализа выявили некоторые статистически значимые различия.

При сравнении полученных комбинаций женских и мужских аллелей *HLA-DRB1* в условиях ольфакторного

тестирования с ожидаемыми оказалось, что девушкам с аллелем *HLA-DRB1*01* в генотипе и юношам с аллелями *HLA-DRB1*1*, *HLA-DRB1*3*, *HLA-DRB1*4* и *HLA-DRB1*11* чаще нравился запах друг друга по сравнению с расчётными данными. Сочетание женского аллеля *HLA-DRB1*04* и мужского аллеля *HLA-DRB1*04* при положительном выборе запахов друг друга встречалось значительно реже, чем при случайных комбинациях (табл. 2).

Отклонения от ассортативного отбора по *HLA-DRB1* в семейных парах

Для оценки отклонений от ассортативного отбора по *HLA-DRB1* провели сравнение частоты сочетания аллелей в контрольной группе, имеющих здоровых детей, с данными, полученными в группе семей, имеющих детей с ВПС (табл. 3).

Полученные данные указывают на дополнительную избирательность образования супружеских пар по сочетанию аллелей *HLA-DRB1* в опытной группе по отношению к контролю. В опытной группе показана отрицательная селекция для мужского аллеля *HLA-DRB1*15* и женских аллелей *HLA-DRB1*13* и *HLA-DRB1*15*. Положительная селекция показана для мужских аллелей *HLA-DRB1*04* и *HLA-DRB1*07* и женских аллелей *HLA-DRB1*03* и *HLA-DRB1*13* соответственно.

При сравнении частот сочетаний аллелей в супружеских парах опытной группы (имеющих детей с ВПС)

ТАБЛИЦА 1
РАСПРЕДЕЛЕНИЕ АЛЛЕЛЕЙ *HLA-DRB1*
В ОБСЛЕДОВАННЫХ ГРУППАХ, В ДОЛЯХ

Аллели <i>HLA-DRB1</i>	Случайный выбор (n = 280)	Контрольная группа (n = 528)	Опытная группа (n = 192)	p
	1	2	3	
01	0,22	0,14	0,11	> 0,05
03	0,079	0,095	0,10	> 0,05
04	0,096	0,12	0,13	> 0,05
07	0,075	0,093	0,13	> 0,05
08	0,054	0,064	0,039	> 0,05
09	0,0071	0,042	0,01	$p_{1,2} = 0,009^*$ $p_{2,3} = 0,01^*$
10	0,0071	0,0018	0,014	$p_{2,3} = 0,03^*$ ОШ = 6,04
11	0,11	0,11	0,13	> 0,05
12	0,057	0,055	0,019	$p_{1,3} = 0,01^*$ $p_{2,3} = 0,01^*$
13	0,14	0,1	0,14	> 0,05
14	0,014	0,028	0,024	> 0,05
15	0,11	0,12	0,13	> 0,05
16	0,029	0,03	0,019	> 0,05

Примечание. n – суммарное количество аллелей в группе; * – различия статистически значимы; ОШ – отношение шансов.

TABLE 1
DISTRIBUTION OF *HLA-DRB1* ALLELES IN THE EXAMINED
GROUPS, IN PROPORTIONS

ТАБЛИЦА 2

СОЧЕТАНИЯ ЖЕНСКИХ И МУЖСКИХ *HLA-DRB1* АЛЛЕЛЕЙ ПРИ ВЗАИМНОМ ОЛЬФАКТОРНОМ ВЫБОРЕ, В ДОЛЯХ

TABLE 2

COMBINATIONS OF FEMALE AND MALE *HLA-DRB1* ALLELES IN MUTUAL OLFACTORY CHOICE, IN PROPORTIONS

Сочетание женского/мужского аллеля <i>HLA-DRB1</i>	Случайный выбор (n = 18156)	Взаимный ольфакторный выбор (n = 346)	p
01/01	0,017	0,064 (+)	0,0002
01/04	0,023	0,046 (+)	0,04
01/11	0,017	0,05 (+)	0,003
01/03	0,012	0,046(+)	0,0007
04/04	0,046	0,017 (-)	0,04

Примечание. p – количество сочетаний женских и мужских аллелей в группе; знаки (-) и (+) указывают на отрицательную и положительную селекцию соответственно.

ТАБЛИЦА 3

СОЧЕТАНИЕ ЖЕНСКИХ И МУЖСКИХ АЛЛЕЛЕЙ В КОНТРОЛЬНОЙ И ОПЫТНОЙ ГРУППАХ (ПРЕДСТАВЛЕНЫ ТОЛЬКО ЗНАЧЕНИЯ, ИМЕЮЩИЕ СТАТИСТИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫЕ РАЗЛИЧИЯ, В ДОЛЯХ)

TABLE 3

COMBINATION OF FEMALE AND MALE ALLELES IN THE CONTROL AND EXPERIMENTAL GROUPS (VALUES WITH STATISTICALLY SIGNIFICANT DIFFERENCES ONLY, IN PROPORTIONS)

Сочетание женского/мужского аллеля <i>HLA-DRB1</i>	Контрольная группа (n = 1056)	Опытная группа (n = 384)	p
03/04	0,002	0,019 (+)	0,03
13/07	0,003	0,029 (+)	0,01
13/15	0,05	0,01(-)	0,02
15/15	0,086	0,017 (-)	0,009

Примечание. p – количество сочетаний женских и мужских аллелей в группе; знаки (-) и (+) указывают на отрицательную и положительную селекцию соответственно.

и полученных сочетаний при случайном, а также при взаимном ольфакторном выборе был выявлен ряд статистически значимых различий (табл. 4). Сочетания аллелей у супругов из опытной группы отличались от таковых для группы «случайный выбор». Стоит отметить положительную селекцию для сочетаний женского аллеля *HLA-DRB1*04* с мужским *HLA-DRB1*04*. Также из таблицы видно, что сочетания аллелей супругов опытной группы отличались от сочетаний женских и мужских аллелей при взаимной ольфакторной симпатии. Примечательно, что в семейных парах, имеющих детей со спорадическими ВПС, чаще встречались сочетания женского аллеля *HLA-DRB1*11* с мужским *HLA-DRB1*11*, чем при ольфакторном тестировании молодых женщин и мужчин.

Полученные данные указывают, что в опытной группе имеет место отклонение от ассортативного отбора по HLA, связанного с ольфакторными хемотрасмиссиями в популяции. В частности, эти отклонения увеличивают частоту семей, имеющих общий *HLA-DRB1*11* аллель.

На основании ранее полученных данных о том, что взаимность в ольфакторном выборе росла при условии несовпадения пары по *HLA-DRB1* и гетерозиготности юноши [8]. При сравнении частот встречаемости совпадений по *HLA-DRB1* аллелям в супружеской

паре основной и контрольной групп выявили значительное превышение частоты совпадений по *HLA-DRB1* у супругов, имеющих детей с ВПС (41 %) относительно супружеских пар контрольной группы (менее 10 %) ($p < 0,05$; табл. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

Сопоставление сочетаний аллелей *HLA-DRB1* в генотипе юношей и девушек при взаимном положительном восприятии запахов друг друга со случайным сочетанием аллелей (при независимом выборе) выявило стойкую ассортативность. А именно, женщины с аллелем *HLA-DRB1*01* в генотипе и мужчины с аллелями *HLA-DRB1*1*, *HLA-DRB1*3*, *HLA-DRB1*4* и *HLA-DRB1*11* статистически значимо чаще выбирали запахи друг друга, чем при расчётах для равновероятного выбора; напротив, женщины и мужчины с аллелем *HLA-DRB1*04* статистически значимо реже давали друг другу положительные ольфакторные оценки. Это согласуется с рядом данных, указывающих на то, что *HLA-DRB1*04* ассоциирован с некоторыми патологиями иммунной системы, такими как ревматоидный артрит и сахарный диабет I типа [24–27], привычной невынашиваемой беременностью [11] и др. Так, например, есть работы, показывающие увеличение частоты

ТАБЛИЦА 4

СОЧЕТАНИЕ АЛЛЕЛЕЙ ПРИ СЛУЧАЙНОМ ВЫБОРЕ, ОЛЬФАКТОРНОМ ВЫБОРЕ И В СЕМЕЙНЫХ ПАРАХ ОПЫТНОЙ ГРУППЫ (ПРЕДСТАВЛЕНЫ ТОЛЬКО ЗНАЧЕНИЯ, ИМЕЮЩИЕ СТАТИСТИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫЕ РАЗЛИЧИЯ, В ДОЛЯХ)

TABLE 4

COMBINATION OF ALLELES IN RANDOM SELECTION, OLFACTORY SELECTION AND IN MARRIED COUPLES OF THE EXPERIMENTAL GROUP (VALUES WITH STATISTICALLY SIGNIFICANT DIFFERENCES ONLY, IN PROPORTIONS)

Сочетание женского/мужского аллеля <i>HLA-DRB1</i>	Случайный выбор (<i>n</i> = 18156)	Опытная группа (<i>n</i> = 384)	<i>p</i>
04/04	0,009	0,026 (+)	0,03
07/03	0,003	0,014 (+)	0,01
07/13	0,008	0,024 (+)	0,03
13/14	0,001	0,014 (+)	0,008
Сочетание женского/мужского аллеля <i>HLA-DRB1</i>	Ольфакторный выбор (<i>n</i> = 346)	Опытная группа (<i>n</i> = 384)	<i>p</i>
01/04	0,03	0,002 (–)	0,001
11/07	0,0005	0,03 (+)	0,001
11/11	0,0005	0,014 (+)	0,03
11/13	0,0005	0,014 (+)	0,03
11/15	0,0005	0,026 (+)	0,01

Примечание. *n* – количество сочетаний женских и мужских аллелей в группе; знаки (–) и (+) указывают на отрицательную и положительную селекцию соответственно.

ТАБЛИЦА 5

СРАВНЕНИЕ ЧАСТОТ ВСТРЕЧАЕМОСТИ ОБЩИХ АЛЛЕЛЕЙ *HLA-DRB1* В СУПРУЖЕСКИХ ПАРАХ ОПЫТНОЙ И КОНТРОЛЬНОЙ ГРУПП, В ДОЛЯХ

TABLE 5

COMPARISON OF *HLA-DRB1* COMMON ALLELES FREQUENCIES FOR SPOUSES IN THE EXPERIMENTAL AND CONTROL GROUPS, IN PROPORTIONS

Общие <i>HLA-DRB1</i> аллели в паре	Взаимный ольфакторный выбор (<i>n</i> = 173)	Контрольная группа (<i>n</i> = 132)	Опытная группа (<i>n</i> = 48)	<i>p</i>
	1	2	3	
Всего	0,12	0,09	0,41	$p_{1,3} < 0,001^*$ $p_{2,3} < 0,001^*$
01	0,06	0,03	0,06	$> 0,05$
03	0,00	0,015	0,00	$> 0,05$
04	0,017	0,00	0,04	$p_{2,3} = 0,03^*$
07	0,017	0,008	0,04	$> 0,05$
11	0,001	0,00	0,06	$p_{1,3} = 0,01^*$ $p_{2,3} = 0,007^*$
12	0,00	0,008	0,00	$> 0,05$
13	0,00	0,02	0,13	$p_{1,3} < 0,001^*$ $p_{2,3} = 0,009^*$
15	0,01	0,008	0,08	$> 0,05$

Примечание. *n* – количество пар мужчина-женщина; * – различия статистически значимы.

*DRB1*04* у женщин и уменьшение частоты *DRB1*01* мужчин в парах с привычным невынашиванием беременности [11]. Поэтому отрицательную ассортативность по *DRB1*04* в нашем исследовании можно объяснить с точ-

ки зрения иммуногенетических защитных механизмов, направленных на сохранение репродуктивного потенциала и предотвращение иммуногенетически обусловленных иммунопатологических заболеваний потомства.

Таким образом, выраженная положительная и отрицательная ассортативность по определённым *HLA-DRB1* аллелям свидетельствует о том, что *HLA*-ассоциированный ольфакторный выбор протекает по сложному механизму, тонко регулируемому половое поведение у людей.

Распределение аллелей *HLA-DRB1* в сложившихся парах, имеющих здоровых детей, было сопоставимо с таковыми в группе незнакомых молодых мужчин и женщин с ольфакторными взаимными симпатиями, что подтверждает роль хемосигналов в *HLA*-ассоциированном половом отборе.

Многочисленные исследования иммуногенетических механизмов патогенеза различных заболеваний доказали причастность к этим событиям молекул *HLA*. Вполне обосновано использовать молекулы комплекса *HLA* в качестве биомаркера заболеваний. Так, T. Meuleman и соавт. (2015) показали роль аллелей *HLA-DRB1* в формировании репродуктивных патологий. В своём метаанализе они выявили четыре аллеля, ассоциированные с выкидышами, а именно *HLA-DRB1*04*, *HLA-DRB1*13*, *HLA-DRB1*14* и *HLA-DRB1*15* [28]. Также данные исследований, посвящённых *HLA*-совместимости супругов, указывают на связь *HLA-DRB1* с репродуктивными неудачами [17, 29–31]. Кроме того, найдены ассоциации аллелей и генотипов *HLA-DRB1* с другими заболеваниями [32–37].

HLA-ассоциированный выбор у супругов активно обсуждается, в том числе и предпочтения в отношении разнообразия (*HLA*-гетерозиготность) и совместимость родительских генотипов [38]. Так, например, в ряде работ показано, что дисассортативное предпочтение предполагает, что индивидуумы предпочитают партнёра, отличающегося по аллелям *HLA*, для избежания инбридинга и получения преимущества гетерозиготного потомства, в частности в устойчивости к инфекционным заболеваниям [39].

Одной из ведущих патологий, приводящей к инвалидизации и смертности в детском возрасте, является патология сердечно-сосудистой системы, в частности ВПС. Генетические механизмы развития ВПС до сих пор не ясны, что объясняется их мультифакториальной природой [15, 16].

Известно, что у беременных женщин, страдающих аутоиммунными заболеваниями, повышается риск развития патологий и гибели плода [40]. Так, нарушения атриовентрикулярной проводимости могут возникать в период внутриутробного развития вследствие аутоиммунной агрессии на плод, в результате чего развивается воспаление сердечной мышцы, фиброз и кальцификация сосудов. В исследовании было выявлено, что аллель *HLA-DRB1*03* обладает протективным эффектом, а *HLA-DRB1*04* связан с риском развития атриовентрикулярной блокады у детей [41].

В данной работе показана тенденция к предпочтению как при слепом ольфакторном выборе, так и в сложившихся семейных парах (контрольная группа) аллелей, отличных от своих собственных. Предпочтение партнёра, имеющего отличия по генам МНС, носит адап-

тивный характер. Ввиду того, что в большинстве случаев гетерозиготность наследуема, это даёт возможность увеличить генетическое разнообразие потомства [9].

В настоящем исследовании для опытной группы получено статистически значимое увеличение частоты встречаемости в семейных парах общих аллелей по сравнению с контрольной группой и группой взаимного ольфакторного выбора. В частности, отклонения были обнаружены при совпадении супругов по *DRB1*04*, *DRB1*11*, *DRB1*13*. Кроме того, комбинации женских и мужских аллелей *HLA-DRB1* в опытной группе статистически значимо отличались от взаимного таковых в группе ольфакторного выбора и от контрольной группы.

Исходя из этого, можно утверждать, что формирование супружеских пар, у которых в последующем рождались дети с врождёнными пороками сердца, происходит под влиянием дополнительных факторов, отклоняющих его от биологической (отклонение от ольфакторного отбора) и социальной (отклонение от контрольной группы) ассортативности по *HLA*. В нашем исследовании остаётся открытым вопрос о том, какие факторы влияют на отклонение от ассортативности по *HLA* в парах, имеющих детей с ВПС. Учитывая ассоциации *HLA-DRB1* с развитием ряда иммунопатологий, стоит обратить внимание на тенденцию к формированию супружеских пар с общим *HLA-DRB1*04*. Частота *DRB1*04* в европеоидной популяции ограничена в связи с влиянием этого аллеля на развитие аутоиммунных патологий (инсулинзависимый сахарный диабет, ревматоидный артрит, системная красная волчанка), что обсуждалось нами ранее. Считается, что презентация антигенов молекулой *HLA-DR* происходит с выраженной активацией Т-хелперов, в том числе с частичной аутонаправленностью. Если рассматривать иммунный ответ матери к ауто- и аллоантигенам с этих позиций, можно предположить развитие порока сердца у эмбриона как следствие декомпенсаторных процессов воспаления. С этой точки зрения, вполне обосновано утверждение, что у людей существует отрицательная ассортативность по *HLA-DRB1*04*, которая влечёт за собой формирование ольфакторных блоков по данному аллелю.

То же можно сказать и про *HLA-DRB1*13*. Известно, что презентация аллоантигенов *HLA-DRB1*13* на кодируемый им антиген *HLA-DR6* снижена, в связи с чем указанный аллель всегда проявляет признаки иммунодефицита [42]. В свою очередь, антиген *HLA-DR6* при презентации аутоантигенов в фетальном тимусе проявляет слабые антигенные свойства, что сказывается на центральной толерантности к аутоантигенам и повышает риск развития постнатальной иммунопатологии. Гомозиготность по *DRB1*13* в таком случае может детерминировать аутоиммунную патологию. С этих позиций ольфакторный блок по *HLA-DRB1*13* при выборе партнёра также биологически оправдан.

Относительно гомозиготности по *HLA-DRB1*01* и общей гомозиготности можно сделать следующее заключение. В группе неродственных юношей и девушек случайное межполовое сочетание аллелей было рассчита-

но с высоким уровнем гомологичности по *HLA-DRB1*01* (4,53 %); это предрасполагает к высокой частоте гомозигот по *HLA-DRB1*01* в последующем поколении. Но уже в контрольной группе фактическое значение частоты гомологичных по *HLA-DRB1*01* семейных пар статистически значимо ниже (1,52 %) расчётных показателей. Тем самым, на контрольную группу распространялось ограничение в формировании гомозиготности по *HLA-DRB1*01* в последующих поколениях, а в группе с ВПС это проявилось уже в родительской популяции.

Для того, чтобы беременность протекала нормально, должны срабатывать механизмы толерантности к аллотрансплантату с целью блокирования иммунного ответа матери на эмбрион [43]. Учитывая этот факт, можно сделать вывод о их нарушениях в опытной группе из-за высокой частоты совпадений по *HLA-DRB1* у супругов. Кроме того, у супругов этой группы все общие аллели *HLA-DRB1*, частота которых отличалась от других групп, относились к «иммунопатологическим». Эти аллели ассоциированы с риском формирования иммуновоспалительных заболеваний, так как их антигены могут усиливать воспалительный потенциал в системе «мать – эмбрион (плод)».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что первый этап селекции, связанный с ольфакторным отбором, направлен на популяцию в целом и статистически значимо проявляется в контрольной группе – семьях, имеющих здоровых детей. В то же время в опытной группе – семьях, имеющих детей со спорадическими ВПС без хромосомных заболеваний, – имеют место отклонения от основного отбора. В целом наличие специфических сочетаний *HLA-DRB1* аллелей во взаимных ольфакторных симпатиях указывает на участие молекул HLA в коммуникации у людей.

Пока остаётся открытым вопрос о механизмах ольфакторной ассортативности по HLA. Однако уже ясно, что запаховые предпочтения – это начальная ступень, предадаптивный этап онтогенеза, где молекулы главного комплекса гистосовместимости комбинируются для наиболее эффективной программы воспроизведения. Это нам удалось показать на примере семей, имеющих детей с врождённым пороком сердца без хромосомных заболеваний. Особенности распределения аллелей *HLA-DRB1*, а также высокая частота совпадения по отдельным аллелям у супругов, что значительно отличается от данных, полученных у семей из контрольной группы и группы незнакомых друг с другом юношей и девушек, выбирающих потенциального партнёра по запаху, указывают на отклонения от эффективной программы воспроизведения ещё на этапе выбора супруга.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Moshkin M, Litvinova N, Litvinova EA, Bedareva A, Lutsyuk A, Gerlinskaya L. Scent recognition of infected status in humans. *J Sex Med.* 2012; 9(12): 3211–3218. doi: 10.1111/j.1743-6109.2011.02562.x
2. Wyatt TD. Introduction to chemical signaling in vertebrates and invertebrates. In: Mucignat-Caretta C (ed.). *Neurobiology of chemical communication*. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis; 2014.
3. Mazzatenta A, De Luca C, Di Tano A, Cacchio M, Di Giulio C, Pokorski M. Swelling of erectile nasal tissue induced by human sexual pheromone. *Adv Exp Med Biol.* 2016; 885: 25–30. doi: 10.1007/5584_2015_190
4. De Groot JHB, Semin GR, Smeets MAM. On the communicative function of body odors. *Perspect Psychol Sci.* 2017; 12(2): 306–324. doi: 10.1177/1745691616676599
5. Milinski M, Croy I, Hummel T, Boehm T. Major histocompatibility complex peptide ligands as olfactory cues in human body odour assessment. *Proc Biol Sci.* 2013; 280(1755): 20122889. doi: 10.1098/rspb.2012.2889
6. Chaix R, Cao C, Donnelly P. Is mate choice in humans MHC-dependent? *PLoS Genet.* 2008; 4(9): e1000184. doi: 10.1371/journal.pgen.1000184
7. Wedekind C, Penn D. MHC genes, body odours, and odour preferences. *Nephrol Dial Transplant.* 2000; 15(9): 1269–1271. doi: 10.1093/ndt/15.9.1269
8. Чуюнова А.А., Цепочкина А.В., Шабалдин А.В., Литвинова Н.А., Зубрикова К.Ю., Болдырева М.Н. Особенности ольфакторного отбора по *HLA-DRB1* среди неродственных доноров разного пола. *Иммунология.* 2015; 36(2): 90–95.
9. Хаитов Р.М., Алексеев Л.П., Кофиади И.А. Роль иммуногенетики в решении фундаментальных и прикладных задач персонализированной медицины. *Медицина экстремальных ситуаций.* 2016; 3(57): 9–24.
10. Алексеев Л.П., Яздовский В.В., Хаитов Р.М. Межэтнические различия в генетическом контроле иммунного статуса человека. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова.* 2000; 86(3): 280–284.
11. Болдырева М.Н., Хаитов Р.М., Барцева О.Б., Гузов И.И., Барков И.Ю., Померанцева Е.И., и др. Исследование роли *HLA-DRB1*-генов при невынашивании беременности неясного генеза. *Иммунология.* 2004; 25(1): 4–8.
12. Alecsandru D, García-Velasco JA. Immunology and human reproduction. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2015; 27(3): 231–234. doi: 10.1097/GCO.0000000000000174
13. Meisgen S, Östberg T, Salomonsson S, Ding B, Eliasson H, Mälarstig A, et al. The HLA locus contains novel foetal susceptibility alleles for congenital heart block with significant paternal influence. *J Intern Med.* 2014; 275(6): 640–651. doi: 10.1111/joim.12179
14. Hoang TT, Goldmuntz E, Roberts AE, Chung WK, Kline JK, Deanfield JE, et al. The congenital heart disease genetic network study: Cohort description. *PLoS One.* 2018; 13(1): e0191319. doi: 10.1371/journal.pone.0191319
15. Liu Z, Yu Y, Li X, Wu A, Mu M, Li N, et al. Maternal lead exposure and risk of congenital heart defects occurrence in offspring. *Reprod Toxicol.* 2015; 51: 1–6. doi: 10.1016/j.reprotox.2014.11.002
16. Feng Y, Wang S, Chen R, Tong X, Wu Z, Mo X. Maternal folic acid supplementation and the risk of congenital heart defects

in offspring: A meta-analysis of epidemiological observational studies. *Sci Rep*. 2015; 5: 8506. doi: 10.1038/srep08506

17. Singh A, Khatuja R, Verma M. Background, epidemiology and definition of recurrent pregnancy loss. In: *Recurrent Pregnancy Loss*. 2018; 3-12. doi: 10.1007/978-981-10-7338-0_1

18. Bodis G. Role of human leukocyte antigens (HLA) in autoimmune diseases. *Rheum Ther*. 2018; 5(1): 5-20. doi: 10.1007/s40744-018-0100-z

19. Aimagambetova G, Hajje A, Malalla ZH, Finan RR, Sarray S, Almawi WY. Maternal HLA-DR, HLA-DQ, and HLA-DP loci are linked with altered risk of recurrent pregnancy loss in Lebanese women: A case-control study. *Am J Reprod Immunol*. 2019; 82(4): e13173. doi: 10.1111/aji.13173

20. Цепочкина А.В., Шабалдин А.В., Шмулевич С.А., Деева Н.С., Понасенко А.В., Шабалдина Е.В. Особенности наследования аллелей HLA-DRB1 в семьях, имеющих детей с врожденными пороками сердца. *Журнал медико-биологических исследований*. 2020; 8(2): 166-173.

21. Wysocki CJ, Yamazaki K, Curran M, Wysocki LM, Beauchamp GK. Mice (*Mus musculus*) lacking a vomeronasal organ can discriminate MHC-determined odortypes. *Horm Behav*. 2004; 46(3): 241-246. doi: 10.1016/j.yhbeh.2004.02.010

22. Preti G, Wysocki CJ, Barnhart KT, Sondheimer SJ, Leyden JJ. Male axillary extracts contain pheromones that affect pulsatile secretion of luteinizing hormone and mood in women recipients. *Biol Reprod*. 2003; 68(6): 2107-2113. doi: 10.1095/biol-reprod.102.008268

23. Мошкин М.П., Герлинская Л.А., Колосова И.Е., Литвинова Н.А., Саваль Л.А., Березина М.Г. Изменение запаха у студентов мужского пола в стрессирующей ситуации. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2006; 92(10): 1250-1259.

24. Zanelli E, Breedveld FC, de Vries RR. HLA class II association with rheumatoid arthritis: Facts and interpretations. *Hum Immunol*. 2000; 61(12): 1254-1261. doi: 10.1016/s0198-8859(00)00185-3

25. Gregersen PK. Genetics of rheumatoid arthritis: confronting complexity. *Arthritis Res*. 1999; 1: 37-44. doi: 10.1186/ar9

26. Schipper RF, Koeleman BP, Bruining GJ, Schreuder GM, Verduijn W, De Vries RR, et al. HLA class II associations with type 1 diabetes mellitus: A multivariate approach. *Tissue Antigens*. 2001; 57(2): 144-150. doi: 10.1034/j.1399-0039.2001.057002144.x

27. Santos JL, Pérez-Bravo F, Carrasco E, Calvillán M, Albala C. Association between HLA-DQB1 alleles and type 1 diabetes in a case-parents study conducted in Santiago, Chile. *Am J Epidemiol*. 2001; 153(8): 794-798. doi: 10.1093/aje/153.8.794

28. Meuleman T, Lashley LE, Dekkers OM, van Lith JM, Claas FH, Bloemenkamp KW. HLA associations and HLA sharing in recurrent miscarriage: A systematic review and meta-analysis. *Hum Immunol*. 2015; 76(5): 362-373. doi: 10.1016/j.humimm.2015.02.004

29. Grimstad F, Krieg S. Immunogenetic contributions to recurrent pregnancy loss. *J Assist Reprod Genet*. 2016; 33(7): 833-847. doi: 10.1007/s10815-016-0720-6

30. Craenmehr MC, van Egmond A, Haasnoot GW. Reciprocal HLA-DR allogenicity between mother and child affects pregnancy outcome parameters. *J Reprod Immunol*. 2019; 133: 15-17. doi: 10.1016/j.jri.2019.04.002

31. Kutteh WH, Stovall DW, Schust DJ. Immunology and reproduction. In: *Yen and Jaffe's Reproductive Endocrinology*. 2019; 301-321.e3. doi: 10.1016/B978-0-323-47912-7.00013-5

32. Antonelli A, Ferrari SM, Corrado A, Di Domenicantonio A, Fallahi P. Autoimmune thyroid disorders. *Autoimmun Rev*. 2015; 14(2): 174-180. doi: 10.1016/j.autrev.2014.10.016

33. Bove R, Chua AS, Xia Z. Complex relation of HLA-DRB1*1501, age at menarche, and age at multiple sclerosis onset. *Neurology Genetics*. 2016; 2(4): 88. doi: 10.1212/NXG.0000000000000088

34. Michalik J, Čierny D, Kantorová E, Kantárová D, Juraj J, Párnická Z, et al. The association of HLA-DRB1 and HLA-DQB1 alleles with genetic susceptibility to multiple sclerosis in the Slovak population. *Neurol Res*. 2015; 37(12): 1060-1067. doi: 10.1080/01616412.2015.1115212

35. Urrutia I, Martínez R, López-Euba T, Velayos T, Martínez de LaPiscina I, Bilbao JR, et al. Lower frequency of HLA-DRB1 type 1 diabetes risk alleles in pediatric patients with MODY. *PLoS One*. 2017; 12(1): e0169389. doi: 10.1371/journal.pone.0169389

36. Ramgopal S, Rathika C, Padma MR, Murali V, Arun K, Kamaludeen MN, et al. Interaction of HLA-DRB1 alleles and CTLA4 (+49 AG) gene polymorphism in autoimmune thyroid disease. *Gene*. 2018; 642: 430-438. doi: 10.1016/j.gene.2017.11.057

37. Bodis G, Toth V, Schwarting A. Role of human leukocyte antigens (HLA) in autoimmune diseases. *Rheum Ther*. 2018; 5(1): 5-20. doi: 10.1007/s40744-018-0100-z

38. Lie HC, Simmons LW, Rhodes G. Genetic dissimilarity, genetic diversity, and mate preferences in humans. *Evol Hum Behav*. 2010; 31(1): 48-58. doi: 10.1016/j.anbehav.2009.12.040

39. Ziegler A, Kentenich H, Uchanska-Ziegler B. Female choice and the MHC. *Trends Immunol*. 2005; 26(9): 496-502. doi: 10.1016/j.it.2005.07.003

40. Sultana S, Shamima MN, Jesmin S, Zahan N, Zahid MA, Hossain MA, et al. Thyroid autoimmunity is a risk factor for recurrent pregnancy loss. *TAJ: Journal of Teachers Association*. 2017; 30(1): 49-55. doi: 10.3329/TAJ.V30I1.39123

41. Salomonsson S, Sonesson SE, Ottosson L, Muhallab S, Olsson T, Sunnerhagen M, et al. Ro/SSA autoantibodies directly bind cardiomyocytes, disturb calcium homeostasis, and mediate congenital heart block. *J Exp Med*. 2005; 201(1): 11-17. doi: 10.1084/jem.20041859

42. Зарецкая Ю.М. *Клиническая иммуногенетика*. М.: Медицина; 1983.

43. Mallia JV, Das DK, Maitra A. Role of HLA in human pregnancy. *Int J Hum Genet*. 2012; 12(1): 33-36. doi: 10.1080/09723757.2012.11886159

REFERENCES

1. Moshkin M, Litvinova N, Litvinova EA, Bedareva A, Lutsyuk A, Gerlinskaya L. Scent recognition of infected status in humans. *J Sex Med*. 2012; 9(12): 3211-3218. doi: 10.1111/j.1743-6109.2011.02562.x

2. Wyatt TD. Introduction to chemical signaling in vertebrates and invertebrates. In: Mucignat-Caretta C (ed.). *Neurobiology of chemical communication*. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis; 2014.

3. Mazzatenta A, De Luca C, Di Tano A, Cacchio M, Di Giulio C, Pokorski M. Swelling of erectile nasal tissue induced by human sexual pheromone. *Adv Exp Med Biol*. 2016; 885: 25-30. doi: 10.1007/5584_2015_190

4. De Groot JHB, Semin GR, Smeets MAM. On the communicative function of body odors. *Perspect Psychol Sci.* 2017; 12(2): 306-324. doi: 10.1177/1745691616676599
5. Milinski M, Croy I, Hummel T, Boehm T. Major histocompatibility complex peptide ligands as olfactory cues in human body odour assessment. *Proc Biol Sci.* 2013; 280(1755): 20122889. doi: 10.1098/rspb.2012.2889
6. Chaix R, Cao C, Donnelly P. Is mate choice in humans MHC-dependent? *PLoS Genet.* 2008; 4(9): e1000184. doi: 10.1371/journal.pgen.1000184
7. Wedekind C, Penn D. MHC genes, body odours, and odour preferences. *Nephrol Dial Transplant.* 2000; 15(9): 1269-1271. doi: 10.1093/ndt/15.9.1269
8. Chuyanova AA, Tsepokina AV, Shabaldin AV, Litvinova NA, Zubrikova KYu, Boldyreva MN. Features olfactory screening for HLA-DRB1 among unrelated donors of different sex. *Immunologiya.* 2015; 36(2): 90-95. (In Russ.).
9. Khaitov RM, Alexeev LP, Kofiadi IA. Role of immunogenetics in addressing fundamental and applied tasks of personalized medicine. *Medicine of Extreme Situations.* 2016; 3(57): 9-24. (In Russ.).
10. Alekseev LP, Iazdovskii VV, Khaitov RM. Interethnic differences in the genetic control of the human immune status. *Russian Journal of Physiology.* 2000; 86(3): 280-284. (In Russ.).
11. Boldyreva MN, Haitov RM, Bartseva OB, Guzun II, Barkov IYu, Pomerantseva EI, et al. A study of the HLA-DRB1-genes action in miscarriage of uncertain genesis. *Immunologiya.* 2004; 25(1): 4-8. (In Russ.).
12. Alecsandru D, García-Velasco JA. Immunology and human reproduction. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2015; 27(3): 231-234. doi: 10.1097/GCO.0000000000000174
13. Meisgen S, Östberg T, Salomonsson S, Ding B, Eliasson H, Mälarstig A, et al. The HLA locus contains novel foetal susceptibility alleles for congenital heart block with significant paternal influence. *J Intern Med.* 2014; 275(6): 640-651. doi: 10.1111/joim.12179
14. Hoang TT, Goldmuntz E, Roberts AE, Chung WK, Kline JK, Deanfield JE, et al. The congenital heart disease genetic network study: Cohort description. *PLoS One.* 2018; 13(1): e0191319. doi: 10.1371/journal.pone.0191319
15. Liu Z, Yu Y, Li X, Wu A, Mu M, Li N, et al. Maternal lead exposure and risk of congenital heart defects occurrence in offspring. *Reprod Toxicol.* 2015; 51: 1-6. doi: 10.1016/j.reprotox.2014.11.002
16. Feng Y, Wang S, Chen R, Tong X, Wu Z, Mo X. Maternal folic acid supplementation and the risk of congenital heart defects in offspring: A meta-analysis of epidemiological observational studies. *Sci Rep.* 2015; 5: 8506. doi: 10.1038/srep08506
17. Singh A, Khatuja R, Verma M. Background, epidemiology and definition of recurrent pregnancy loss. In: *Recurrent Pregnancy Loss.* 2018: 3-12. doi: 10.1007/978-981-10-7338-0_1
18. Bodis G. Role of human leukocyte antigens (HLA) in autoimmune diseases. *Rheum Ther.* 2018; 5(1): 5-20. doi: 10.1007/s40744-018-0100-z
19. Aimagambetova G, Hajjej A, Malalla ZH, Finan RR, Sarraj S, Almawi WY. Maternal HLA-DR, HLA-DQ, and HLA-DP loci are linked with altered risk of recurrent pregnancy loss in Lebanese women: A case-control study. *Am J Reprod Immunol.* 2019; 82(4): e13173. doi: 10.1111/aji.13173
20. Tsepokina AV, Shabaldin AV, Shmulevich SA, Deeva NS, Ponasenkov AV, Shabaldina EV. Features of the inheritance of HLA-DRB1 alleles in families having children with congenital heart defects. *Journal of Medical and Biological Research.* 2020; 8(2): 166-173. (In Russ.).
21. Wysocki CJ, Yamazaki K, Curran M, Wysocki LM, Beauchamp GK. Mice (*Mus musculus*) lacking a vomeronasal organ can discriminate MHC-determined odortypes. *Horm Behav.* 2004; 46(3): 241-246. doi: 10.1016/j.yhbeh.2004.02.010
22. Preti G, Wysocki CJ, Barnhart KT, Sondheimer SJ, Leyden JJ. Male axillary extracts contain pheromones that affect pulsatile secretion of luteinizing hormone and mood in women recipients. *Biol Reprod.* 2003; 68(6): 2107-2113. doi: 10.1095/biol-reprod.102.008268
23. Moshkin MP, Gerlinskaya LA, Kolosova IE, Litvinova NA, Saval LA, Berezina MG. Scent attractiveness and endocrine status in male students before and during a stress situation. *Russian Journal of Physiology.* 2006; 92(10): 1250-1259. (In Russ.).
24. Zanelli E, Breedveld FC, de Vries RR. HLA class II association with rheumatoid arthritis: Facts and interpretations. *Hum Immunol.* 2000; 61(12): 1254-1261. doi: 10.1016/s0198-8859(00)00185-3
25. Gregersen PK. Genetics of rheumatoid arthritis: confronting complexity. *Arthritis Res.* 1999; 1: 37-44. doi: 10.1186/ar9
26. Schipper RF, Koeleman BP, Bruining GJ, Schreuder GM, Verduijn W, De Vries RR, et al. HLA class II associations with type 1 diabetes mellitus: A multivariate approach. *Tissue Antigens.* 2001; 57(2): 144-150. doi: 10.1034/j.1399-0039.2001.057002144.x
27. Santos JL, Pérez-Bravo F, Carrasco E, Calvillán M, Albala C. Association between HLA-DQB1 alleles and type 1 diabetes in a case-parents study conducted in Santiago, Chile. *Am J Epidemiol.* 2001; 153(8): 794-798. doi: 10.1093/aje/153.8.794
28. Meuleman T, Lashley LE, Dekkers OM, van Lith JM, Claas FH, Bloemenkamp KW. HLA associations and HLA sharing in recurrent miscarriage: A systematic review and meta-analysis. *Hum Immunol.* 2015; 76(5): 362-373. doi: 10.1016/j.humimm.2015.02.004
29. Grimstad F, Krieg S. Immunogenetic contributions to recurrent pregnancy loss. *J Assist Reprod Genet.* 2016; 33(7): 833-847. doi: 10.1007/s10815-016-0720-6
30. Craenmehr MC, van Egmond A, Haasnoot GW. Reciprocal HLA-DR allogenicity between mother and child affects pregnancy outcome parameters. *J Reprod Immunol.* 2019; 133: 15-17. doi: 10.1016/j.jri.2019.04.002
31. Kuttah WH, Stovall DW, Schust DJ. Immunology and reproduction. In: *Yen and Jaffe's Reproductive Endocrinology.* 2019: 301-321.e3. doi: 10.1016/B978-0-323-47912-7.00013-5
32. Antonelli A, Ferrari SM, Corrado A, Di Domenicantonio A, Fallahi P. Autoimmune thyroid disorders. *Autoimmun Rev.* 2015; 14(2): 174-180. doi: 10.1016/j.autrev.2014.10.016
33. Bove R, Chua AS, Xia Z. Complex relation of HLA-DRB1*1501, age at menarche, and age at multiple sclerosis onset. *Neurology Genetics.* 2016; 2(4): 88. doi: 10.1212/NXG.0000000000000088
34. Michalik J, Čierny D, Kantorová E, Kantárová D, Juraj J, Párnická Z, et al. The association of HLA-DRB1 and HLA-DQB1 alleles with genetic susceptibility to multiple sclerosis in the Slovak population. *Neurol Res.* 2015; 37(12): 1060-1067. doi: 10.1080/01616412.2015.1115212
35. Urrutia I, Martínez R, López-Euba T, Velayas T, Martínez de LaPiscina I, Bilbao JR, et al. Lower frequency of HLA-DRB1 type 1 diabetes risk alleles in pediatric patients with MODY. *PLoS One.* 2017; 12(1): e0169389. doi: 10.1371/journal.pone.0169389

36. Ramgopal S, Rathika C, Padma MR, Murali V, Arun K, Kamaludeen MN, et al. Interaction of HLA-DRB1 alleles and CTLA4 (+49 AG) gene polymorphism in autoimmune thyroid disease. *Gene*. 2018; 642: 430-438. doi: 10.1016/j.gene.2017.11.057
37. Bodis G, Toth V, Schwarting A. Role of human leukocyte antigens (HLA) in autoimmune diseases. *Rheum Ther*. 2018; 5(1): 5-20. doi: 10.1007/s40744-018-0100-z
38. Lie HC, Simmons LW, Rhodes G. Genetic dissimilarity, genetic diversity, and mate preferences in humans. *Evol Hum Behav*. 2010; 31(1): 48-58. doi: 10.1016/j.janbehav.2009.12.040
39. Ziegler A, Kentenich H, Uchanska-Ziegler B. Female choice and the MHC. *Trends Immunol*. 2005; 26(9): 496-502. doi: 10.1016/j.it.2005.07.003
40. Sultana S, Shamima MN, Jesmin S, Zahan N, Zahid MA, Hossain MA, et al. Thyroid autoimmunity is a risk factor for recurrent pregnancy loss. *TAJ: Journal of Teachers Association*. 2017; 30(1): 49-55. doi: 10.3329/TAJ.V30I1.39123
41. Salomonsson S, Sonesson SE, Ottosson L, Muhallab S, Olsson T, Sunnerhagen M, et al. Ro/SSA autoantibodies directly bind cardiomyocytes, disturb calcium homeostasis, and mediate congenital heart block. *J Exp Med*. 2005; 201(1): 11-17. doi: 10.1084/jem.20041859
42. Zaretskaya YuM. *Clinical immunogenetics*. Moscow: Meditsina; 1983. (In Russ.).
43. Mallia JV, Das DK, Maitra A. Role of HLA in human pregnancy. *Int J Hum Genet*. 2012; 12(1): 33-36. doi: 10.1080/09723757.2012.11886159

Сведения об авторах

Чуянова Анна Александровна – кандидат биологических наук, доцент кафедры генетики и фундаментальной медицины, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет», e-mail: mog-anna@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3010-1895>

Синицкая Анна Викторовна – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории геномной медицины, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», e-mail: annapokina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4467-8732>

Литвинова Надежда Алексеевна – доктор биологических наук, профессор, профессор кафедры нормальной физиологии, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: nadyakemsu@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2719-344>

Information about the authors

Anna A. Chuyanova – Cand. Sc. (Biol.), Associate Professor at the Department of Genetics and Fundamental Medicine, Kemerovo State University, e-mail: mog-anna@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3010-1895>

Anna V. Sinitskaya – Cand. Sc. (Biol.), Research Officer at the Laboratory of Genomic Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, e-mail: annapokina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4467-8732>

Nadezhda A. Litvinova – Dr. Sc. (Biol.), Professor, Professor at the Department of Normal Physiology, Kemerovo State Medical University, e-mail: nadyakemsu@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2719-344>

БИОХИМИЯ BIOCHEMISTRY

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МОЛЕКУЛ СРЕДНЕЙ МАССЫ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЁГКИХ

**Прокофьева Т.В.,
Полунина О.С.,
Воронина Л.П.,
Полунина Е.А.,
Севостьянова И.В.**

ФГБОУ ВО «Астраханский
государственный медицинский
университет» Минздрава России
(414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121,
Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Прокофьева Татьяна Васильевна,
e-mail: prokofeva-73@inbox.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Хроническая обструктивная болезнь лёгких является социально значимым заболеванием, влияющим на качество жизни больного. Оценка эндогенной интоксикации у пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких позволит понять патогенетические особенности различных фенотипов данного заболевания, что может учитываться при прогнозировании его течения.

Цель исследования. Определить прогностическое значение уровней веществ средней и низкой молекулярной массы и олигопептидов у больных с хронической обструктивной болезнью лёгких.

Методы. Обследовано 104 больных хронической обструктивной болезнью лёгких (ХОБЛ) и 110 соматически здоровых лиц. В плазме крови, эритроцитах и моче определялись вещества средней и низкой молекулярной массы (BCuHMM) и олигопептиды (ОП). На основе данных показателей математически рассчитывались индексы эндогенной интоксикации и коэффициент элиминации. Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ SPSS 26.0 (IBM Corp., США).

Результаты. Во всех биологических жидкостях уровни молекул средней массы и расчётные индексы в группе больных ХОБЛ статистически значимо отличались от показателей в группе контроля. Показатели, характеризующие накопление эндотоксинов, были статистически значимо выше, а показатели, характеризующие элиминацию токсинов, – ниже. Была установлена взаимосвязь уровня эндотоксикоза с частотой обострения, выраженностью клинических проявлений, качеством жизни, группой и фенотипом ХОБЛ.

Заключение. Частые обострения, группы C и D, бронхитический и смешанный фенотипы ХОБЛ характеризуются более выраженным эндотоксикозом, что проявляется высокими уровнями BCuHMM, ОП и расчётных индексов.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь лёгких, эндогенная интоксикация, молекулы средней массы, вещества средней и низкой молекулярной массы, олигопептиды

Статья получена: 12.05.2022
Статья принята: 14.11.2022
Статья опубликована: 29.12.2022

Для цитирования: Прокофьева Т.В., Полунина О.С., Воронина Л.П., Полунина Е.А., Севостьянова И.В. Прогностическое значение молекул средней массы у больных хронической обструктивной болезнью лёгких. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(6): 34-44. doi: 10.29413/ABS.2022-7.6.4

PROGNOSTIC VALUE OF MOLECULES OF AVERAGE MASS IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Prokofyeva T.V.,
Polunina O.S.,
Voronina L.P.,
Polunina E.A.,
Sevostyanova I.V.

Astrakhan State Medical University
(Bakinskaya str. 121, Astrakhan 414000,
Russian Federation)

Corresponding author:
Tatiana V. Prokofyeva,
e-mail: prokofyeva-73@inbox.ru

ABSTRACT

Background. Chronic obstructive pulmonary disease is a socially significant disease affecting patient's quality of life. Assessment of endogenous intoxication in patients with chronic obstructive pulmonary disease will allow to understand pathogenetic features of different phenotypes of this disease, which can be taken into account when predicting its course.

The aim of the study. To determine the prognostic value of levels of medium- and low-molecular-weight substances and oligopeptides in patients with chronic obstructive pulmonary disease.

Materials and methods. One hundred and four patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and 110 somatically healthy individuals were examined. Molecular weight medium and low molecular weight substances (LMWSM) and oligopeptides (OP) were determined in blood plasma, erythrocytes and urine. Based on these indicators mathematically calculated indices of endogenous intoxication and coefficient of elimination were defined. Statistical processing of the data was performed using the SPSS 26.0 software package (IBM Corp., USA).

Results. In all biological fluids, the levels of average molecules and calculated indices in the COPD patients' group were statistically significantly different from those in the control group. The indices characterizing endotoxin accumulation were statistically significantly higher, while those characterizing toxin elimination were lower. The level of endotoxemia was correlated with the frequency of exacerbations, clinical manifestations severity, quality of life, COPD group and phenotype.

Conclusions. Frequent exacerbations, groups C and D, bronchitic and mixed COPD phenotypes are characterized by more severe endotoxemia manifested by high levels of LMWSM, OP and calculated indices.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, endogenous intoxication, medium and low molecular weight substances, oligopeptides

Received: 12.05.2022
Accepted: 14.11.2022
Published: 29.12.2022

For citation: Prokofyeva T.V., Polunina O.S., Voronina L.P., Polunina E.A., Sevostyanova I.V. Prognostic value of molecules of average mass in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(6): 34-44. doi: 10.29413/ABS.2022-7.6.4

ОБОСНОВАНИЕ

Хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ) остаётся социально значимым заболеванием с широким охватом населения. По данным разных авторов, распространённость ХОБЛ во всём мире достигает 7–19 %. В исследовании, проведённом в 12 регионах России в рамках программы General Assembly Meeting of the Global Alliance against Chronic Respiratory diseases (GARD), с включением 7164 пациентов, распространённость ХОБЛ среди лиц с респираторными симптомами составила 21,8 %, а в общей популяции – 15,3 % [1]. Однако есть мнение, что истинная распространённость ХОБЛ в 5,4 раза выше официальных данных и составляет 4,8 случая на 100 обследованных [2]. ХОБЛ существенно ухудшает качество жизни пациентов и приводит к развитию полиорганной коморбидности [3–6]. Эти паттерны объясняют пристальный интерес исследователей к данному заболеванию, регулярный пересмотр основных положений и обновление стандартов лечения [7, 8]. Углубление наших знаний о патогенезе ХОБЛ обосновало целесообразность выделения ряда групп и фенотипов заболевания [9–11]. На сегодняшний день выделяют четыре группы пациентов с ХОБЛ в зависимости от сочетания частоты обострений и выраженности симптомов заболевания (А, В, С, D). Также выделяют различные фенотипы ХОБЛ. Общеизвестными являются эмфизематозный, бронхитический и смешанный фенотипы заболевания [12]. По мнению исследователей, фенотипирование позволяет объяснить различия в течении и прогнозе ХОБЛ у пациентов со сходными клинико-функциональными характеристиками [13, 14].

Хроническая гипоксия при ХОБЛ, системное воспаление, дискоординация про- и антиоксидантных процессов приводят к развитию синдрома эндогенной интоксикации [15]. В ряде исследований доказано, что наглядными маркерами синдрома эндогенной интоксикации являются молекулы средней массы (МСМ) [16–19]. Это вещества с молекулярной массой до 5000 дальтон. Пул МСМ разнообразен, условно его можно разделить на вещества средней и низкой молекулярной массы (ВСиНММ) и олигопептиды (ОП). ВСиНММ представлены небелковыми производными различной природы (креатинин, мочевая кислота, глюкоза, эндорфины, многоатомные спирты, аминокислоты и т. д.). ОП – это различные белки, выполняющие регуляторные функции [20]. В доступной литературе мы не нашли работ по оценке прогностического значения молекул средней массы у пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких. Между тем, представляют интерес определение и анализ уровней МСМ у больных ХОБЛ. Это поможет в оценке тяжести течения ХОБЛ и позволит персонализировать лечебно-профилактические мероприятия в отношении пациентов с ХОБЛ.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить прогностическое значение уровней веществ средней и низкой молекулярной массы и олиго-

пептидов у больных с хронической обструктивной болезнью лёгких.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 104 больных ХОБЛ, находящихся под наблюдением врачей-пульмонологов поликлиник г. Астрахани. Критериями включения в исследование явились: наличие ХОБЛ стабильного течения, определяемой по результатам анамнеза и подтверждённой результатами спирометрического исследования в амбулаторной карте; наличие информированного согласия на участие в исследовании; отсутствие иной значимой соматической патологии на момент обследования, способной оказать влияние на результаты исследования (сахарный диабет, печёночная, почечная недостаточность, онкологические заболевания).

В исследование не включались: лица старше 65 лет, имеющие хронические заболевания, способные повлиять на уровни изучаемых показателей.

Диагноз ХОБЛ и стадия заболевания устанавливались по клиническим рекомендациям, представленным программой «Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни лёгких», пересмотр 2020 г. [12].

Среди обследованных было 96 (92,3 %) мужчин и 8 (7,7 %) женщин. Возраст обследованных составил 56,0 (53,0–59,5) лет. Время от момента постановки диагноза ХОБЛ составило 7 (4–8) лет, стаж курения – 38,5 (34–41,5) лет, среднее количество выкуриваемых за сутки сигарет – 20 (20–30) штук, индекс курения – 40,0 (34,5–56,25) пачка/лет. В анамнезе курение отмечалось у 100 % больных ХОБЛ, на момент исследования доля курящих лиц составила 88,2 %.

В группе больных ХОБЛ II степень бронхообструкции, по данным спирометрии, имела место у 56 (53,8) человек, III степень – у 38 (36,5) человек, IV – у 10 (9,7) человек.

Медиана результатов mMRS-теста составила 2 (1,5–3) балла, CAT-теста – 12 (10,0–24,5) баллов. У 57 человек заболевание протекало без обострений или с одним обострением, не приведшим к госпитализации, у 47 – с двумя или более обострениями без госпитализации или одним обострением, приведшим к госпитализации.

В зависимости от сочетания результатов mMRS-теста/CAT-теста и частоты обострений больные были разделены на группы А, В, С и D в соответствии с современными клиническими рекомендациями. 26 (25 %) человек были отнесены к группе А, 31 (29,8 %) – к группе В, 28 (26,9 %) – к группе С, 19 (18,3 %) – к группе D.

По результатам физикального обследования и данных компьютерной томографии больные ХОБЛ были разделены на подгруппы с различными фенотипами заболевания. 28 (26,9 %) имели эмфизематозный, 43 (41,4 %) – бронхитический и 33 (31,7 %) – смешанный фенотипы. Такие клинические симптомы, как кашель и дискомфорт/«чувство заложенности» в груди, статистически значимо чаще встречались среди пациентов

с бронхитическим и смешанными фенотипами заболевания ($p < 0,001$), а выраженная одышка – у пациентов с эмфизематозным и смешанным фенотипами ($p < 0,001$). Все пациенты с ХОБЛ получали стандартные схемы лечения, предусмотренные GOLD 2020 г. пересмотра.

Группу контроля составили 110 соматически здоровых лиц, проходящих диспансеризацию в поликлиниках г. Астрахани. Лица группы контроля были сопоставимы по возрастным, половым характеристикам с обследуемыми больными.

Данная работа представляет собой наблюдательное кросс-секционное исследование. Проведение его было одобрено Региональным независимым этическим комитетом (протокол № 12 от 18.01.2016). От всех участников исследования было получено письменное согласие на участие в исследовании.

Уровень веществ средней и низкой молекулярной массы (ВСиНММ) и олигопептидов (ОП) определяли по методу М.Я. Малаховой (1995 г.) [21] методом прямой спектрометрии на спектрофотометре Cary 50 Scan UV VS (Varian, Австралия) при длинах волн 254 нм и 280 (238–310) нм. Расчёт ВСиНММ производился путём интегрального измерения площади фигуры между осью абсцисс и спектральной кривой экстинкций в области 238–300 нм для каждой пробы. Уровни ВСиНММ и ОП определялись в различных биологических жидкостях (плазма, эритроциты, моча). Определялась величина катаболического пула плазмы по формуле:

$$\text{КПл} = (E238 + E242 + \dots + E258) \times 4 \text{ (усл. ед.)}.$$

На основе полученных показателей рассчитывались индексы интоксикации плазмы ($\text{ИИ}_{\text{пл}}$), эритроцитов ($\text{ИИ}_{\text{эр}}$), индекс эндогенной интоксикации (ИЭИ) и коэффициент элиминации ($\text{К}_{\text{элим}}$) [21].

$$\text{ИИ}_{\text{пл}} = \text{ВСиНММ}_{\text{пл}} \times \text{ОП}_{\text{пл}}$$

$$\text{ИИ}_{\text{эр}} = \text{ВСиНММ}_{\text{эр}} \times \text{ОП}_{\text{эр}}$$

$$\text{ИЭИ} = \text{ИИ}_{\text{пл}} + \text{ИИ}_{\text{эр}}$$

$$\text{К}_{\text{элим}} = \frac{\text{ВСиНММ}_{\text{мочи}}}{\text{ВСиНММ}_{\text{пл}} + \text{ВСиНММ}_{\text{эр}}}$$

Анализ полученных данных проводился при помощи программы SPSS, версия 26.0. Проверка на нормальность распределения количественных признаков в группах и отдельных подгруппах осуществлялась с использованием частотных гистограмм, критериев Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка. С учётом того, что распределение во всех случаях было отличным от нормального, значения показателей описывались при помощи медианы, 1-го и 3-го квартилей – $\text{Me} (Q_1 - Q_3)$. Для выявления статистической значимости различий в двух группах использовался критерий Манна – Уитни, в трёх группах – критерий Краскала – Уоллиса с поправкой Бонферрони. Анализ связи нескольких признаков осуществляли с помощью подсчёта коэффициента корреляции Спирмена (ρ). Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В группе больных ХОБЛ отмечались статистически значимо ($p < 0,001$) более высокие уровни ВСиНММ в плазме крови и в эритроцитах (рис. 1). Уровень ВСиНММ в плазме более чем в 2 раза превышал соответствующий показатель в группе контроля. В моче, напротив, уровень ВСиНММ у больных ХОБЛ был статистически значимо ($p = 0,013$) ниже по сравнению с контролем.

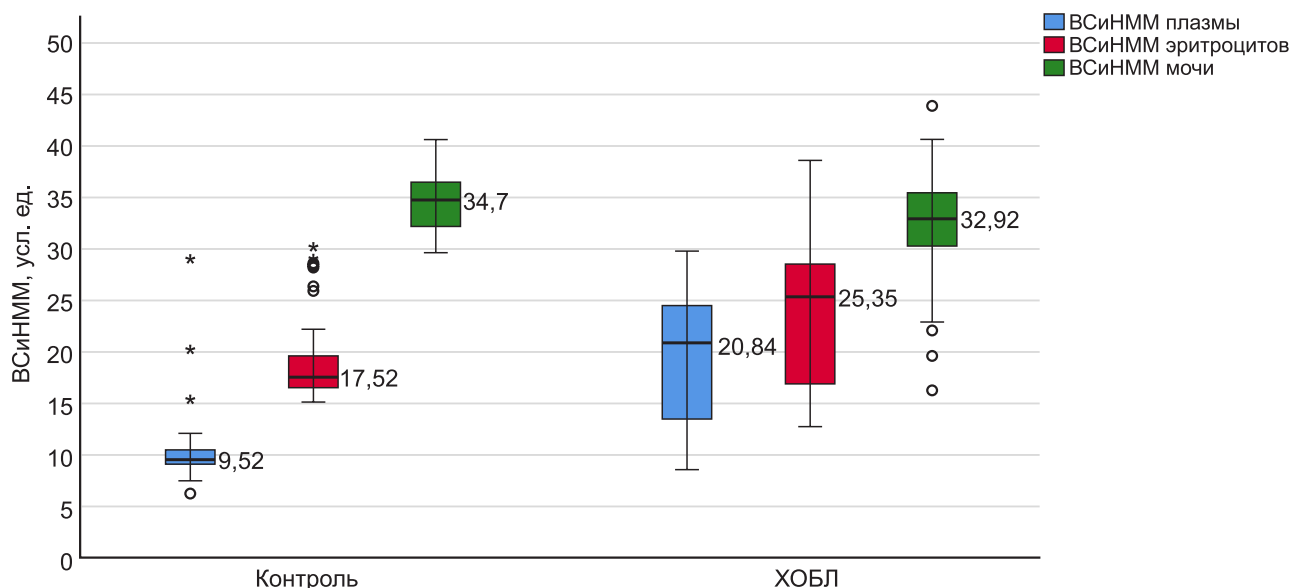


РИС. 1.
Уровень ВСиНММ (усл. ед.) у обследованных пациентов в различных биологических жидкостях ($\text{Me}, Q_1 - Q_3$)

FIG. 1.
Levels of substances of medium and low molecular weight (cond. units) in the examined patients in various biological fluids ($\text{Me}, Q_1 - Q_3$)

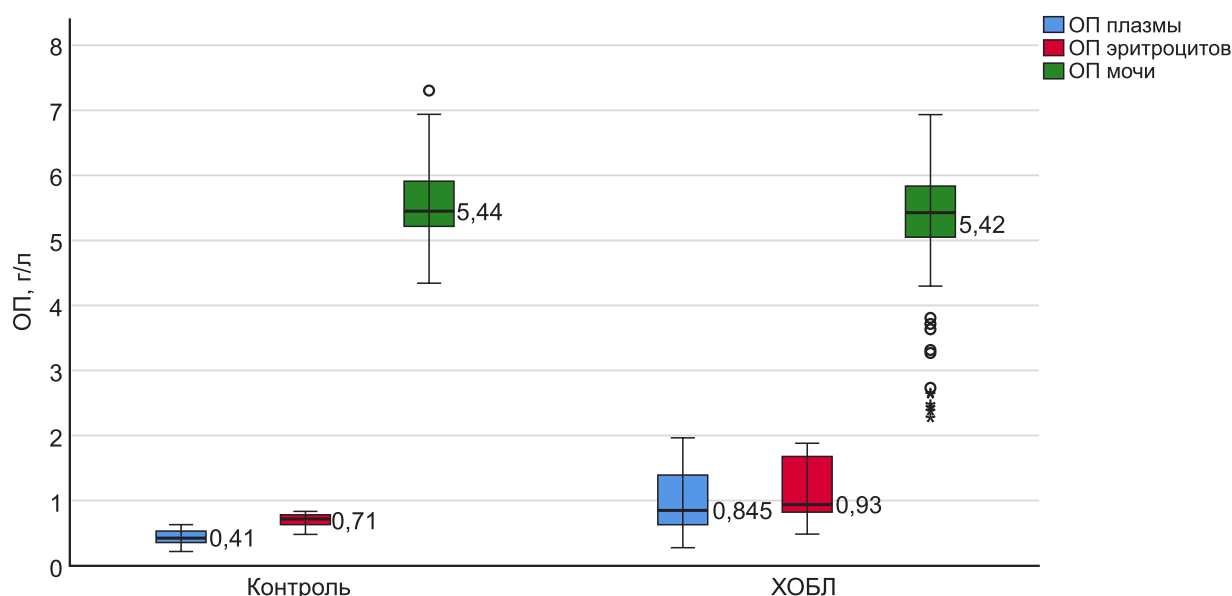


РИС. 2.

Уровень ОП (г/л) у обследованных пациентов в различных биологических жидкостях (Me, Q_1 – Q_3)

FIG. 2.

Oligopeptides levels (g/l) in the examined patients in various biological fluids (Me, Q_1 – Q_3)

Аналогичными были различия в уровнях ОП в обследуемых группах (рис. 2). В плазме крови и в эритроцитах уровни ВСиНММ у больных ХОБЛ были статистически значимо ($p < 0,001$) более высокими по сравнению с группой контроля. Наиболее выраженными были различия в плазме – уровень ВСиНММ у больных ХОБЛ здесь более чем в два раза превышал уровень ВСиНММ в плазме у лиц контрольной группы. Различия в уровнях ОП моче не имели статистической значимости ($p = 0,137$).

Катаболический пул в группе больных ХОБЛ составил 3,47 (2,78–3,95), что было статистически значимо ($p < 0,001$) выше по сравнению с группой контроля – 1,48 (1,27–1,72) (табл. 1).

ТАБЛИЦА 1

КАТАБОЛИЧЕСКИЙ ПУЛ, ИНДЕКСЫ ИНТОКСИКАЦИИ И КОЭФФИЦИЕНТ ЭЛИМИНАЦИИ В ОБСЛЕДОВАННЫХ ГРУППАХ (ME, Q_1 – Q_3)

TABLE 1

CATABOLIC POOL, INTOXICATION INDICES, AND ELIMINATION RATIO IN THE GROUPS EXAMINED (ME, Q_1 – Q_3)

Показатели	Контроль (n = 110)	ХОБЛ (n = 104)	p
КП _{пл}	1,48 (1,27–1,72)	3,47 (2,78–3,95)	< 0,001
ИИ _{пл}	4,1 (3,24–5,03)	18,35 (8,87–30,25)	< 0,001
ИИ _{эр}	12,54 (11,13–13,95)	21,83 (13,48–48,4)	< 0,001
ИЭИ	16,57 (14,69–18,61)	43,4 (23,08–78,64)	< 0,001
К _{элим}	1,27 (1,15–1,38)	0,77 (0,59–1,09)	< 0,001

Значения расчётных индексов и коэффициентов, делающие информацию об уровнях МСМ более demonstra-

тивной, также были статистически значимо выше в группе больных ХОБЛ. Более высокими ($p < 0,001$) по сравнению с контролем были индексы интоксикации плазмы, эритроцитов и суммирующий индекс эндогенной интоксикации. Коэффициент элиминации, напротив, у больных ХОБЛ был статистически значимо ($p < 0,001$) ниже, чем у лиц контрольной группы.

С целью выявить наличие взаимосвязей между уровнями МСМ и выраженностью клинических проявлений ХОБЛ нами был проведён корреляционный анализ между изучаемыми показателями и результатами САТ- и mMRC-тестов (табл. 2). В большинстве случаев были выявлены статистически значимые корреляционные связи. Это свидетельствует о том, что уровень эндогенной интоксикации, маркерами которого являются МСМ, коррелирует с выраженностью клинических проявлений заболевания и качеством жизни пациентов.

На современном этапе наших знаний о ХОБЛ важной характеристикой является частота обострения заболевания. Этот показатель лежит в основе выделения четырёх групп ХОБЛ (А, В, С, D). Результаты сравнения уровней МСМ и расчётных коэффициентов в обследуемых группах в зависимости от частоты обострения ХОБЛ представлены в таблице 3. Все показатели, характеризующие МСМ, имели статистически значимые отличия у больных ХОБЛ с частыми обострениями (два и более в год) по сравнению с больными с редкими обострениями (не более одного в год). Уровни ВСиНММ и ОП в плазме крови и эритроцитах были статистически значимо ($p < 0,001$) выше. Показатели, характеризующие элиминацию эндотоксинов (ВСиНММ и ОП мочи, коэффициент элиминации), у больных с частыми обострениями ХОБЛ были статистически значимо ($p = 0,001$, $0,003$ и $< 0,001$ соответственно) ниже, чем у лиц с редкими обострениями.

ТАБЛИЦА 2

**КОРРЕЛЯЦИОННЫЕ ВЗАИМОСВЯЗИ
МЕЖДУ УРОВНЯМИ ВСИНММ, ОП И РАСЧЁТНЫХ
ИНДЕКСОВ И ВЫРАЖЕННОСТЬЮ КЛИНИЧЕСКИХ
ПРОЯВЛЕНИЙ ХОБЛ**

TABLE 2

**CORRELATIONS BETWEEN THE LEVELS OF SUBSTANCES
OF MEDIUM AND LOW MOLECULAR WEIGHT,
OLIGOPEPTIDES AND CALCULATED INDICES
AND THE SEVERITY OF CLINICAL MANIFESTATIONS
OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE**

Показатели	CAT-тест		mMRC-тест	
	ρ	p	ρ	p
ВСиНММ _{пл}	0,492	< 0,001	0,631	< 0,001
ОП _{пл}	0,046	0,646	0,246	0,012
ВСиНММ _{эр}	0,255	0,009	0,406	< 0,001
ОП _{эр}	0,210	0,033	0,422	< 0,001
ВСиНММ _м	-0,105	0,287	-0,147	0,135
ОП _м	-0,226	0,021	-0,249	0,011
КП _{пл}	0,237	0,015	0,383	< 0,001
ИИ _{пл}	0,205	0,037	0,386	< 0,001
ИИ _{эр}	0,233	0,018	0,417	< 0,001
ИЭИ	0,234	0,017	0,427	< 0,001
К _{элим}	-0,357	< 0,001	-0,529	< 0,001

Примечание. Различия статистически значимы при $p < 0,05$.

ТАБЛИЦА 3

**УРОВНИ ВСИНММ, ОП И РАСЧЁТНЫХ ИНДЕКСОВ
В РАЗЛИЧНЫХ БИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЯХ
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЧАСТОТЫ ОБОСТРЕНИЙ ХОБЛ**

TABLE 3

**LEVELS OF SUBSTANCES OF MEDIUM AND LOW
MOLECULAR WEIGHT, OLIGOPEPTIDES AND CALCULATED
INDICES IN VARIOUS BIOLOGICAL FLUIDS AS A FUNCTION
OF THE FREQUENCY OF CHRONIC OBSTRUCTIVE
PULMONARY DISEASE EXACERBATIONS**

Показатели	Средняя частота обострений в год		p
	≤ 1 ($n = 57$)	≥ 2 ($n = 47$)	
ВСиНММ _{пл}	14,76 (11,18–22,44)	23,87 (20,04–26,6)	< 0,001
ОП _{пл}	0,62 (0,53–0,72)	1,37 (1,22–1,62)	< 0,001
ВСиНММ _{эр}	16,88 (16,19–18,97)	28,66 (26,65–35,57)	< 0,001
ОП _{эр}	0,82 (0,72–0,88)	1,69 (1,56–1,77)	< 0,001
ВСиНММ _м	34,25 (30,85–36,72)	32,18 (26,97–34,58)	0,001
ОП _м	5,46 (5,24–5,84)	5,12 (3,78–5,81)	0,003
КП _{пл}	3,11 (2,54–3,53)	3,8 (3,42–4,27)	< 0,001
ИИ _{пл}	9,87 (6,29–15,2)	29,42 (25,06–36,96)	< 0,001
ИИ _{эр}	13,72 (12,04–16,69)	49,47 (43,98–60,41)	< 0,001
ИЭИ	23,97 (18,38–32,23)	82,63 (68,2–92,67)	< 0,001
К _{элим}	1,05 (0,87–1,22)	0,59 (0,47–0,67)	< 0,001

Примечание. Различия статистически значимы при $p < 0,05$.

Выявленные нами различия между показателями МСМ в зависимости от частоты обострений логически обосновали сравнение их в группах ABCD. Показатели, характеризующие уровень эндотоксинов (ВСиНММ, ОП плазмы крови и эритроцитов, катаболический пул, индексы интоксикации), были более высокими в каждой последующей группе, а показатели, характеризующие элиминацию эндотоксинов (ВСиНММ, ОП мочи, коэффициент элиминации), – более низкими по сравнению с каждой предыдущей группой. Примечательно, что различия в группах С и D не имели статистической значимости, что позволяет говорить о наиболее высокой эндотоксинемии в указанных группах и подтверждает влияние частоты обострений на выраженность эндотоксикоза (табл. 4).

Представляло интерес сравнить показатели МСМ у больных с различными фенотипами ХОБЛ. Наиболее низкие значения изучаемых показателей наблюдались у больных с эмфизематозным фенотипом заболевания (табл. 5). Все показатели, характеризующие уровень эндотоксинемии, при этом фенотипе были статистически значимо ниже, чем у пациентов с бронхитическим и смешанным фенотипами. Только показатели, характеризующие элиминацию эндотоксинов – ВСиНММ, ОП мочи, коэффициент элиминации, не имели статистически значимых отличий между подгруппами с эмфизематозным и другими фенотипами ХОБЛ. Между бронхитическим и смешанными фенотипами различия были статистически значимыми относительно уровней ВСиНММ и ОП эритроцитов и мочи, и соответствующих расчётных коэффициентов – индекса интоксикации эритроцитов, индекса эндогенной интоксикации и коэффициента элиминации. Различия в уровнях ВСиНММ и ОП плазмы не имели статистической значимости. Это позволяет говорить о бронхитическом и смешанном фенотипе как о наиболее неблагоприятных по сравнению с эмфизематозным.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Повышенные уровни веществ средней и низкой молекулярной массы в плазме крови и эритроцитах, а также более высокие значения расчётных индексов и коэффициентов у больных хронической обструктивной болезнью лёгких относительно группы соматически здоровых лиц свидетельствуют о развитии эндотоксемии при данном заболевании. Накопление токсинов можно объяснить системно-воспалительными процессами, активацией процессов перекисного окисления белков и липидов, развитием эндотелиальной дисфункции. На эти патогенетические звенья в развитии хронической обструктивной болезни лёгких указывают многие авторы [4, 9, 10].

Более низкие уровни веществ средней и низкой молекулярной массы в моче могут быть связаны с субклиническим нарушением элиминационной функции почек. Развитие почечной дисфункции у больных хронической обструктивной болезнью лёгких отмечают и другие авторы. Так, И.Г. Кинванлун объясняет развитие дисфункции почек системным воспалением, дли-

ТАБЛИЦА 4
УРОВНИ ВСИНММ И ОП В РАЗЛИЧНЫХ
БИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЯХ В ЗАВИСИМОСТИ
ОТ ГРУППЫ ХОБЛ (А, В, С, D) (ME, Q₁-Q₃)

TABLE 4
LEVELS OF SUBSTANCES OF MEDIUM AND LOW
MOLECULAR WEIGHT AND OLIGOPEPTIDES IN VARIOUS
BIOLOGICAL FLUIDS DEPENDING ON THE CHRONIC
OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE GROUP (A, B, C, D)
(ME, Q₁-Q₃)

Показатели	Фенотип ХОБЛ			
	Группа А (n = 26)	Группа В (n = 31)	Группа С (n = 28)	Группа D (n = 19)
ВСиНММ _{пл}	11,16 (10,49–12,54)	22,28 (15,71–24,06) $p_1 < 0,001$	21,68 (18,63–24,97) $p_1 < 0,001$ $p_2 = 1,0$	25,87 (24,11–27,86) $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,021$ $p_3 = 0,213$
ОП _{пл}	0,57 (0,48–0,68)	0,67 (0,6–0,81) $p_1 = 0,16$	1,45 (1,36–1,69) $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	1,25 (1,0–1,43) $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,008$ $p_3 = 0,848$
ВСиНММ _{эп}	16,53 (16,19–17,52)	17,82 (16,27–25,74) $p_1 = 0,426$	28,45 (26,39–33,71) $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	32,15 (28,4–37,64) $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 = 1,0$
ОП _{эп}	0,72 (0,68–0,81)	0,85 (0,82–0,92) $p_1 = 0,043$	1,67 (1,42–1,77) $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	1,72 (1,61–1,78) $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 = 1,0$
ВСиНММ _м	34,44 (31,14–36,23)	33,82 (30,77–36,23) $p_1 = 1,0$	32,41 (27,48–34,79) $p_1 = 0,222$ $p_2 = 0,373$	31,52 (26,92–33,99) $p_1 = 0,084$ $p_2 = 0,141$ $p_3 = 1,0$
ОП _м	5,45 (5,31–5,84)	5,62 (5,23–5,83) $p_1 = 1,0$	5,36 (4,13–5,9) $p_1 = 0,837$ $p_2 = 1,0$	5,11 (3,53–5,5) $p_1 = 0,016$ $p_2 = 0,036$ $p_3 = 0,539$
КП _{пл}	2,43 (2,31–2,77)	3,53 (3,17–3,9) $p_1 < 0,001$	3,98 (3,42–4,56) $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,566$	3,72 (3,39–4,08) $p_1 < 0,001$ $p_2 = 1,0$ $p_3 = 1,0$
ИИ _{пл}	6,23 (5,0–7,58)	14,46 (10,52–19,5) $p_1 = 0,001$	29,22 (24,34–39,23) $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	30,5 (25,95–36,21) $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,003$ $p_3 = 1,0$
ИИ _{эп}	11,99 (10,58–13,54)	16,22 (13,73–21,0) $p_1 = 0,049$	47,08 (41,91–54,5) $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	52,4 (47,99–61,18) $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 = 1,0$
ИЭИ	18,12 (16,26–21,68)	30,64 (25,64–39,43) $p_1 = 0,01$	79,43 (66,27–90,49) $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	85,41 (72,65–96,63) $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 = 1,0$
К _{элим}	1,2 (1,08–1,3)	0,87 (0,71–1,07) $p_1 = 0,002$	0,61 (0,5–0,71) $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,003$	0,56 (0,41–0,64) $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 = 1,0$

Примечание. p_1 – различия с группой А; p_2 – различия с группой В; p_3 – различия с группой С.

ТАБЛИЦА 5
УРОВНИ ВСИНММ И ОП В РАЗЛИЧНЫХ
БИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЯХ В ЗАВИСИМОСТИ
ОТ ФЕНОТИПА ХОБЛ (ЭМФИЗЕМАТОЗНЫЙ,
БРОНХИТИЧЕСКИЙ, СМЕШАННЫЙ) (ME, Q₁-Q₃)

TABLE 5
LEVELS OF SUBSTANCES OF MEDIUM AND LOW
MOLECULAR WEIGHT AND OLIGOPEPTIDES IN VARIOUS
BIOLOGICAL FLUIDS DEPENDING ON CHRONIC
OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE PHENOTYPE
(EMPHYSEMATOUS, BRONCHITIC, MIXED) (ME, Q₁-Q₃)

Показатели	Фенотип ХОБЛ		
	эмфизематозный (n = 28)	бронхитический (n = 43)	смешанный (n = 33)
ОП _{пл}	0,57 (0,47–0,67)	0,88 (0,64–1,62) $p_1 < 0,001$	1,32 (1,05–1,44) $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,285$
ВСиНММ _{эр}	16,53 (15,76–17,52)	25,83 (17,2–28,05) $p_1 < 0,001$	28,66 (26,48–36,28) $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,001$
ОП _{эр}	0,72 (0,69–0,8)	0,92 (0,83–1,63) $p_1 < 0,001$	1,69 (1,52–1,77) $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,004$
ВСиНММ _м	34,44 (31,54–36,52)	33,94 (31,23–35,94) $p_1 = 1,0$	30,23 (25,72–34,15) $p_1 = 0,001$ $p_2 = 0,001$
ОП _м	5,44 (5,28–5,83)	5,73 (5,27–5,9) $p_1 = 1,0$	4,44 (3,29–5,37) $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
КП _{пл}	2,5 (2,32–2,77)	3,57 (3,3–3,95) $p_1 < 0,001$	3,8 (3,36–4,3) $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,818$
ИИ _{пл}	6,23 (5,13–7,59)	21,23 (14,03–37,13) $p_1 < 0,001$	27,61 (23,34–31,11) $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,924$
ИИ _{эр}	11,99 (10,58–13,48)	21,21 (15,99;44,79) $p_1 < 0,001$	49,47 (42,81–60,15) $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,001$
ИЭИ	18,12 (16,12–21,43)	40,09 (29,86–83,76) $p_1 < 0,001$	75,71 (64,9–89,01) $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,029$
К _{элим}	1,23 (1,11–1,3)	0,72 (0,6–0,95) $p_1 < 0,001$	0,58 (0,44–0,67) $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,008$

Примечание. p_1 – различия с эмфизематозным фенотипом; p_2 – различия с бронхитическим фенотипом.

тельным приёмом потенциально нефротоксичных лекарственных препаратов, активацией симпатоадреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем. Длительная эндогенная интоксикация занимает немаловажное место в данном перечне [22]. В работе Е.В. Болотовой и соавт. (2015) у всех больных с хронической обструктивной болезнью лёгких выявлены факторы риска хронической болезни почек, причём у 92,6 % пациентов имелось более трёх факторов риска. Авторами была обнаружена прямая корреляция средней силы между распространённостью факторов риска хронической болезни почек и тяжестью хронической обструктивной болезни лёгких [23]. Прогрессивное ухудшение почечной функции по мере нарастания тяжести брон-

хообструктивного синдрома у больных хронической обструктивной болезнью лёгких отмечено и в работах Д.В. Долгалева и соавт. [24].

Исследование у больных хронической обструктивной болезнью лёгких молекул средней массы в различных биологических средах продемонстрировало более высокие их значения при бронхитическом и смешанном фенотипах, что позволяет считать данные фенотипы неблагоприятными в прогностическом плане. Эти данные согласуются с результатами исследования Б.Ю. Кузьмичева и соавт. (2019). Гипергомоцистеинемия, определяемая у больных инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни лёгких, была наиболее выражена у больных с бронхитическим фенотипом. Это позволило ав-

тору сделать вывод о том, что бронхитический фенотип является наиболее тяжёлым и имеет худший, по сравнению с остальными фенотипами, прогноз [10].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хроническая обструктивная болезнь лёгких является социально значимым, инвалидизирующим заболеванием с широким охватом населения. Результаты проведённого исследования свидетельствуют о том, что ХОБЛ сопровождается развитием синдрома эндогенной интоксикации, что проявляется повышением уровней молекул средней массы и расчётных коэффициентов в плазме крови и эритроцитах. Снижение изучаемых показателей в моче позволяет предположить нарушение элиминационной функции у пациентов с ХОБЛ. Существенное влияние на уровень эндотоксикоза оказывает частота обострений ХОБЛ, выраженность клинических проявлений и качество жизни пациентов. Также нами установлено, что эмфизематозный фенотип ХОБЛ сопровождается более низкими показателями МСМ, что позволяет говорить о бронхитическом и смешанном фенотипе как о наиболее прогностически неблагоприятных.

Выявление синдрома эндогенной интоксикации у больных хронической обструктивной болезнью лёгких может быть отправной точкой для персонализированного подхода к ведению таких пациентов.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Салахова И.Н. Пациенты с хронической обструктивной болезнью лёгких: опыт реальной клинической практики. *Вестник ЦНИИТ*. 2021; S1: 114-115. doi: 10.7868/S2587667821050502
2. Акрамова Э.Г. Проблемы диагностики коморбидных форм хронической обструктивной болезни лёгких. *Научное обозрение. Медицинские науки*. 2016; 3: 5-22.
3. André S, Conde B, Fragoso E, Boléo-Tomé JP, Areias V, Cardoso J, et al. COPD and cardiovascular disease. *Pulmonology*. 2019; 25(3): 168-176. doi: 10.1016/j.pulmoe.2018.09.006
4. Chan SMH, Selemidis S, Bozinovski S, Vlahos R. Pathobiological mechanisms underlying metabolic syndrome (MetS) in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): Clinical significance and therapeutic strategies. *Pharmacol Ther*. 2019; 198: 160-188. doi: 10.1016/j.pharmthera.2019.02.013
5. Negewo NA, Gibson PG, McDonald VM. COPD and its comorbidities: Impact, measurement and mechanisms. *Respirology*. 2015; 20(8): 1160-1171. doi: 10.1111/resp.12642
6. Putcha N, Drummond MB, Wise RA, Hansel NN. Comorbidities and chronic obstructive pulmonary disease: Prevalence, influence on outcomes, and management. *Semin Respir Crit Care Med*. 2015; 36(4): 575-591. doi: 10.1055/s-0035-1556063
7. Визель А.А., Визель И.Ю. Хроническая обструктивная болезнь лёгких – от истоков к современности (исторический

обзор литературы). *Туберкулёз и болезни лёгких*. 2019; 97(2): 42-49. doi: 10.21292/2075-1230-2019-97-2-42-49

8. Сапрыкин И.П., Сапрыкина Е.Е. Хроническая обструктивная болезнь лёгких: изменения в рекомендациях GOLD 2020. *Научный электронный журнал Меридиан*. 2020; 6(40): 81-83.

9. Белевский А.С., Визель А.А., Зырянов С.К., Игнатова Г.Л., Колбин А.С., Лещенко И.В. и др. Хроническая обструктивная болезнь лёгких: проблемы сегодняшнего дня. *Практическая пульмонология*. 2015; 3: 18-23.

10. Кузьмичев Б.Ю., Воронина Л.П., Тарасочкина Д.С., Полунина О.С., Прокофьева Т.В., Липницкая Е.А. и др. Гипергомоцистеинемия как фактор риска осложнённого течения инфаркта миокарда на фоне хронической обструктивной болезни лёгких. *Астраханский медицинский журнал*. 2019; 14(3): 79-88. doi: 10.17021/2019.14.3.79.87

11. Лещенко И.В., Авдеев С.Н. Хроническая обструктивная болезнь лёгких: индикаторы качества, алгоритм диагностики и терапии. *РМЖ*. 2016; 16: 1039-1046.

12. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Revised 2020. URL: <http://www.goldcopd.com> [date of access: 09.12.2021].

13. Новиков Д.К., Ищенко О.В. Хроническая обструктивная болезнь лёгких: иммунодефицитный и аутоиммунный фенотипы. *Аллергология и иммунология*. 2017; 18(3): 160-164.

14. Шпагина Л.А., Котова О.С., Шпагин И.С., Герасименко О.Н. Профессиональная хроническая обструктивная болезнь лёгких: фенотипические характеристики. *Медицина труда и промышленная экология*. 2017; 3: 47-53.

15. Малахова М.Я., Зубаткина О.В., Совершаева С.Л. Эндогенная интоксикация как отражение компенсаторной перестройки обменных процессов в организме. *Эфферентная терапия*. 2000; 6(4): 3-14.

16. Золотавина М.Л., Пашина Е.В. Современные методологические проблемы оценки эндогенной интоксикации. *Наука и мир*. 2014; 11(15): 38-41.

17. Обухова Л.М., Ведунова М.В., Конторщикова К.Н., Добротина Н.А. Морфофизиологический анализ плазмы крови при эндогенной интоксикации. *Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского*. 2007; 6: 104-107.

18. Пашина Е.В., Золотавина М.Л. Комплекс биохимических показателей в оценке формирования стадий эндогенной интоксикации в клетке. *Современные проблемы науки и образования*. 2019; 6: 200.

19. Рубцов Г.К., Безручко Н.В., Садовникова Д.Г., Козлова Г.А., Анопин К.Д. Клинико-биохимическое значение комплексного изучения молекул средней массы и окислительной модификации белков для оценки эндотоксикоза. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2013; 2: 041-047.

20. Никольская В.А., Данильченко Ю.Д., Меметова З.Н. Биохимический аспект рассмотрения роли молекул средней массы в организме. *Учёные записки Таврического национального университета им. В.И. Вернадского. Серия «Биология, химия»*. 2013; 26(65): 139-145.

21. Малахова М.Я. *Метод регистрации эндогенной интоксикации: пособие для врачей*. СПб.: МАПО; 1995.

22. Кинванлун И.Г., Сабиров И.С., Умурзаков Ш.Э., Юсупов А.Ф., Юлдашев А.А. Дисфункция почек у коморбидных

пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких: факторы риска и двунаправленное действие системных эффектов. *The Scientific Heritage*. 2021; 58: 59-64.

23. Болотова Е.В., Дудникова А.В. Особенности дисфункции почек у пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких. *Клиническая нефрология*. 2015; 2-3: 27-32.

24. Долгалева Д.В., Ибрагимов А.А., Айыпова Д.А., Калиев Р.Р. Функциональное состояние почек при хронической обструктивной болезни лёгких в условиях низкогорья. *Вестник Кыргызской государственной медицинской академии имени И.К. Ахунбаева*. 2015; 3: 57-59.

REFERENCES

1. Salakhova IN. Patients with chronic obstructive pulmonary disease: experience of real clinical practice. *CTRI Bulletin*. 2021; S1: 114-115. (In Russ.). doi: 10.7868/S2587667821050502

2. Akramova EG. Problems of diagnosis of comorbid forms of chronic obstructive pulmonary disease. *Scientific Review. Medical Sciences*. 2016; 3: 5-22. (In Russ.).

3. André S, Conde B, Fragoso E, Boléo-Tomé JP, Areias V, Cardoso J, et al. COPD and cardiovascular disease. *Pulmonology*. 2019; 25(3): 168-176. doi: 10.1016/j.pulmoe.2018.09.006

4. Chan SMH, Selemidis S, Bozinovski S, Vlahos R. Pathobiological mechanisms underlying metabolic syndrome (MetS) in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): Clinical significance and therapeutic strategies. *Pharmacol Ther*. 2019; 198: 160-188. doi: 10.1016/j.pharmthera.2019.02.013

5. Negewo NA, Gibson PG, McDonald VM. COPD and its comorbidities: Impact, measurement and mechanisms. *Respirology*. 2015; 20(8): 1160-1171. doi: 10.1111/resp.12642

6. Putcha N, Drummond MB, Wise RA, Hansel NN. Comorbidities and chronic obstructive pulmonary disease: Prevalence, influence on outcomes, and management. *Semin Respir Crit Care Med*. 2015; 36(4): 575-591. doi: 10.1055/s-0035-1556063

7. Vigel AA, Vigel IYu. Chronic obstructive pulmonary disease – ab initio till present (historical literature review). *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2019; 97(2): 42-49. (In Russ.). doi: 10.21292/2075-1230-2019-97-2-42-4

8. Saprykin IP, Saprykina EE. Chronic obstructive pulmonary disease: changes in the GOLD 2020 recommendations. *Nauchnyy elektronnyy zhurnal Meridian*. 2020; 6(40): 81-83. (In Russ.).

9. Belevsky AS, Wiesel AA, Zyryanov SK, Ignatova GL, Kolbin AS, Leshchenko IV, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: The problems of today. *The Journal of Practical Pulmonology*. 2015; 3: 18-23. (In Russ.).

10. Kuzmichev BY, Voronina LP, Tarasochkina DS, Polunina OS, Prokofieva TV, Lipnitskaya EA, et al. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for complicated course of myocardial infarction against chronic obstructive pulmonary disease. *Astrakhan Medical Journal*. 2019; 14(3): 79-88. (In Russ.). doi: 10.17021/2019.14.3.79.87

11. Leshchenko IV, Avdeev SN. Chronic obstructive pulmonary disease: quality indicators, diagnostic and therapy algorithm. *RMJ*. 2016; 16: 1039-1046. (In Russ.).

12. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Revised 2020. URL: <http://www.goldcopd.com> [date of access: 09.12.2021].

13. Novikov DK, Ischenko OV. Chronic obstructive pulmonary disease: Immunodeficiency and autoimmune phenotypes. *Allergology and Immunology*. 2017; 18(3): 160-164. (In Russ.).

14. Shpagina LA, Kotova OS, Shpagin IS, Gerasimenko ON. Occupational chronic obstructive pulmonary disease: phenotypic characteristics. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2017; 3: 47-53 (In Russ.).

15. Malakhova MY, Zubatkina OV, Sovershaeva SL. Endogenous intoxication as a reflection of compensatory restructuring of metabolic processes in the body. *Efferentnaya terapiya*. 2000; 6(4): 3-14. (In Russ.).

16. Zolotavina ML, Pashina EV. Modern methodological problems of assessment of endogenous intoxication. *Science and World*. 2014; 11(15): 38-41. (In Russ.).

17. Obukhova LM, Vedunova MV, Kontorschikova KN, Dobrotina NA. Morphophysiological analysis of blood plasma in endogenous intoxication. *Vestnik of Lobachevsky University of Nizhni Novgorod*. 2007; 6: 104-107. (In Russ.).

18. Pashina EV, Zolotavina ML. Complex of biochemical indicators in assessing the formation of stages of endogenous intoxication in the cell. *Modern problems of science and education*. 2019; 6: 200. (In Russ.).

19. Rubtsov GK, Bezruchko NV, Sadovnikova DG, Kozlova GA, Anopin KD. Clinical and biochemical significance of the complex study of average molecules and oxidative modification of proteins to assess endotoxemia. *Problems of Biological, Medical and Pharmaceutical Chemistry*. 2013; 2: 041-047. (In Russ.).

20. Nikolskaya VA, Danilchenko YuD, Memetova ZN. Biochemical aspect of consideration of the role of average molecules in the organism. *Uchenye zapiski Tavricheskogo natsional'nogo universiteta im. V.I. Vernadskogo. Seriya "Biologiya, khimiya"*. 2013; 26(65): 139-145. (In Russ.).

21. Malakhova MY. *Method of registration of endogenous intoxication: Manual for physician*. Saint Petersburg: MAPO; 1995. (In Russ.).

22. Kinvanlun IG, Sabirov IS, Umurzakov ShE, Yusupov AF, Yuldashev AA. Renal dysfunction in comorbid patients with chronic obstructive pulmonary disease: Risk factors and bidirectional effects of systemic effects. *The Scientific Heritage*. 2021; 58: 59-64. (In Russ.).

23. Bolotova EV, Dudnikova AV. Features of renal dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Klinicheskaya nefrologiya*. 2015; 2-3: 27-32. (In Russ.).

24. Dolgalev DV, Ibragimov AA, Ayypova DA, Kaliev RR. Functional state of kidneys in chronic obstructive pulmonary disease in low mountain conditions. *Vestnik Kyrgyzskoy gosudarstvennoy medicinskoj akademii imeni I.K. Ahunbaeva*. 2015; 3: 57-59. (In Russ.).

Сведения об авторах

Прокофьева Татьяна Васильевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: prokofeva-73@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3260-2677>

Полунина Ольга Сергеевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: admed@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8299-6582>

Воронина Людмила Петровна – доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: voroninaluda74@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2395-745X>

Полунина Екатерина Андреевна – доктор медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: giliti2@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3679-432X>

Севостьянова Ирина Викторовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: irina-nurzhanova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0635-3494>

Information about the authors

Tatiana V. Prokofyeva – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor at the Department of Internal Diseases of Pediatric Faculty, Astrakhan State Medical University, e-mail: prokofeva-73@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3260-2677>

Olga S. Polunina – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Internal Diseases of Pediatric Faculty, Astrakhan State Medical University, e-mail: admed@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8299-6582>

Ludmila P. Voronina – Dr. Sc. (Med.), Professor at the Department of Internal Diseases of Pediatric Faculty, Astrakhan State Medical University, e-mail: voroninaluda74@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2395-745X>

Ekaterina A. Polunina – Dr. Sc. (Med.), Associate Professor at the Department of Internal Diseases of Pediatric Faculty, Astrakhan State Medical University, e-mail: giliti2@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3679-432X>

Irina V. Sevostyanova – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor at the Department of Internal Diseases of Pediatric Faculty, Astrakhan State Medical University, e-mail: irina-nurzhanova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0635-3494>

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ INTERNAL DISEASES

ДЛИТЕЛЬНАЯ ГИПЕРТЕРМИЯ У ПАЦИЕНТА С ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ ПОСЛЕ ИНДУКЦИОННОГО КУРСА ИНФЛИКСИМАБА (СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ)

Чашкова Е.Ю.^{1,2},
Пак Е.В.²,
Шедоева Л.Р.^{1,2},
Герасименко А.Н.³

¹ ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, Россия)

² ГБУЗ «Иркутская орден «Знак почёта» областная клиническая больница» (664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100, Россия)

³ ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения Москвы» (123182, г. Москва, ул. Пехотная, 3, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Чашкова Елена Юрьевна,
e-mail: elenachash1027@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Воспалительные заболевания кишечника (язвенный колит и болезнь Крона) имеют тенденцию к возрастанию частоты и распространённости во всём мире и приводят к значительному снижению качества жизни при осложнённом течении. Внутривенное введение глюкокортикостероидных гормонов при остром тяжёлом язвенном колите оказывается эффективным в 60–70 % случаев. Терапия «спасения» для пациентов с зависимостью или рефрактерностью к глюкокортикостероидам позволяет избежать оперативного вмешательства (колэктомии или колпроктэктомии) и улучшить долгосрочные результаты лечения. Несмотря на доказанную эффективность инфликсимаба, ограничением к применению моноклональных антител являются нежелательные реакции на введение препаратов генно-инженерно-биологической терапии (ГИБТ) – как хорошо известные и изученные, так и редко встречающиеся.

Цель исследования. Провести анализ случая крайне редкой и парадоксальной некурабельной гиперергической реакции, возникшей на фоне генно-инженерно-биологической терапии блокаторами фактора некроза опухоли альфа у пациента, страдающего язвенным колитом.

Материалы и методы. Проведён поиск в базах данных медицинской литературы PubMed, Embase, Scopus и Medline до 1 ноября 2022 г. по следующим ключевым словам: inflammatory bowel disease, ulcerative colitis (UC), anti-tumor necrosis factor α (anti-TNFα), infliximab, fever, adverse events. В научной электронной библиотеке eLIBRARY выполнен поиск русскоязычных публикаций по аналогичным запросам на русском языке. Проведён анализ медицинской документации пациента с 06.03.2013 до настоящего времени; пациент подписал информированное согласие на публикацию и обсуждение представленных данных.

Заключение. Широкое применение ГИБТ в курации аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний приводит к накоплению как положительного, так и отрицательного опыта клиницистов в реальной клинической практике. Официально описанные нежелательные явления при назначении любого препарата предполагают и варианты их предупреждения и лечения. Нетипичные проявления или казуистические случаи необходимо систематизировать для проведения дальнейших фундаментальных патофизиологических исследований.

Ключевые слова: язвенный колит, острая тяжёлая атака, гипертермия, инфликсимаб, нежелательные побочные эффекты

Для цитирования: Чашкова Е.Ю., Пак Е.В., Шедоева Л.Р., Герасименко А.Н. Длительная гипертермия у пациента с язвенным колитом после индукционного курса инфликсимаба (случай из практики). *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(6): 45-50. doi: 10.29413/ABS.2022-7.6.5

Статья поступила: 07.11.2022

Статья принята: 13.12.2022

Статья опубликована: 29.12.2022

PROTRACTED FEVER AFTER INFlixIMAB INDUCTION THERAPY IN A PATIENT WITH ULCERATIVE COLITIS (CLINICAL CASE)

Chashkova E.Yu.^{1,2},
Pak E.V.²,
Shedoeva L.R.^{1,2},
Gerasimenko A.N.³

¹ Irkutsk Scientific Centre of Surgery
and Traumatology
(Bortsov Revolyutsii str. 1, Irkutsk 664003,
Russian Federation)

² Irkutsk Regional Clinical Hospital
(Yubileyniy 100, Irkutsk 664049,
Russian Federation)

³ City Clinical Hospital No. 52
(Pekhotnaya str. 3, Moscow 123182,
Russian Federation)

Corresponding author:
Elena Yu. Chashkova,
e-mail: elenachash1027@yandex.ru

ABSTRACT

Inflammatory bowel diseases (ulcerative colitis and Crohn's disease) tend to increase in frequency and prevalence worldwide and lead to a significant reduction in quality of life with a complicated course. Intravenous administration of corticosteroids in acute severe ulcerative colitis is effective in 60–70 % of cases. Rescue therapy for patients with steroid-refractory and steroid-dependence attacks is effective for reducing colectomy or coloproctectomy and improves long-term treatment outcomes. Despite the proven efficacy of infliximab, limitations to the use of monoclonal antibodies are adverse reactions to the administration of genetically engineered biologic therapy (GEBT), both well-known and studied, and rare.

The aim of the study. *To analyze a case of an extremely rare and paradoxical incurable hyperergic reaction that occurred after using genetically engineered biological therapy with tumor necrosis factor alpha blockers in a patient suffering from ulcerative colitis.*

Materials and methods. *We carried out the search in the PubMed, Embase, Scopus and Medline databases until November 1, 2022 using the following keywords: inflammatory bowel disease, ulcerative colitis (UC), anti-tumor necrosis factor α (anti-TNFα), infliximab, fever, adverse events. In the scientific electronic library eLIBRARY, a search was made for Russian-language publications using similar queries in Russian. We analyzed the patient's medical records from 03.06.2013 up to the present day; the patient signed an informed consent for the publication and discussion of the presented data.*

Conclusion. *The widespread use of GEBT in the treatment of autoimmune and autoinflammatory diseases leads to the accumulation of both positive and negative experience of clinicians in real clinical practice. The officially described adverse events in the appointment of any drug suggest options for their prevention and treatment. Atypical manifestations or casuistic cases must be systematized for further fundamental pathophysiological studies.*

Key words: *ulcerative colitis, acute severe ulcerative colitis, hypothermia, infliximab, adverse side effects*

Received: 07.11.2022

Accepted: 13.12.2022

Published: 29.12.2022

For citation: Chashkova E.Yu., Pak E.V., Shedoeva L.R., Gerasimenko A.N. Protracted fever after infliximab induction therapy in a patient with ulcerative colitis (clinical case). *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(6): 45-50. doi: 10.29413/ABS.2022-7.6.5

ВВЕДЕНИЕ

Язвенный колит (ЯК) – хроническое воспалительное иммунное заболевание с необходимостью пожизненного лечения. Тяжёлая атака ЯК, требующая госпитализации с высоким риском оперативного лечения, встречается в 15–30 % случаев на протяжении жизни пациента или в дебюте заболевания [1–4]. В таких случаях пациенты получают обязательную терапию внутривенными глюкокортикостероидами из расчёта 1–2 мг преднизолона на кг массы тела. Назначение инфликсимаба при рефрактерности к стандартной базисной терапии позволяет избежать колэктомии в 80 % случаев в течение 12 месяцев и в 67 % случаев – в течение 36 месяцев [5]; по данным Е.М. Song и соавт. – в 86,5 % случаев в течение 12 месяцев и в 79,4 % случаев в течение 10 лет [6].

Инфликсимаб – химерное моноклональное антитело к человеческому фактору некроза опухоли альфа (TNF- α , tumor necrosis factor α), назначается при иммуноопосредованных заболеваниях (болезнь Крона, язвенный колит, ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, псориаз, псориатический артрит, бляшечный псориаз). Это первый биологический препарат в мире, одобренный и зарегистрированный для лечения воспалительных заболеваний кишечника в 1998 г. [7]; в описанных нежелательных явлениях, в том числе в post-hoc анализе, не зафиксировано длительной гипертермии у пациентов, получающих инфликсимаб [8].

Индукция ремиссии (три внутривенных введения инфликсимаба в сроки 0–2–6 недель) позволяет оценить эффективность лечения и возможность проведения дальнейшей длительной поддерживающей терапии в режиме каждые 8 недель [2, 9, 10].

В доступной литературе мы нашли два случая длительной гипертермии на фоне индукционного курса инфликсимаба. S. Tassiopoulos и соавт. (2005) представили случай 65-летней пациентки, страдающей ревматоидным артритом с 14-летнего возраста [11]. В анамнезе – лечение кортикостероидами и метотрексатом. В связи с развитием серьёзных побочных эффектов на фоне приёма этих препаратов пациентке начат индукционный курс инфликсимаба в дозе 3 мг/кг. Через 3 недели после второй инфузии у пациентки в течение 17 дней наблюдали температуру 39,5–41,5 °C. Антибактериальная терапия в течение 4 дней оказалась неэффективной; также гипертермия сохранялась и после приёма жаропонижающих средств в течение 13 последующих дней. Пациентка обследована в стационарных условиях, возможные причины лихорадки не выявлены. Терапия инфликсимабом отменена. После нормализации температуры в последующий период наблюдения в течение 5 месяцев состояние пациентки расценивали как удовлетворительное, без каких-либо проявлений активности ревматоидного артрита или других заболеваний.

Второй случай длительной гипертермии описали J. Katz и соавт. (2012) у 61-летней женщины с пятнадцатилетним анамнезом язвенного колита [12]. В связи с развитием гормонозависимости пациентке был начат курс ин-

фликсимаба в дозе 5 мг/кг с положительным эффектом. После второй инфузии препарата, через 9 дней, у пациентки поднялась температура тела до 39 °C. Проведённое комплексное обследование не выявило каких-либо инфекционных или воспалительных процессов; сохранялась умеренная эндоскопическая активность язвенного колита, без клинических проявлений. Пациентку беспокоили выраженная слабость, озноб, проливные ночные поты; по данным лабораторных исследований выявлено повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и уровня С-реактивного белка (СРБ). В связи с продолжением некупируемой лихорадки в течение 25 дней пациентке выполнили колэктомию.

Представляем собственный клинический случай.

Пациент С., 1991 года рождения, заболел в декабре 2012 г. Появился жидкий стул до 8–10 раз/сутки, в том числе и ночью; многократные тенезмы с выделением слизи и крови. Госпитализирован в инфекционную больницу, где диагноз острой кишечной инфекции был исключён; проведено симптоматическое лечение. Выписан с положительной динамикой по общему самочувствию, однако кишечная симптоматика сохранялась до марта 2013 г. Пациент принимал пробиотики и отвары трав. 06.03.2013 пациента по экстренным показаниям госпитализировали в отделение колопроктологии с кишечным кровотечением; эндоскопическая активность – 3 балла по Schroeder. С учётом анамнеза, данных инструментальных и лабораторных исследований выставлен диагноз: язвенный колит, впервые выявленный, левостороннее поражение, острая тяжёлая атака, осложнённая кишечным кровотечением.

На фоне проведённой консервативной терапии (инфузионно-корректирующая, внутривенное введение преднизолона в дозе 2 мг/кг; местное введение микроклизм с месалазином 4 г/сут. и гидрокортизоном 125 мг/сут.) получен положительный эффект; пациент выписан в удовлетворительном состоянии, с положительной динамикой по эндоскопической картине (минимальная активность – 1 балл по Schroeder); лабораторные показатели нормализовались; кал оформленный, без патологических примесей, опорожнение 1 раз в сутки. Назначена поддерживающая терапия: азатиоприн 150 мг/сут., месалазин таблетированный 3 г/сут., суспензии ректальные месалазина 4 г/сут. Пациент переведён на пероральный приём преднизолона с отменой по 5 мг в неделю.

При снижении дозы таблетированного преднизолона до 15 мг/сут пациент отмечал ухудшение самочувствия, учащение дефекаций до 5 раз/сут., появление слизи и крови в жидких каловых массах. С учётом анамнеза болезни и формирования гормонозависимости 30.04.2013 начата антицитокиновая терапия препаратом инфликсимаб в дозе 5 мг/кг – 400 мг. Проведён индукционный курс (3 инфузии инфликсимаба) с хорошим эффектом, достигнута клиничко-лабораторная и эндоскопическая ремиссия (0 баллов по Schroeder). 25.06.2013, через 2 недели после завершения индукционного курса инфликсимаба (3 инфузии), на фоне полного благополучия произошёл резкий подъём температуры до 39,8 °C.

Жаропонижающие средства оказались неэффективны. Пациент госпитализирован в отделение колопроктологии ГБУЗ «Иркутская ордена «Знак почёта» областная клиническая больница». С 26.06.2013 по 15.07.2013 – гипертермия 39,2–41,8 °C, ночные проливные поты, озноб, потеря веса на 10 кг; температура до нормальных и субфебрильных цифр не снижалась, несмотря на проведение внутривенной инфузионной, антибактериальной и противовоспалительной терапии. В анализах крови: лейкоцитарная реакция нейтрофильного типа, СРБ – 51,2 мг/л, СОЭ – 76 мм/ч. Азатиоприн и месалазин отменены, ситуацию на тот момент расценивали как побочное действие препаратов.

11.07.2013 отмечено разжижение каловых масс и примесь крови; стул – 2–3 раза в сутки. Проведены лабораторные исследования крови, мочи, кала, трепанобиоптата и костномозгового пунктата: исключены гемобластозы, гепатиты, туберкулёз, ВИЧ-инфекция, не выявлены вирусы Эпштейна – Барр, цитомегаловирусная, норовирусная и ротавирусная инфекции, иерсиниоз; получены отрицательные результаты анализов онкомаркеров, аутоиммунного блота, LE-клеток; выполнены посевы крови на стерильность (отрицательно). Проведена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов грудной клетки, головного мозга – органической патологии не выявлено. На МСКТ органов брюшной полости выявлены признаки колита, забрюшинная лимфоаденопатия; 2 парааортальных лимфоузла слева на 2 см ниже почечных сосудов увеличены до 3,5 × 3,0 см; ограниченное минимальное скопление жидкости в области малого таза. Наблюдалась отрицательная динамика по общему состоянию: выраженная астенизация, обильные ночные поты со сменой простыней, дискомфорт в животе, температурное плато в течение суток 39,8 ± 0,5 °C с кратковременным снижением до 38,7 °C при введении антипиретиков. Периферические лимфоузлы размерами до 1,0 см по всем группам. На илеоколоноскопии выявлено распространение зоны поражения толстой кишки до тотального колита с высокой эндоскопической активностью (3 балла по Schroeder). Пациенту по жизненным показаниям 16.07.2013 выполнена лапароскопическая колпроктэктомия с илеостомой по Бруку. Патоморфологическое исследование макропрепарата подтвердило диагноз язвенного колита. Также выявлены реактивная гиперплазия параколярных лимфоузлов, выраженная реактивная гиперплазия лимфоидных фолликулов подслизистой оболочки толстой кишки.

В течение 14 дней после операции отмечались периодические подъёмы температуры до субфебрильных и фебрильных цифр. В дальнейшем, в течение 9,5 лет наблюдения, подобных эпизодов лихорадки не наблюдалось. В настоящее время пациент полностью социально адаптирован: женился, у него родился ребёнок, работает, качество жизни расценивает как хорошее; анализы крови – в пределах нормальных значений. Проходит ежегодное обследование в рамках диспансеризации; аутоиммунных и других заболеваний до настоящего времени не выявлено.

ОБСУЖДЕНИЕ

Известен ряд побочных эффектов инфликсимаба: инфузионные и аллергические реакции, развитие оппортунистических инфекций, неврологические и кожные проявления, повышение риска развития лимфом, развитие аутоиммунных заболеваний [13, 14]. Сопутствующая иммунносупрессивная терапия снижает выработку антител и риск инфузионных реакций [9]. В представленных клинических наблюдениях все пациенты страдали воспалительными аутоиммунными заболеваниями, получали базисную поддерживающую терапию (метотрексат, азатиоприн). У всех троих пациентов в индукционный период развилась неконтролируемая длительная гипертермия. Необходимо отметить, что ревматоидный артрит, язвенный колит никогда не протекают с подобного рода лихорадкой. В настоящее время нет возможности объяснить патогенез развития подобной гиперергической реакции. У пациентов с язвенным колитом в представленных наблюдениях выполнена колэктомия. Причём гипертермия в описанных двух случаях в зарубежной литературе возникла после второй инфузии инфликсимаба и не была связана с активностью основного заболевания. В нашем случае активность заболевания возникла на фоне уже возникшей лихорадки; более того, в очень короткий период времени произошло распространение протяжённости поражения от левостороннего до тотального колита.

Возможно, есть смысл рассмотреть подобную ситуацию по аналогии с гиперметаболической реакцией, приводящей к злокачественной гипертермии, на одновременное применение деполяризующего миорелаксанта и галогеновых ингаляционных анестетиков. Однако известно, что предрасположенность в этом случае наследуется по аутосомно-рецессивному типу с вариабельной пенетрантностью и известен конкретный триггер [15, 16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несомненно, необходимы дальнейшие фундаментальные исследования как фармакогенетики моноклональных антител, развития парадоксальных реакций на их введение, так и этиопатогенеза язвенного колита и других иммуноопосредованных заболеваний.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Edwards FC, Truelove SC. The course and prognosis of ulcerative colitis. *Gut*. 1963; 4(4): 299-315. doi: 10.1136/gut.4.4.299
2. Fornaro R, Caratto M, Barbruni G, Fornaro F, Salerno A, Giovino D, et al. Surgical and medical treatment in patients

with acute severe ulcerative colitis. *J Dig Dis*. 2015; 16(10): 558-567. doi: 10.1111/1751-2980.12278

3. Ramakrishna BS, Choudhuri G, Kochhar R. Natural history of first episode of acute severe colitis. *Trop Gastroenterol*. 2014; 35(Suppl 1): S9-S11. doi: 10.7869/tg.176

4. Ачкасов С.И., Шапина М.В., Веселов В.В., Варданян А.В., Мингазов А.Ф., Пономаренко А.А. Предикторы колэктомии у пациентов со сверхтяжелым язвенным колитом. *Колонпроктология*. 2020; 19(3): 37-48. doi: 10.33878/2073-7556-2020-19-3-37-48

5. Duijvis N, ten Hove A, Ponsioen C, van den Brink G, Te Velde A, D'Haens G, et al. Lower long-term colectomy rates with IFX than with CsA treatment in moderate to severe UC. *J Crohns Colitis*. 2015; 9(Suppl 1): S53-S54. doi: 10.1093/ecco-jcc/jju027.080

6. Song EM, Lee SH, Chang K, Hwang SW, Park SH, Yang DH, et al. Long-term outcomes of cyclosporine A and infliximab treatment for the management of steroid-refractory acute severe ulcerative colitis. *J Crohns Colitis*. 2018; 12(Suppl 1): S182. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx180.294

7. Bressler B, Yarur A, Silverberg MS, Bassel M, Bellaguarda E, Fourment C, et al. Vedolizumab and anti-tumour necrosis factor α real-world outcomes in biologic-naïve inflammatory bowel disease patients: Results from the EVOLVE study. *J Crohns Colitis*. 2021; 15(10): 1694-1706. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjab058

8. *Highlights of prescribing information. Infliximab for injection, for intravenous use. Initial U.S. approval*. 1998. URL: <https://www.accessdata.fda.gov> [date of access: 25.10.2022].

9. Connor V. Anti-TNF therapies: a comprehensive analysis of adverse effects associated with immunosuppression. *Rheumatol Int*. 2011; 31(3): 327-337. doi: 10.1007/s00296-009-1292-x

10. Järnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, Blomquist L, Karlén P, Grännö C, et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: A randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology*. 2005; 128(7): 1805-1811. doi: 10.1053/j.gastro.2005.03.003

11. Tassiopoulos S, Benopoulou O, Mytilineou E, Andreopoulos A, Vaiopoulos G. Late onset of long-lasting fever as a sole complication of treatment with anti-TNFα. *Clin Exp Rheumatol*. 2005; 23(1): 122-123.

12. Katz J, Frank M. Prolonged fever after Infliximab infusion. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2012; 3(3): 34-35. doi: 10.4292/wjgpt.v3.i3.34

13. Colombel JF, Loftus EV, Tremaine WJ, Egan LJ, Harmsen WS, Schleck CD, et al. The safety profile of infliximab in patients with Crohn's disease: The Mayo clinic experience in 500 patients. *Gastroenterology*. 2004; 126(1): 19-31. doi: 10.1053/j.gastro.2003.10.047

14. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2005; 353(23): 2462-2476. doi: 10.1056/NEJMoa050516

15. Hopkins PM, Rüffert H, Snoeck MM, Girard T, Glahn KP, Ellis FR, et al. European Malignant Hyperthermia Group guidelines for investigation of malignant hyperthermia susceptibility. *Br J Anaesth*. 2015; 115(4): 531-539. doi: 10.1093/bja/aev225

16. Yu H, Tan L, Teng Y, Xu Z, Xiao K, Yin J, et al. The First National Remote Emergency System for Malignant Hyperthermia (MH-NRES) in China: Protocol for the design, development, and evaluation of a WeChat applet. *JMIR Res Protoc*. 2022; 11(6): e37084. doi: 10.2196/37084

REFERENCES

1. Edwards FC, Truelove SC. The course and prognosis of ulcerative colitis. *Gut*. 1963; 4(4): 299-315. doi: 10.1136/gut.4.4.299

2. Fornaro R, Caratto M, Barbruni G, Fornaro F, Salerno A, Giovinazzo D, et al. Surgical and medical treatment in patients with acute severe ulcerative colitis. *J Dig Dis*. 2015; 16(10): 558-567. doi: 10.1111/1751-2980.12278

3. Ramakrishna BS, Choudhuri G, Kochhar R. Natural history of first episode of acute severe colitis. *Trop Gastroenterol*. 2014; 35(Suppl 1): S9-S11. doi: 10.7869/tg.176

4. Achkasov SI, Shapina MV, Veselov VV, Vardanyan AV, Mingazov AF, Ponomarenko AA. Predictors of colectomy in patients with «extremely severe» ulcerative colitis. *Kolonproktologia*. 2020; 19(3): 37-48. (In Russ.). doi: 10.33878/2073-7556-2020-19-3-37-48

5. Duijvis N, ten Hove A, Ponsioen C, van den Brink G, Te Velde A, D'Haens G, et al. Lower long-term colectomy rates with IFX than with CsA treatment in moderate to severe UC. *J Crohns Colitis*. 2015; 9(Suppl 1): S53-S54. doi: 10.1093/ecco-jcc/jju027.080

6. Song EM, Lee SH, Chang K, Hwang SW, Park SH, Yang DH, et al. Long-term outcomes of cyclosporine A and infliximab treatment for the management of steroid-refractory acute severe ulcerative colitis. *J Crohns Colitis*. 2018; 12(Suppl 1): S182. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx180.294

7. Bressler B, Yarur A, Silverberg MS, Bassel M, Bellaguarda E, Fourment C, et al. Vedolizumab and anti-tumour necrosis factor α real-world outcomes in biologic-naïve inflammatory bowel disease patients: Results from the EVOLVE study. *J Crohns Colitis*. 2021; 15(10): 1694-1706. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjab058

8. *Highlights of prescribing information. Infliximab for injection, for intravenous use. Initial U.S. approval*. 1998. URL: <https://www.accessdata.fda.gov> [date of access: 25.10.2022].

9. Connor V. Anti-TNF therapies: a comprehensive analysis of adverse effects associated with immunosuppression. *Rheumatol Int*. 2011; 31(3): 327-337. doi: 10.1007/s00296-009-1292-x

10. Järnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, Blomquist L, Karlén P, Grännö C, et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: A randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology*. 2005; 128(7): 1805-1811. doi: 10.1053/j.gastro.2005.03.003

11. Tassiopoulos S, Benopoulou O, Mytilineou E, Andreopoulos A, Vaiopoulos G. Late onset of long-lasting fever as a sole complication of treatment with anti-TNFα. *Clin Exp Rheumatol*. 2005; 23(1): 122-123.

12. Katz J, Frank M. Prolonged fever after Infliximab infusion. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2012; 3(3): 34-35. doi: 10.4292/wjgpt.v3.i3.34

13. Colombel JF, Loftus EV, Tremaine WJ, Egan LJ, Harmsen WS, Schleck CD, et al. The safety profile of infliximab in patients with Crohn's disease: The Mayo clinic experience in 500 patients. *Gastroenterology*. 2004; 126(1): 19-31. doi: 10.1053/j.gastro.2003.10.047

14. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2005; 353(23): 2462-2476. doi: 10.1056/NEJMoa050516

15. Hopkins PM, Rüffert H, Snoeck MM, Girard T, Glahn KP, Ellis FR, et al. European Malignant Hyperthermia Group guidelines for investigation of malignant hyperthermia susceptibility. *Br J Anaesth*. 2015; 115(4): 531-539. doi: 10.1093/bja/aev225

16. Yu H, Tan L, Teng Y, Xu Z, Xiao K, Yin J, et al. The First National Remote Emergency System for Malignant Hyperthermia (MH-NRES) in China: Protocol for the design, development, and evaluation of a WeChat applet. *JMIR Res Protoc.* 2022; 11(6): e37084. doi: 10.2196/37084

Сведения об авторах

Чашкова Елена Юрьевна – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник научного отдела клинической хирургии, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»; врач-колопроктолог, ГБУЗ «Иркутская область «Знак почёта» областная клиническая больница»; e-mail: elenachash1027@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7953-6523>
Пак Евгений Владиславович – врач-колопроктолог, ГБУЗ «Иркутская область «Знак почёта» областная клиническая больница»; e-mail: pakev@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6633-7971>
Шедоева Людмила Руслановна – младший научный сотрудник научного отдела клинической хирургии, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»; врач-колопроктолог, ГБУЗ «Иркутская область «Знак почёта» областная клиническая больница»; e-mail: cristal608@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6525-3522>
Герасименко Анастасия Николаевна – врач-ревматолог, ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения Москвы»; e-mail: gerasimenko.a.1995@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8942-8297>

Information about the authors

Elena Yu. Chashkova – Cand. Sc. (Med.), Leading Research Officer at the Research Department of Clinical Surgery, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology; Coloproctologist, Irkutsk Regional Clinical Hospital; e-mail: elenachash1027@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7953-6523>
Evgeny V. Pak – Coloproctologist, Irkutsk Regional Clinical Hospital, e-mail: pakev@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6633-7971>
Lyudmila R. Shedoeva – Junior Research Officer at the Research Department of Clinical Surgery, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology; Coloproctologist, Irkutsk Regional Clinical Hospital, e-mail: cristal608@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6525-3522>
Anastasia N. Gerasimenko – Rheumatologist, City Clinical Hospital No. 52, e-mail: gerasimenko.a.1995@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8942-8297>

РОЛЬ АРГИНИНА И ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ СИНТАЗЫ ОКСИДА АЗОТА ПРИ ЗАБОЛЕВАНИИ МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ И COVID-19

Кузнецова Л.А.,
Басова Н.Е.

ФГБУН Институт эволюционной
физиологии и биохимии
им. И.М. Сеченова РАН
(194223, г. Санкт-Петербург,
пр. Тореза, 44, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
**Кузнецова Людмила
Александровна,**
e-mail: praskovia1231@mail.ru

РЕЗЮМЕ

В данном литературном обзоре представлена роль эндотелиальной синтазы оксида азота (eNO-синтазы) и оксида азота (NO), а также аргинина – субстрата фермента при заболевании метаболическим синдромом и COVID-19 (вирус SARS-CoV-2). Метаболический синдром представляет собой сочетание ожирения, инсулиновой резистентности, гипергликемии, дислипидемии и гипертонии. Показано, что у пожилых людей, пациентов с ожирением, метаболическим синдромом (МС), сахарным диабетом 2-го типа (СД2) и заболевших COVID-19 обнаруживается эндотелиальная дисфункция (ЭД) и активация эндотелия сосудов. ЭД является основной причиной ряда патологических состояний при развитии COVID-19 и ранее у больных МС, при этом выявляется резкое падение уровня оксида азота (NO) за счёт снижения экспрессии и активности eNO-синтазы и рассогласования фермента, что приводит к нарушению целостности сосудов, то есть к суживающим, воспалительным и тромботическим состояниям с последующей ишемией органов и отёком тканей. Следует отметить, что МС, СД2, гипертония и ожирение, в частности, являются возрастными заболеваниями, и что с возрастом увеличивается уровень глюкозы крови, снижая биодоступность NO в эндотелиальных клетках. Дефекты метаболизма NO вызывают дисфункцию в лёгочных кровеносных сосудах и ткани лёгких, падает уровень NO, что приводит к нарушениям функции лёгких и коагулопатии. В обзоре приведены возможные механизмы этих нарушений, связанные с ЭД, рассогласованием eNO-синтазы, изменением фосфорилирования и регуляции активности фермента, а также при инсулиновой резистентности. Представлен современный взгляд на роль полиморфизма гена eNO-синтазы в развитии этих патологий. Для повышения уровня эндотелиального NO предлагаются препараты, которые регулируют биодоступность NO. К ним можно отнести аргинин, агонист NO – миноксидил, стероидные гормоны, статины, метформин. Однако необходимы дальнейшие исследования и клинические испытания при разработке стратегий лечения, повышающих уровни NO в эндотелии.

Ключевые слова: коронавирусная болезнь 2019, эндотелиальная дисфункция, аргинин, оксид азота, эндотелиальная синтаза оксида азота, метаболический синдром

Статья получена: 25.02.2022

Статья принята: 01.11.2022

Статья опубликована: 29.12.2022

Для цитирования: Кузнецова Л.А., Басова Н.Е. Роль аргинина и эндотелиальной синтазы оксида азота при заболевании метаболическим синдромом и COVID-19. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(6): 51-70. doi: 10.29413/ABS.2022-7.6.6

THE ROLE OF ARGININE AND ENDOTHELIAL NITRIC OXIDE SYNTHASE IN THE PATHOGENESIS OF COVID-19 COMPLICATED BY METABOLIC SYNDROME

**Kuznetsova L.A.,
Basova N.E.**

Sechenov Institute of Evolutionary
Physiology and Biochemistry,
Russian Academy of Sciences
(Toreza ave. 44, Saint Petersburg 194223,
Russian Federation)

Corresponding author:
Lyudmila A. Kuznetsova,
e-mail: praskovia1231@mail.ru

ABSTRACT

This literature review presents the role of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) and nitric oxide (NO), as well as arginine, the enzyme substrate, in the disease of metabolic syndrome and COVID-19 (SARS-CoV-2 virus). Metabolic syndrome is a combination of obesity, insulin resistance, hyperglycemia, dyslipidemia and hypertension. It has been shown that in elderly people, patients with obesity, metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus (DM2), and patients with COVID-19, endothelial dysfunction (ED) and vascular endothelial activation are detected. ED is the main cause of a number of pathological conditions during the development of COVID-19 and earlier in patients with metabolic syndrome, while a sharp drop in the level of nitric oxide (NO) is detected due to a decrease in the expression and activity of eNO synthase and enzyme depletion, which leads to a violation of the integrity of blood vessels, that is, to vasoconstrictive, inflammatory and thrombotic conditions, followed by ischemia of organs and edema of tissues. It should be noted that metabolic syndrome, DM2, hypertension and obesity, in particular, are age-related diseases, and it is known that blood glucose levels increase with age, which reduces the bioavailability of NO in endothelial cells. Defects in the metabolism of NO cause dysfunction in the pulmonary blood vessels, the level of NO decreases, which leads to impaired lung function and coagulopathy. The review presents possible mechanisms of these disorders associated with ED, the release of eNO synthase, changes in phosphorylation and regulation of enzyme activity, as well as insulin resistance. A modern view of the role of the polymorphism of the eNO synthase gene in the development of these pathologies is presented. To increase the level of endothelial NO, drugs are offered that regulate the bioavailability of NO. These include arginine, agonist NO – minoxidil, steroid hormones, statins, metformin. However, further research and clinical trials are needed to develop treatment strategies that increase NO levels in the endothelium.

Key words: coronavirus disease 2019, endothelial dysfunction, arginine, nitric oxide, endothelial nitric oxide synthase, metabolic syndrome

Received: 25.02.2022
Accepted: 01.11.2022
Published: 29.12.2022

For citation: Kuznetsova L.A., Basova N.E. The role of arginine and endothelial nitric oxide synthase in the pathogenesis of Covid-19 complicated by metabolic syndrome. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(6): 51-70. doi: 10.29413/ABS.2022-7.6.6

РАЗДЕЛ 1. ВВЕДЕНИЕ

По современным представлениям, метаболический синдром (МС) представляет собой хроническое неинфекционное патологическое заболевание, состоящее из комплекса метаболических и гормональных нарушений. Среди этих дисфункций можно обнаружить ожирение, гиперлипидемию, гипертензию, сахарный диабет 2-го типа (СД2) и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) [1–4]. Были также идентифицированы ключевые биохимические компоненты этого синдрома: инсулиновая резистентность, нарушение обмена глюкозы, окислительный стресс, дислипидемия [1–5]. В настоящее время появляется всё больше доказательств, что L-аргинин-NO-синтазный сигнальный путь и его медиатор NO играют важную роль в патогенезе МС, ожирения, ССЗ и СД2. В ряде исследований было установлено, что NO оказывает сосудорасслабляющее, антитромботическое, антиоксидантное, антиадгезивное и антипролиферативное влияние [1–5]. Недостаточный синтез и освобождение NO, а также снижение концентрации L-аргинина может привести к развитию вазоконстрикции, увеличению давления, тенденции к образованию тромбов и выявлению атеросклероза при МС. При заболевании МС было обнаружено снижение активности eNO-синтазы, что ухудшает расслабление сосудов и снижает приток крови к скелетным мышцам [2–5]. В то же время при одновременном заболевании COVID-19 и МС наблюдаются увеличение смертности у больных МС, СД2 и важность контроля гликемии у этих больных. Известно, что COVID-19 является как респираторным, так и сосудистым заболеванием особенно у тяжёлых пациентов. Обнаружено повреждение эндотелиальной системы, что приводит к различным осложнениям, наблюдаемым у пациентов с COVID-19. Известно, что оксид азота (NO), который является внутриклеточной противовирусной защитой, подавляет широкий спектр вирусов, включая SARS-CoV [1, 2]. Кроме того, повышенный риск смерти при заболеваниях, лежащих в основе эндотелиальной дисфункции (ЭД), позволяет предположить, что NO, синтезируемый эндотелиальной синтазой оксида азота (eNO-синтазой), может быть одним из основных защитных механизмов. Уровень NO резко снижается у пожилых людей, страдающих гипергликемией, характерной для метаболического синдрома (МС). Следует отметить, что открытие биологической роли NO привело к революции в понимании регуляции сосудистого тонуса, адгезии тромбоцитов, агрегации и иммунной активации. В настоящее время появляется всё больше доказательств, что L-аргинин-NO-синтазный сигнальный путь и NO играют важную роль в патогенезе целого ряда заболеваний, к которым можно отнести МС, ожирение, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и сахарный диабет 2-го типа (СД2), а теперь ещё COVID-19 [1–5]. Следует отметить, что лёгкие и сосуды являются поражаемыми органами как при COVID-19, так и при МС и СД2, факт, который становится всё более очевидным после заражения SARS-CoV-2. Следует отметить, что как МС, так и СД2 являются возрастными заболеваниями, при которых наблюдается ЭД. Известно, что COVID-19 сильнее поража-

ет пожилых, так как у них имеются многочисленные сопутствующие заболевания, включая МС, СД2, гипертензию и ССЗ. В этой связи как при заболевании COVID-19, так и при МС и СД2 имеет решающее значение систематический контроль содержания глюкозы, так как обнаруживается её повышенный уровень. Некоторые авторы забили тревогу по поводу усиления симптомов МС, СД2 и гипертензии у больных COVID-19 [1, 6, 7]. Действительно, обнаружено, что повышенная заболеваемость и смертность связаны с пожилым возрастом, мужским полом, сердечно-сосудистыми заболеваниями и СД2. У пациентов с COVID-19 течение заболевания можно разделить на четыре фазы. При фазе 1 наиболее частыми проявлениями являются лихорадка и сухой кашель, потеря чувства вкуса и запаха, общее недомогание. Для большинства людей заболевание ограничивается этой фазой. Фаза 2 – это лёгочная стадия заболевания, характеризуется прогрессирующим воспалением лёгочной ткани и поражением альвеол. Фаза 3 – у пациентов развивается острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) и синдром внелёгочного системного гипервоспаления, шок, дыхательная недостаточность, сердечно-лёгочный коллапс, миокардит и острое повреждение почек, с плохим прогнозом и повышенной смертностью. И фаза 4 – это стадия восстановления и выживания [8].

NO является хорошо известным сосудорасширяющим средством, важным медиатором свёртывания крови, антимикробным эффектором и ингибитором репликации SARS-CoV. Выдыхаемый NO тесно связан с воспалительной реакцией, что защищает от инфекции COVID-19. В некоторых работах указывается, что использование вдыхаемого NO было эффективной терапией во время этой пандемии, поскольку соотношение вентиляции и перфузии у пациентов с COVID-19 впоследствии улучшалось, и им не требовалась искусственная вентиляция лёгких [6, 9–11]. Этот обзор концентрирует внимание на достижениях в области изучения метаболизма аргинина и функций eNO-синтазы в патогенезе COVID-19 при заболевании МС.

Цель этого обзора обобщить функции eNO-синтазы и NO, которые могут быть полезны при лечении COVID-19, протекающего при заболевании МС. Следует сразу подчеркнуть, что биодоступность аргинина, из которого синтезируется NO и цитруллин, может служить биомаркером развития COVID-19 [1, 6, 11]. В работе приведён систематический обзор доказательств, документирующих участие оси «L-аргинин – eNO-синтаза – NO» в патофизиологии COVID-19 на фоне развития МС.

РАЗДЕЛ 2. АРГИНИН И СИНТЕЗ NO В ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ. АРГИНИНОВЫЙ ПАРАДОКС

Аминокислота L-аргинин служит не только строительным блоком белка, но и важным субстратом для синтеза NO, креатина, полиаминов, гомоаргинина у млекопитающих и людей (рис. 1) [12].

NO в качестве основного сосудорасширяющего вещества увеличивает приток крови к тканям. Аргинин

и его метаболиты играют важную роль в обмене веществ, в частности он необходим для поддержания цикла мочевины в активном состоянии для детоксикации аммиака. Эта аминокислота также активирует сигнальные пути киназы фокальной адгезии у млекопитающих, тем самым стимулируя синтез белка, ингибируя аутофагию и протеолиз, усиливая миграцию клеток и заживление ран, способствуя сперматогенезу и качеству спермы, улучшая выживаемость и рост плода и увеличивая производство молочных белков [11]. Несмотря на то, что L-аргинин образуется *de novo* из глутамина/глутамата и пролина у людей, эти синтетические пути не обеспечивают достаточного количества аргинина у младенцев или взрослых. Таким образом, у людей и животных есть диетические потребности в L-аргине для оптимального роста, развития, лактации и фертильности. Оказалось, что пероральное введение L-аргинина в физиологическом диапазоне может принести пользу для здоровья как мужчинам, так и женщинам за счёт увеличения синтеза NO с участием eNO-синтазы и, следовательно, кровотока в тканях (например, скелетных мышцах и кавернозных телах полового члена) [11]. NO является сосудорасширяющим средством, нейротрансмиттером, регулятором обмена питательных веществ и «убийцей» бактерий, грибов, паразитов и вирусов, включая коронавирусы, такие как SARS-CoV-2 – вирус, вызывающий COVID-19.

Таким образом, добавки аргинина могут повышать иммунитет, противоинфекционные и антиоксидантные реакции, фертильность, заживление ран, детоксикацию аммиака, переваривание и усвоение питательных

веществ, увеличивать массу мышечной ткани и способствовать развитию коричневой жировой ткани. Эта добавка способна улучшать MC, включая дислипидемию, ожирение, диабет и гипертонию и лечить людей с эректильной дисфункцией и мышечной дистрофией. Следует отметить, что NO-синтазы не единственные ферменты, использующие в качестве субстрата аргинин, таковыми являются ещё аргиназы – металлоферменты марганца. Аргиназы существуют в двух различных формах – аргиназа I и II, которые имеют гомологию аминокислотной последовательности примерно 60 %. Аргиназы экспрессируются в эндотелии, печени, гладких мышцах и ответственны за превращение аргинина в мочевины и орнитин, а орнитин – далее в пролин с участием аминотрансферазы [11]. Аргиназа, конкурируя за аргинин, может считаться одним из модуляторов образования NO. Конкретно, повышение активности аргиназы может привести к снижению биодоступности аргинина для NO-синтазы, тем самым уменьшить образование NO. Этот механизм является, в какой-то мере, существенным фактором, лежащим в основе ЭД. Аргиназа может активироваться с участием факторов воспаления и медиаторов, включая окисленный липопротеин низкой плотности и тромбин, что приводит к подавлению NO-вызванного расслабления эндотелия. Активность аргиназы увеличивается при недостаточном количестве аргинина для NO-синтазного пути, что приводит к снижению биодоступности NO и развитию многих болезней, таких как ожирение, MC, СД2, воспаление и ССЗ, включая ЭД, гипертонию, атеросклероз и COVID-19 [1, 5, 11].

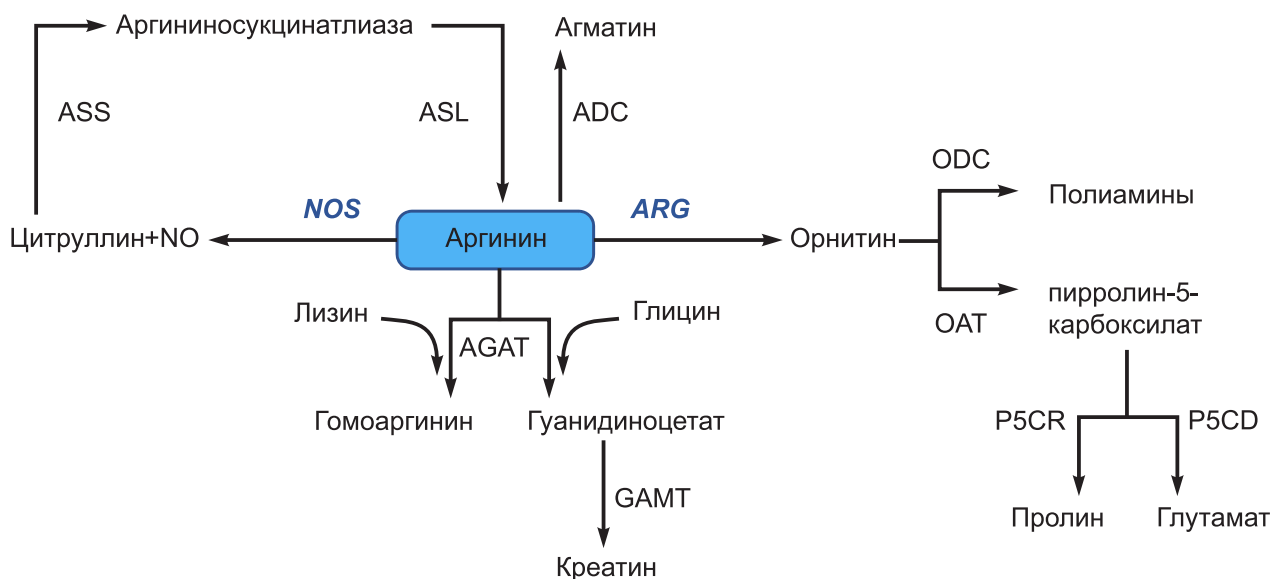


РИС. 1.

Катаболизм аргинина в сосудистых клетках [12]: NOS – синтазы оксида азота; ARG – аргиназы; ADC – аргининдекарбоксилаза; AGAT – аргинин-глицин аминотрансфераза; ASL – аргининосукцинатлиаза; ASS – аргининосукцинатсинтеттаза; GAMT – гуанидиноацетат N-метилтрансфераза; ODC – орнитиндекарбоксилаза; OAT – орнитинамиотрансфераза; P5CR – пирролин-5-карбоксилатредуктаза; P5CD – пирролин-5-карбоксилатдегидрогеназа

FIG. 1.

Arginine catabolism in vascular cells: NOS – nitric oxide synthase; ARG – arginase; ADC – arginine decarboxylase; AGAT – arginine-glycine amidinotransferase; ASL – argininosuccinate lyase; ASS – argininosuccinate synthetase; GAMT – guanidinoacetate N-methyltransferase; ODC – ornithine decarboxylase; OAT – ornithine aminotransferase; P5CR – pyrroline-5-carboxylate reductase; P5CD – pyrroline-5-carboxylate dehydrogenase

Следует отметить, что впервые только в 2019–2020 гг. Хейден и Гамбарделла с соавторами [1, 11] показали, что системные проявления в виде ОРДС, наблюдаемые при действии коронавируса 2, можно, в частности, объяснить ЭД при нарушении функций eNO-синтазы. Действительно, ЭД, обнаруженная при МС, гипертонии, СД2, в разной степени наблюдались у пациентов, перенёвших COVID-19 [6]. Другие исследователи позже подтвердили подобную точку зрения [6–8, 12, 13]. Таким образом, основываясь на положительном влиянии аргинина на функцию эндотелия, можно считать, что применение аргинина может быть полезным при ЭД у пациентов с COVID-19, отягчённым МС. В последнее время возрос интерес к терапевтическим эффектам добавок аргинина, особенно при сердечно-сосудистых заболеваниях. Нарушение синтеза NO считается основной особенностью ЭД, но одни исследователи показывают, что добавление аргинина у здоровых людей не приводит к значительному увеличению синтеза NO, а другие наблюдали значительное увеличение концентрации аргинина в плазме [11–13]. Следует отметить, что одной из причин отсутствия существенных результатов в нормальных условиях может быть то, что eNO-синтаза насыщена эндогенным аргинином. Действительно, константа Михаэлиса – Ментен eNO-синтазы составляет 2,9 мкмоль/л [11]. Показано, что уровень аргинина в плазме, измеренный у здоровых людей, в 15–30 раз превышает эту константу, что делает уровень субстрата даже избыточным для ферментативной реакции, приводящей к образованию NO. Несмотря на такое соотношение, которое фактически делает фермент физиологически насыщенным, многие исследования показывают благотворное влияние добавок аргинина у больных и у спортсменов, демонстрируя значительное улучшение физических возможностей [8]. В какой-то мере можно считать, что возникает так называемый «парадокс аргинина». Это явление связано с тем фактом, что, несмотря на превышение константы Михаэлиса – Ментен для eNO-синтазы, всё же возникает нехватка экзогенного аргинина. Один из механизмов, который помогает объяснить этот «парадокс аргинина», связан с открытием эндогенного ингибитора NO-синтаз – асимметричного диметиларгинина (АДМА) [14]. Учитывая его структуру, аналогичную аргинину, АДМА является прямым конкурентом для связывания с NO-синтазой. Более того, и АДМА, и аргинин транспортируются в клетку с помощью высокоаффинного, Na^+ -независимого транспортера катионных аминокислот [14], и, следовательно, они также конкурируют друг с другом на этом уровне. Поскольку АДМА конкурирует с аргинином за eNO-синтазу и за клеточный транспорт, биодоступность NO зависит от баланса между ними [14]. Уровень АДМА в плазме крови повышается при гипертонии, гиперхолестеринемии, диабете и атеросклерозе [14]. Следовательно, несмотря на высокий уровень эндогенного аргинина, его всё же недостаточно, чтобы гарантировать насыщение eNO-синтазы, и это приводит к ингибированию синтеза NO. Отношение аргинин/АДМА считается важным показателем биодоступности NO, а также риска образования атероскле-

ротических бляшек [15]. Добавление аргинина может уравновесить отношение аргинин/АДМА, восстанавливая синтез NO. Другими словами, повышенная доступность аргинина в результате приёма добавок конкурирует с АДМА в связывании eNO-синтазой. Этот механизм проливает свет на эффективность увеличения доступности аргинина, что предполагает дополнительные терапевтические возможности действия аргинина. Кроме того, это явление может объяснить некоторые противоречивые результаты исследований при добавлении аргинина. В частности, пациентам с ССЗ, имеющим повышенный уровень АДМА в плазме, можно рекомендовать использование добавок аргинина. Другое объяснение «парадокса аргинина» может базироваться на локализации аргинина в клетке и его доступности в отношении eNO-синтазы, особенно у пожилых пациентов [16]. Имеется всё же два ограничения использования аргинина: 1) важно знание уровня АДМА, и пациенты с повышенным соотношением АДМА/аргинина являются наиболее подходящей группой; 2) при применении аргинина необходимо учитывать дозу аминокислоты, так как не все дозы приводят к эффективному синтезу NO. Было показано, что хроническое введение перорального аргинина (1,66 г/20 мл аргинина 2 раза) способствует использованию его для синтеза NO. Наиболее благоприятной дозой аргинина является пероральный аргинин дважды в день по 3 г, что улучшало функцию эндотелия у пациентов с МС, гипертонией, и эта доза эффективна для синтеза NO без токсических эффектов [16].

Эндотелиальная NO-синтаза

Функционирование пути «L-аргинин – eNO-синтаза – NO» приводит к синтезу NO, который является сигнальной молекулой межклеточного взаимодействия. NO – газ в клетках млекопитающих из аминокислоты L-аргинина с участием фермента NO-синтазы. Три основные NO-синтазы млекопитающих (EC 1.14.13.39) – это нейрональная (I) и эндотелиальная (III), которые являются конститутивными, и индуцибельная (II) NO-синтаза (nNO-синтаза, eNO-синтаза и iNO-синтаза) [17]. Ферменты экспрессируются тремя разными генами и для активности eNO-синтазы нужен комплекс Ca^{2+} /кальмодулин при концентрации цитозольного $\text{Ca}^{2+} > 100 \text{ нМ}$. Для L-аргинина ED50 составляет около 6 мкМ. Для реакции нужно несколько кофакторов: флавинадениндинуклеотид (ФАД); флавиномононуклеотид (ФМН); тетрагидробиоптерин, никотинамидадениндинуклеотидфосфат (НАДФН) и комплекс гема. Синтез NO из L-аргинина идёт в два этапа: 1-й этап – процесс монооксигенации требует кислорода и восстановления НАДФН и приводит к образованию O-N-гидроксиаргининина, 2-й этап – его окисление приводит к образованию NO и цитруллина [17].

Известно, что активная eNO-синтаза является гомодимером, на N-конце имеющая оксигеназный домен, а на C-конце – редуктазный домен, сопряжённый с кальцием и кальмодулином. Кроме того, два оксигеназных домена могут взаимодействовать друг с другом, образуя активный гомодимер. Обнаружено, что субъединицы NO-синтаз способны утилизировать уникальную ком-

бинацию из четырёх окислительно-восстановительных факторов, два из которых сопряжены с оксигеназным доменом (гем и 6R-тетрагидробиоптерин – BH₄), два других – с редуктазным доменом (ФАД и ФМН), а в ходе катализа поток электронов от НАДФН направляется сначала к ФАД и затем к ФМН. Кальций, связанный с кальмодулином, позволяет переносить электроны перекрёстно с субъединицы от ФМН к гему, и это существенная степень переноса электронов, дающая возможность переборки кислорода для связи с гемом на NO-синтазе, и таким образом начинается процесс биосинтеза NO [17]. Эндотелиальная NO-синтаза, кроме эндотелиоцитов, была обнаружена во многих органах и также в нейронах. Она активируется комплексом Ca²⁺/кальмодулин, который присоединяется к участку длиной 30 аминокислот, соединяющей оксигеназный и редуктазный домены субъединиц. Период активности eNO-синтазы после стимуляции длится минуты, и она также характеризуется меньшей по сравнению с другими изоформами максимальной скоростью катализа. Например, такие факторы как ацетилхолин и брадикинин активируют фосфоинозитидный сигнальный путь в клетках эндотелия, что приводит к повышению цитоплазматической концентрации Ca²⁺. Вследствие этого происходит активация eNO-синтазы, а образованный NO диффундирует в гладкие мышцы и вызывает их расслабление [3, 4].

NO оказывает важное сосудорасслабляющее, антитромбозное, антиоксидантное, антиадгезивное и антипролиферативное влияние. Недостаточный синтез и освобождение этого медиатора или снижение концентрации L-аргинина может привести к развитию вазоконстрикции, увеличению давления, тенденции к образованию тромбов и выявлению атеросклероза при этом синдроме. Одна из функций NO – он является важным эндогенным вазодилататором, который препятствует слипанию тромбоцитов (адгезии), агрегации и ингибирует пролиферацию гладких мышц сосудов. Эндотелиальная NO-синтаза в сосудах выполняет важные функции, включая регуляцию сосудистого тонуса, поток крови, подавление пролиферации гладких мышц сосудов, модуляцию взаимодействия «лейкоцит – эндотелий» и модуляцию тромбоза. Дефицит eNO-синтазы приводит к целому ряду поражений: гипертонии, увеличению пролиферации гладких мышц сосудов в ответ на повреждение сосудов, увеличению взаимодействия «лейкоцит – эндотелий», гиперкоагуляции и увеличению риска развития вызванного диетой атеросклероза и, как стало известным в настоящее время, к более тяжёлому течению COVID-19 [6–13, 18–20].

Следует напомнить строение сосуда и локализацию в нём eNO-синтазы. Основа наружной части кровеносного сосуда – соединительная ткань, которая стабильна благодаря жёстким коллагеновым волокнам. Затем идёт слой гладкой мускулатуры, стимулируемый симпатическими нервами. Функция этого слоя состоит в регуляции просвета сосуда за счёт сокращения/расслабления сосуда. Следующий слой внутренней оболочки сосуда – интима, которая разделена на гибкую ткань и эндотелий. Эндотелий представляет собой один слой плоских эпи-

телиальных клеток, которые выстилают внутреннюю поверхность всех кровеносных сосудов. В здоровом состоянии эндотелий представляет собой динамичную ткань, составные клетки которой синтезируют и выделяют вещества, влияющие на его собственную функцию и функцию соседних структур. Он в основном участвует в регуляции кровотока, свёртывании крови, проницаемости сосудов. Эндотелий, состоящий из чешуйчатого эпителия, охватывает внутреннее пространство сосуда, называемое люменом. Объём и размер люмена, то есть внутреннее пространство сосуда, определяют особенности кровяного потока. Эндотелий формирует границу между кровью, протекающей в люмене, и другими слоями сосуда и играет критическую роль в регуляции кровяного потока, коагуляции, прилипанию лейкоцитов и т. д. Рост эндотелия преимущественно стимулируется сосудистым фактором роста эндотелия. Ранее считалось, что основная функция эндотелия – механобарьерная, сейчас же эндотелий рассматривается как сенсор физиологических и патологических стимулов. Когда функция эндотелия нормальна, он защищён от нарушений. При поражении эндотелия возникает ЭД и может развиваться атеросклероз [18, 21]. В эндотелии продуцируются вещества для активации сосудов, включая эндотелин и NO. Кроме того, эндотелий модулирует пролиферацию и повреждение гладкой мускулатуры, что может привести к образованию склеротических бляшек. Эндотелий, согласно современным концепциям о патогенезе атерогенеза, участвует в нарушениях, связанных с окислительным стрессом, воспалением и тромбозом [18]. Следует подчеркнуть, что разные типы сосудов отличаются толщиной каждого из этих четырёх слоёв и размером люмена. Капилляры сформированы только из эндотелия, что облегчает транспорт кислорода и питательных веществ. Артерии имеют толстый слой гладкой мускулатуры, защищающий их от больших перепадов давления. Вены же, наоборот, содержат намного более тонкий слой мускулатуры, поскольку перепады давления в них много меньше. Кроме того, в венах слой соединительной ткани гораздо толще, чем слой гладкой мускулатуры. Так, в процессе вазодилатации гладкая мускулатура расслабляется, а в период вазоконстрикции гладкая мускулатура сосуда сокращается [19]. Слой гладкой мускулатуры присутствует в сосудах млекопитающих и внедрён в среднюю оболочку артерий и некоторых вен. Гомеостатические механизмы приводят к сосудорасширяющему эффекту с участием NO при повышении кровяного давления, что увеличивает люмен сосуда и снижает сопротивление сосуда в 4 раза. Субклеточная локализация eNO-синтазы детектируется при изменении активности фермента. eNO-синтаза в микрососудах локализована в области кавеол (для прямого синтеза NO) и аппарата Гольджи (для образования S-нитротирола) [22]. Активация кавеоларного и Гольджи-пулов eNO-синтазы посредством фосфорилирования по Ser 1177 eNO-синтазы происходит с участием двух различных механизмов: 1) eNO-синтаза, ассоциированная с кавеолами, более чувствительна к потокам ионов кальция. Учитывая близость фермента к кальциевым потокам, синтезируется большее количество NO

с участием eNO-синтазы, связанной с микрочастицами, образованными тромбоцитами, в кавеолах в зависимости от диаметра сосуда, что оказывает сильное влияние на релаксацию гладких мышц сосуда. 2) eNO-синтаза, ассоциированная с аппаратом Гольджи, чувствительна к фосфорилированию Akt-киназой, что активирует фермент, а образованный оксид азота играет важную роль в S-нитрозилировании белков [22].

Известно, что здоровая сердечно-сосудистая система сильно зависит от нормальной функции эндотелия сосудов. Образование NO в эндотелии осуществляется активным димером eNO-синтазы, ферментом ответственным за кардиососудистый гомеостаз. NO, образованный с участием eNO-синтазы, рассматривался как основной вазодилатор эндотелия, вовлечённый в контроль сокращения сосудов и локальное кровообращение [23]. eNO-синтаза в дополнение к NO может также при определённых неблагоприятных условиях синтезировать супероксидный анион. Этот феномен обозначается как NO-синтазное рассопряжение, поскольку образование супероксида в основном происходит, когда eNO-синтаза недостаточно взаимодействует с субстратом и кофакторами. Рассопряжение впервые выявили для нейрональной NO-синтазы, когда содержание L-аргинина было очень низко, но это явление характерно и для эндотелиальной изоформы фермента. Было обнаружено, что при рассопряжении eNO-синтазы синтезируется супероксид, что играет критическую роль при МС и ССЗ [21, 22].

РАЗДЕЛ 3. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ РОЛЬ И МЕХАНИЗМ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ МС, НАРУШЕНИЕ СИНТЕЗА NO И УЧАСТИЕ АРГИНИНА

ЭД является играет неотъемлемую роль в патологическом механизме развития МС, атеросклероза и COVID-19. Системный характер ЭД приводит к поражению функций и артерий, и вен. При обнаружении ЭД наблюдается снижение способности эндотелиальных клеток выделять релаксирующие факторы, в частности NO, при сохранении или даже увеличении уровня сосудоуживающих факторов [21]. Возникновение и развитие МС и ССЗ включают дислипидемию, непереносимость глюкозы, гиперхолестеринемию, что оказывает непосредственное влияние на эндотелий. Воздействие на сосудистую сеть этих факторов вызывает дисфункцию и изменения эндотелия как раннее явление, способствующее развитию таких заболеваний, как гипертония, атеросклероз и СД2 [21–23]. Нарушение доступности эндотелиального NO в поражённой сосудистой сети может быть связано с уменьшением синтеза NO и с увеличением продукции активных форм кислорода (АФК), что инактивирует eNO-синтазу как источник оксида азота [24]. Стимуляция синтеза NO представляет собой альтернативный и потенциально эффективный подход в дополнение к противодействию окислительному стрессу, например, путём предоставления дополнительного количества аргинина для eNO-синтазы. Теоретически, до-

бавка аргинина удовлетворяет этим потребностям, и, таким образом, она была протестирована при МС и многих ССЗ в качестве потенциальной терапевтической стратегии. Показано, что эндокринные механизмы также могут способствовать расширению сосудов с участием аргинина. Действительно, аргинин стимулирует высвобождение инсулина [25] из островков Лангерганса поджелудочной железы. Было показано, что высокие внутривенные дозы аргинина (30 г) индуцируют гормоны роста и секрецию, вазодилатацию, индуцируемая аргинином, также может быть опосредована гормонами роста через сигнальный путь, который включает инсулиноподобный фактор роста-1 [26]. Обнаружено, что ЭД очень часто встречается у пожилых людей. Это нарушение также связано с возрастным снижением когнитивных функций, физических функций, а также с патогенезом инсульта, эректильной дисфункции и почечной дисфункции [27, 28]. Тесно к проблеме старения, МС и COVID-19 примыкает и сопряжённое с МС ожирение. Многие авторы связывают ожирение и МС с осложнениями и смертью от COVID-19 [29]. Эту связь можно объяснить целым рядом особенностей. 1) Обнаружено, что риск инвазивной механической вентиляции у пациентов с COVID-19, МС ожирением или СД2 был более, чем в семь раз выше при индексе массы тела (ИМТ) выше 35 кг/м² по сравнению с пациентами при ИМТ менее 25 кг/м² [29, 30]. 2) МС, ожирение и СД2 в сочетании с COVID-19 являются тромботическими состояниями [31]. 3) Ожирение связано с нарушением иммунной регуляции и хроническим воспалением, которые могут опосредовать прогрессирование органной недостаточности у тяжелых пациентов с COVID-19 [30]. 4) При ожирении обнаруживается дисфункция кардиомиоцитов за счёт локальных биологических эффектов эпикардальной жировой ткани, поскольку эта ткань – источник адипокинов и воспалительных медиаторов; увеличение объёма эпикардальной жировой ткани приводит к интенсивной экспрессии ангиотензинпревращающего фермента 2 [31, 32]. Подобные события могут способствовать интернализации вируса в адипоциты и усилению высвобождения фактора некроза опухоли альфа (TNF-α) и интерлейкина-6 (IL-6) [33]. 5) У пациентов с абдоминальным ожирением и СД2 часто обнаруживается неалкогольная жировая болезнь печени и неалкогольный стеатогепатит [34]. Были выявлены повышенные концентрации аспартатаминотрансферазы при МС с ожирением и COVID-19 [34]. 6) Ожирение и диабет характеризуются хроническим воспалением низкой степени интенсивности с повышенными концентрациями лептина и снижением противовоспалительного адипокина – адипонектина. Кроме того, люди с ожирением часто физически мало активны, более устойчивы к инсулину и страдают дисбактериозом кишечника, что может усилить воспалительную реакцию на COVID-19. Более того, люди с ожирением имеют более низкие концентрации витамина D, что также может снизить иммунный ответ. Следует отметить, что обнаружено снижение активности eNO-синтазы в дыхательной и сосудистой системах, как при COVID-19, так и при МС [1, 5, 6, 12, 13]. При заболевании COVID-19 обнаружива-

ются симптомы от обычной простуды до тяжёлой дыхательной недостаточности, такой как ОРДС с полиорганной недостаточностью, как следствие чрезмерного воспалительного процесса. Диффузное воспаление вызывает повреждение ткани лёгких, а также ЭД и нарушения метаболизма NO, что приводит к усилению свёртывания крови и образованию тромбина, вызывая тромботическую микроангиопатию, наблюдаемую у тяжелых пациентов с COVID-19. Основываясь на вышеприведённых сведениях необходимо остановиться на признаках сходства симптомов при заболевании МС, ожирением, СД2 и COVID-19 [26].

Сходные признаки нарушений при COVID-19 и МС/ожирении/СД2

Известно, что МС и СД2 сопровождаются хроническим воспалением, а COVID-19 представляет собой гипервоспалительную реакцию. Может возникнуть синергия между этими воспалительными ситуациями, что приведёт к увеличению нарушений, вызванных воспалением. Кроме того, МС, СД2 и гипертония являются факторами риска развития заболеваний почек. COVID-19 также может привести к повреждению почек, и пациенты с МС, СД2 и гипертонией более восприимчивы к повреждению почек во время заболевания этой инфекцией [1, 5, 8, 26].

Следует подчеркнуть, что нарушения метаболизма NO проявляются в двух процессах: 1) в лёгочных крове-

носных сосудах резко падает активность eNO-синтазы, снижается образование NO, вызывая нарушения функции лёгких и коагулопатию; 2) в то же время повышается активность индуцибельной NO-синтазы, что может быть в начале заболеваний полезно для защиты хозяина, но позднее – вредно, в связи с тем, что избыток NO вызывает дополнительный воспалительный эффект [6, 35–38].

Показано, что снижение синтеза NO с участием eNO-синтазы является основной причиной ЭД, которая приводит к нарушению целостности сосудов [39, 40]. ЭД приводит к сосудосуживающим, воспалительным и тромботическим состояниям с последующей ишемией органов и отёком тканей. Действительно неудивительно, что пациенты с уже существующей ЭД подвергаются более высокому риску неблагоприятных исходов при COVID-19. Ещё важно, что пациенты с недавно диагностированным диабетом, у которых присутствует неконтролируемая гипергликемия, подвергаются гораздо более высокому риску смертности от COVID-19 по сравнению с диабетическими пациентами, которые принимали лекарства для контроля уровня глюкозы [40]. Это можно объяснить тем, что, как известно, высокий уровень глюкозы снижает биодоступность NO в эндотелиальных клетках [41].

Обнаружено, что регуляция уровня и биодоступности NO осуществляется с помощью четырёх сигнальных путей при заболевании COVID-19 (рис. 2).

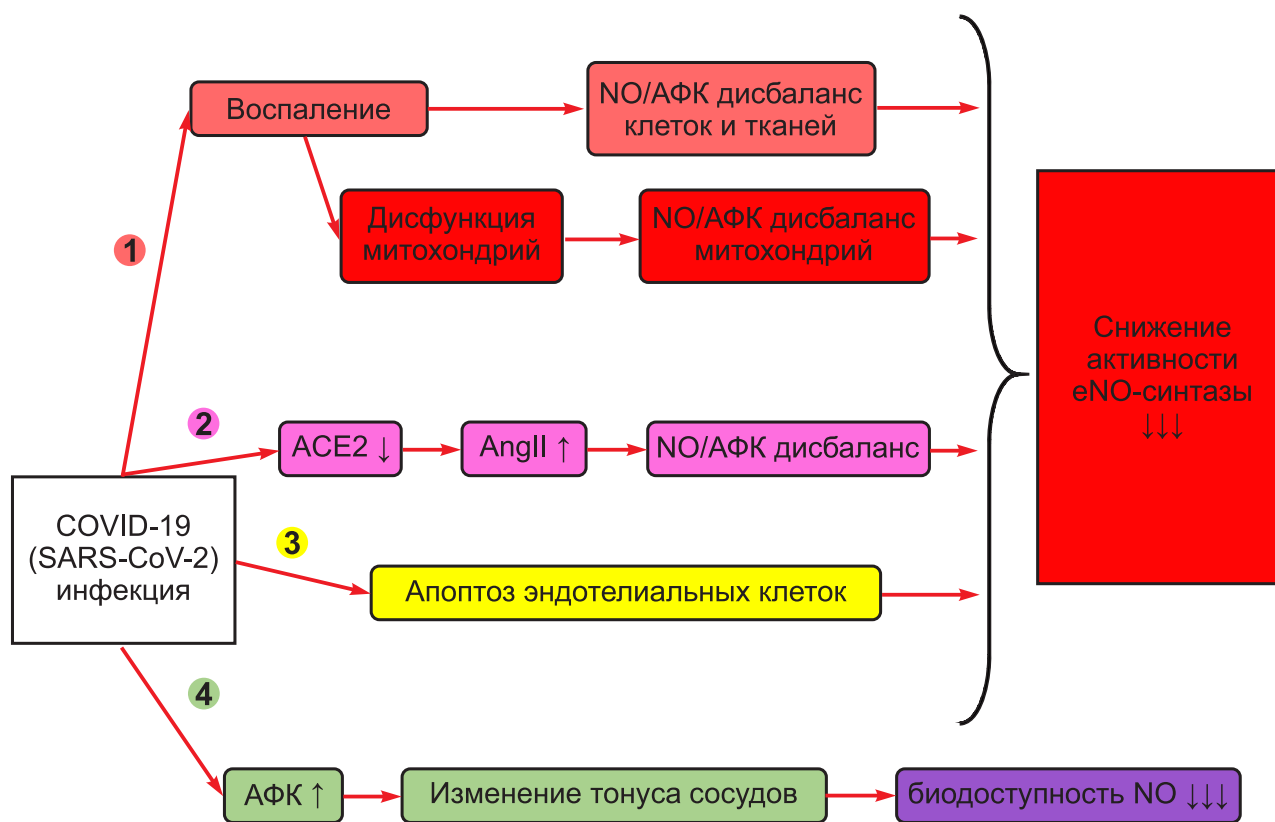


РИС. 2.

Регуляция уровня и биодоступности NO с участием четырёх сигнальных путей в этиологии COVID-19 ([13] в модификации)

FIG. 2.

Regulation of the level and bioavailability of NO with the participation of four signaling pathways in the etiology of COVID-19 (modified [13])

Первый путь. Воспаление – это реакция иммунной системы человека на вирус. Когда сильное воспаление сохраняется в течение длительного времени, оно вызывает повреждение тканей и приводит к сильному дисбалансу между NO/АФК в организме, что в свою очередь вызывает окислительный стресс. Кроме того, вирусная инфекция часто приводит к увеличению уровня провоспалительных цитокинов и хемокинов и перерастает в цитокиновый шторм. У пациентов с тяжёлой формой COVID-19 было обнаружено большое количество воспалительных цитокинов, включая IL-2, IL-6, IL-10, TNF- α . В то же время наблюдается блокада окислительного фосфорилирования митохондрий и синтеза аденозинтрифосфата. Провоспалительные цитокины способствуют образованию избыточных количеств АФК в митохондриях и приводят к повышению проницаемости мембран и изменению динамики, то есть к дисфункции митохондрий. Митохондрии являются основным источником АФК.

Второй путь. Вирус SARS-CoV-2 проникает в клетки-хозяева за счёт усиления связывания белка гликопротеина-S с ангиотензинпревращающим ферментом 2 (АПФ2), что подавляет его экспрессию. Известно, что АПФ2 участвует в превращении ангиотензина I в пептид ангиотензин II, при этом может наблюдаться дисбаланс NO/АФК, что приводит к снижению активности eNO-синтазы и уровня NO в ходе прогрессии вирусной инфекции.

Третий путь. COVID-19 приводит за счёт прямого инфицирования вирусом к апоптозу эндотелиальных клеток и снижению образования NO с участием eNO-синтазы и образованию избыточного уровня АФК. Апоптоз усугубляет повреждение эндотелия за счёт активации факторов транскрипции, избыточной экспрессии воспалительных цитокинов и молекул адгезии, которые значительно снижают синтез NO.

Четвёртый путь. увеличение АФК изменяет сосудистый тонус за счёт снижения биодоступности NO.

РАЗДЕЛ 4. РАССОПРЯЖЕНИЕ eNO-СИНТАЗЫ

Следует подчеркнуть, что eNO-синтаза синтезирует NO, используя разные пулы аргинина, в том числе и аминокислоту, полученную в результате рециркуляции L-цитруллина с помощью цикла «цитруллин – NO». В этом цикле скоростью-лимитирующим ферментом является аргиносуццинатсинтетаза, которая ограничивает скорость реакций в этом цикле и контролирует уровень NO, образованного eNO-синтазой. Таким образом, низкая доступность L-аргинина для eNO-синтазы, связанная с ОРДС, может также привести к рассопряжению фермента, что вызывает дальнейшее окислительное и клеточное повреждение лёгочного эпителия и эндотелия. Кроме того, рассопряжение eNO-синтазы из-за низкого уровня L-аргинина в местах локализации фермента ухудшает продукцию и биодоступность NO у пациентов с ОРДС, что вызывает сужение сосудов и может привести к артериальному и венозному тромбозу [1, 2, 6]. Следует подчеркнуть, что в физиологических условиях NO, выра-

батываемый eNO-синтазой в интактном эндотелии, высвобождается и участвует в продолжении сигнального пути «NO – растворимая гуанилатциклаза – циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ) – цГМФ-зависимая протеинкиназа», что приводит к расширению сосудов, ингибирует адгезию и агрегацию тромбоцитов и предотвращает пролиферацию гладкомышечных клеток, препятствуя образованию тромбов (рис. 3) [1, 6, 42].

Учитывая, что eNO-синтаза практически не функционирует у пациентов с ЭД кровеносных сосудов при рассопряжении фермента, многие исследователи пытаются использовать вдыхаемый NO в качестве терапевтического средства для замены эндогенного аргинина у пациентов с лёгочными осложнениями, включая ОРДС. Поскольку вдыхаемый NO действует избирательно, вызывая расширение сосудов только в тех областях лёгких, где вентиляция не нарушена, он может временно улучшить состояние. Сочетание MC и COVID-19 резко усиливает ЭД [6–12, 42]. Следует учитывать, что, как при MC, так и при COVID-19, очень важен контроль гликемии. MC представляет собой совокупность метаболических нарушений, при которых лёгкие являются особо поражаемым органом после заражения COVID-19. При MC, как и при COVID-19, обнаруживается в первую очередь ЭД и рассопряжение eNO-синтазы. Это приводит к нарушению лёгочной вазоконстрикции, изменению паренхимы лёгких, коагулопатии. Наряду с ЭД и рассопряжением eNO-синтазы в тяжёлых случаях наблюдается увеличение активности индуцибельной NO-синтазы, что ведёт к генерации реактивных видов кислорода и сильному воспалению лёгких [6].

Следует отметить, что в нормальном состоянии образование NO – это жёстко регулируемый процесс, а при патологии процесс не регулируется, что приводит к образованию АФК. Избыточное количество АФК, вырабатываемых эндотелием, а также лейкоцитами, играет важную роль в прогрессировании ОРДС и повреждении лёгких. АФК положительно регулируют экспрессию воспалительных цитокинов и молекул адгезии, вызывая ЭД, наряду с увеличением окислительного стресса в тканях лёгких и дыхательных путях. На протяжении всего процесса ОРДС клетки лёгких выделяют большое количество воспалительных факторов, которые увеличивают синтез индуцибельной NO-синтазы альвеолярными макрофагами, нейтрофилами и бронхиальным эпителием, обеспечивая обильное количество NO, высвобождаемого в ткани лёгких. Более того, стресс дыхательных путей может вызвать бронхиальную обструкцию и усугубить воспаление у пациентов с ОРДС, дополнительно побуждая ткани лёгких вырабатывать NO [6, 39]. Избыток NO приводит к повреждению компонентов клеток при взаимодействии с супероксидом и способствует образованию пероксинитрита, который может нитрировать и окислять белки, липиды и нуклеотиды. В случае повышения уровня NO в плазме реакция между NO и супероксидом с образованием пероксинитрита становится очень быстрой, и скорость его образования примерно в три раза превышает скорость разложения супероксида супероксиддисмутазой. Избыточное образование пероксинитрита может привести к ингибированию митохондриального

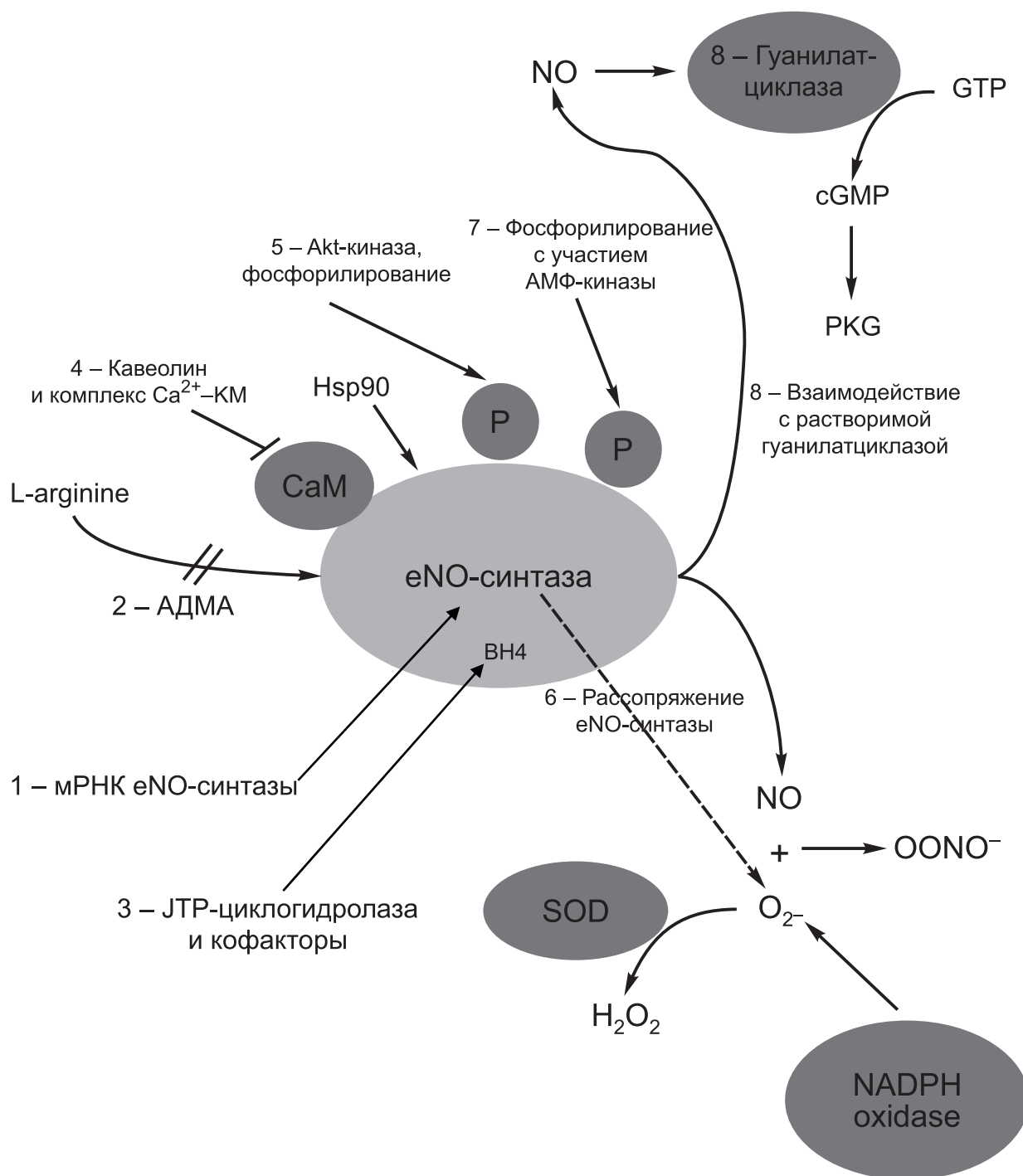


РИС. 3.

Пути регуляции сигнального каскада «L-аргинин – eNO-синтаза – NO», экспрессии и активности eNO-синтазы: 1 – экспрессия мРНК eNO-синтазы; 2 – влияние ассиметричного диметиларгинина; 3 – синтез тетрагидробиоптерина; 4 – кавеолин, влияющий на комплекс «Ca²⁺/кальмодулин»; 5 – фосфорилирование Akt-киназой и стимуляция eNO-синтазы; 6 – рассопряжение eNO-синтазы; 7 – фосфорилирование eNO-синтазы с участием АМФ-киназы; 8 – влияние NO на цитозольную гуанилатциклазу, образование циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) и его действие на цГМФ-зависимую протеинкиназу; АДМА – ассиметричный диметиларгинин; BH4 – тетрагидробиоптерин; SOD – супероксиддисмутаза; NADPH oxidase – никотинамид адениндинуклеотидфосфат оксидаза; NO – оксид азота; eNO-синтаза – эндотелиальная синтаза оксида азота

FIG. 3.

The regulation of the signal cascade of "L-arginine – eNO synthase – NO", expression and activity of eNO synthase: 1 – eNO synthase mRNA expression; 2 – influence of asymmetric dimethylarginine; 3 – synthesis of tetrahydrobiopterin; 4 – caveolin, affecting the Ca²⁺/calmodulin complex; 5 – phosphorylation by Akt kinase and stimulation of eNO synthase; 6 – disjunction of eNO synthase; 7 – phosphorylation of eNO synthase with the participation of AMP kinase; 8 – effect of NO on cytosolic guanylate cyclase, formation of cyclic guanosine monophosphate (cGMP) and its effect on cGMP-dependent protein kinase; АДМА – asymmetric dimethylarginine; BH4 – tetrahydrobiopterin; SOD – superoxide dismutase; NADPH oxidase – nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase; NO – nitric oxide; eNO synthase – endothelial nitric oxide synthase

дыхания, истощению клеточной энергии, повреждению клеточных мембран и ДНК. NO-опосредованный окислительный стресс является важным фактором в патогенезе повреждения лёгких. Высокие уровни NO, представленные увеличением его стабильных метаболитов, нитратов и нитритов, могут усиливать перекисное окисление липидов, вызывать некроз и усугублять воспаление [19, 20, 24, 27]. В клиническом исследовании сообщалось о высоких концентрациях метаболитов NO, нитратов и нитритов в бронхоальвеолярной жидкости не только у пациентов с ОРДС, но и у пациентов с риском развития ОРДС. Диффузное воспаление в лёгочной ткани стимулирует фенотипические изменения в эндотелиальных клетках кровеносных сосудов из-за повреждения и повышенной активности аргиназы, снижая доступность L-аргинина, что приводит к расслаблению eNO-синтазы и способствует ЭД. Нарушение метаболизма NO тесно связано с развитием ОРДС у пациентов с COVID-19. Образование NO с участием eNO-синтазы нарушается, вызывая изменения во всём организме, особенно в паренхиме лёгких и сосудов. С другой стороны, в борьбе с вирусом увеличивается образование NO с участием индуцибельной NO-синтазы, что может привести к повреждению лёгких. Вдыхаемый NO использовался у пациентов с ОРДС в попытке смягчить физиологические изменения лёгких, вызванные отключением eNO-синтазы, что даёт только временный эффект, а возможное окислительное токсическое повреждение может ослаблять применение этой терапии. Предлагается исследовать методы лечения, которые способствуют образованию NO метаболическим способом. Молекулы, которые положительно модулируют активность аргининсукцинат-синтазы, ключевого фермента в метаболизме аргинина, увеличили бы синтез аргинина, что привело бы к восстановлению активности eNO-синтазы и образованию NO [1, 6–11, 42].

Диффузное воспаление вызывает повреждение тканей лёгких, а также нарушения метаболизма NO и эндотелиальную дисфункцию, что приводит к усилению свёртывания крови и образованию тромбина, вызывая тромбоз и тромбоэмболию лёгочной артерии, наблюдаемой у тяжёлых пациентов с COVID-19. Избыточное образование пероксинитрита может привести к ингибированию митохондриального дыхания, истощению клеточной энергии, повреждению клеточных мембран и ДНК. NO-опосредованный окислительный стресс является важным фактором в патогенезе повреждения лёгких [39, 40].

РАЗДЕЛ 5. АКТИВНОСТЬ eNO-СИНТАЗЫ И ВЛИЯНИЕ ФОСФОРИЛИРОВАНИЯ ЕЁ РАЗНЫМИ КИНАЗАМИ

Важной мишенью в молекуле eNO-синтазы являются разные сериновые и треониновые аминокислотные остатки, которые могут фосфорилироваться и преимущественно активироваться [43, 44]. Важной интегрирующей точкой фосфорилирования является серин-1177 (Ser-1177), являющийся критическим регулятором ак-

тивности фермента [45]. Эксперименты показали, что активация eNO-синтазы путём фосфорилирования по Ser-1177 у человека чаще всего опосредуется путём ФИ-3-К/ Akt (ФИ-3-К – фосфоинозитид-3-киназа). Это фосфорилирование приводит к увеличению потока электронов на редуктазный домен фермента и снижает диссоциацию кальмодулина, в результате eNO-синтаза активируется, и образуется больше NO [45]. Имеется целый ряд доказательств важности фосфорилирования по Ser-1177 фермента и его критической связи между метаболизмом и дисфункцией сосудов. Это фосфорилирование eNO-синтазы, в основном, осуществляется двумя киназами – Akt-киназой или АМФ-киназой, но этот остаток могут фосфорилировать и активировать и другие киназы (протеинкиназа А, протеинкиназа G, протеинкиназа C) [46, 47]. Наряду с Ser-1177, у этого фермента имеется ещё 6 точек фосфорилирования – Y81, S114, T495, S615, S633 и Y657. В результате их фосфорилирования может возникать либо стимуляция активности фермента или его ингибирование. Остатки Y81, S615, S633 и S1177 были определены как стимулирующие для активности eNO-синтазы, в то время как фосфорилированные остатки S114, T495 и Y657 считаются ингибирующими. Src-киназа преобладающе фосфорилирует Y81, увеличивая активность eNO-синтазы и уровень образования NO. Протеинкиназа А и АМФ-киназа преимущественно фосфорилируют S615 и S633, стимулируя активность фермента. Фосфорилирование Ser-114 ингибирует активность фермента, оно увеличивается в условиях теплового стресса и осуществляется ERK, а в фосфорилировании Y495 участвуют АМФ-киназа, ROCK и протеинкиназа C. Кроме того, фосфорилирование eNO-синтазы могут увеличивать такие медиаторы как эстрогены, инсулин, инсулиноподобный фактор роста 1, фактор роста эндотелия сосудов, лептин, активируя этот каскад с участием Akt [46–48], в то время как адипонектин и резистин модулируют фосфорилирование по Ser-1177 с участием АМФ-киназы [49]. Следует отметить, что участие нескольких сигнальных путей в этом процессе за счёт фосфорилирования с участием разных протеинкиназ, определяемое как модуляция активности eNO-синтазы посредством влияния на Ser-1177, может быть примером точки интеграции, связанной с ЭД в различных вариантах (см. рис. 4). Фосфорилированная по Ser-1177 eNO-синтаза обеспечивает увеличение сосудистой реактивности, высокий уровень NO в сосудах и защитный эффект на пролиферацию гладких мышц сосудов, взаимодействие «лейкоцит – эндотелий» и агрегацию тромбоцитов. В то же время инсулиновая резистентность приводит к ЭД за счёт снижения активности Akt-киназы, ухудшения фосфорилирования ею eNO-синтазы и падения активности синтазы. Для фосфорилирования по серину-1177 eNO-синтазы требуется влияние инсулина, а недостаток фосфорилирования приводит к снижению потока крови в скелетные мышцы [50, 51]. В дополнение к вышесказанному инсулин при инсулиновой резистентности становится не способен влиять на экспрессию эндотелина-1 и митогенные эффекты. Следует подчеркнуть, что eNO-синтаза, фосфорилированная по Ser-

1177, является критической ступенью в регуляции активности фермента [46, 48, 50] (рис. 4).

Фосфорилирование треонина-495 eNO-синтазы в кальмодулин-связывающем домене фермента, по-видимому, конститутивно присутствует в эндотелиальных клетках. Треонин-495 является отрицательным регуляторным сайтом, а его фосфорилирование, вероятно, осуществляется протеинкиназой С и связано со снижением активности eNO-синтазы, тогда как дефосфорилирование фосфатазой-1 стимулирует активность фермента [50]. В то же время было обнаружено снижение синтеза NO в ответ на стимуляцию β -адренорецепторов в связи с тем, что ангиотензин II специфически активирует миокардиальную eNO-синтазу при увеличении фосфорилирования Ser-1177 или Ser-663 [44]. Эндотелиальный NO, образованный eNO-синтазой, снижает чувствительность миофиламента к ионам кальция, что ингибирует потребление кислорода миокардом и регулирует внутриклеточный уровень циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и, следовательно, β -адренергические реакции путём модуляции активности цАМФ-зависимой фосфодиэстеразы. Активность eNO-синтазы регулируется целым рядом протеинкиназ, а изменения в фосфорилировании фермента могут играть важную роль в регуляции дисфункции активности eNO-синтазы в больном сердце [50].

В физиологических условиях эндотелиальные клетки кровеносных сосудов синтезируют NO, который диффундирует в гладкомышечный слой и способствует расслаблению и расширению сосудов посредством физиологической активации NO-чувствительной гуанилилциклазы, образующей цГМФ из ГТФ. цГМФ играет ключевую роль в поддержании физиологического гомеостаза тканей, регулируя активность различных нижележащих мишеней, таких как цГМФ-регулируемые ионные каналы, цГМФ-зависимые фосфодиэстеразы и цГМФ-зависимая протеинкиназа (протеинкиназа G). Протеинкиназа, зависящая от цГМФ, фосфорилирует фосфатазу лёгкой цепи миозина, которая в свою очередь дефосфорилирует регуляторную лёгкую цепь миозина, способствуя расслаблению. цГМФ также снижает концентрацию Ca^{2+} в цитозоле, ингибируя активность Ca^{2+} /кальмодулин-зависимой протеинкиназы, киназы лёгкой цепи миозина, предотвращая, таким образом, фосфорилирование регуляторной лёгкой цепи миозина и способствуя расслаблению гладкой мускулатуры [51].

Интересны исследования на животных моделях со сниженным количеством и даже неспособностью синтезировать NO в эндотелии. Эти модели могут имитировать заболевание и тестировать терапевтические подходы, которые будут пополнять биоактивный NO и восстанавливать передачу сигналов, опосредованную NO. Было показано, что мыши, лишённые eNO-синтазы, страдали гипертонией, гиперлипидемией, инсулиновой резистентностью и обнаруживали возрастное увеличение ожирения и массы тела. Отсутствие eNO-синтазы при СД2 не ограничивается дисфункцией аорты, но также распространяется на почечную сосудистую сеть и энергетический профиль скелетных мышц. Мыши с мутацией

по Ser-1176A в eNO-синтазе не способны увеличивать биосинтез NO посредством АМФК-зависимого фосфорилирования. У этих мышей развивается инсулиновая резистентность и гиперлипидемия, и они демонстрируют повышенную массу тела при диете с высоким содержанием жиров. В совокупности мыши с «уменьшенной способностью генерировать NO, полученный из eNO-синтазы», демонстрируют специфические для органов метаболические нарушения, включая несколько признаков МС. Таким образом, исследования на этих мышках имеют непосредственное отношение к заболеваниям человека и способствуют пониманию механизмов болезни [50]. В то же время было показано, что сверхэкспрессия гена eNO-синтазы у человека снижает чувствительность к ожирению, вызванному диетой, и гиперинсулинемии за счёт метаболических изменений, происходящих в жировой ткани [49–51].

РАЗДЕЛ 6. УЧАСТИЕ СИГНАЛЬНОГО ПУТИ «L-АРГИНИН – eNO-СИНТАЗА – NO» В ПЕРЕДАЧЕ ИНСУЛИНОВОГО СИГНАЛА ПРИ COVID-19 И МС

Инсулиновый сигнал в норме приводит к поглощению глюкозы мышцами и жировой тканью, подавлению глюконеогенеза печенью и расслаблению сосудов при увеличении активности eNO-синтазы. Инсулин влияет в следующей последовательности: связывание инсулина с рецептором при активации тирозинкиназы этого рецептора; затем фосфорилирование по тирозину субстратов инсулинового рецептора-1 (ИРС-1) или Shc; и, наконец, фосфорилирование приводит к активации двух параллельных путей: каскада ФИ-3K/Akt и Ras/Raf/MAP-киназного пути (рис. 4) [48, 52–54]. Каскад ФИ-3K/Akt функционирует за счёт фосфорилирования с участием Akt-киназы по Ser-1177 eNO-синтазы, которая активируется и продуцирует дополнительное количество NO, что приводит к вазодилатации. В скелетных мышцах и жировой ткани Akt-киназа стимулирует экспрессию транспортера глюкозы GLUT4 и усиливает поглощение глюкозы. Фосфорилирование Shc-киназой приводит к активации Ras/Raf/MAP-киназного пути, приводя к митогенным влияниям и увеличивая экспрессию эндотелина-1 [55, 56]. Описанные события сопровождаются инсулиновой резистентностью, определяемой как сниженная чувствительность периферических тканей к действию инсулина. Инсулиновая резистентность нарушает баланс между двумя путями инсулинового сигналинга. Особенно это проявляется на ФИ-3K-каскаде и приводит к снижению активности eNO-синтазы и падению уровня NO и ухудшению расслабления сосудов, вызванное инсулином [48]. В периферических тканях инсулиновая резистентность приводит к снижению поглощения глюкозы мышцами и жировой тканью и регуляции транслокации GLUT4 [55, 56]. В то же время функционирование Ras/Raf/MAP-киназного пути сохраняется при инсулиновой резистентности [48]. Таким образом, образование эндотелина-1 и выявление митогенных эффектов присутству-

ет и вносит дополнительный вклад в развитие инсулиновой резистентности. Действительно, обнаруживаются сложные отношения между ЭД и инсулиновой резистентностью. Метаболические нарушения, сопровождающие МС, ожирение и СД2, включают инсулиновую резистентность и висцеральное ожирение. Оба эти события вызывают ЭД и, как результат, приводят к развитию атеросклероза [48, 53, 57]. Кроме того, ЭД, и особенно дефицит NO в эндотелии, также ведёт к инсулиновой резистентности [56], а инсулиновая резистентность в свою очередь вызывает дислипидемию и висцеральное ожирение и МС. ЭД и инсулиновая резистентность, опосредуемая через ФИ-3K-путь, приводит к снижению потока крови и пополнения капилляров и, следовательно, к снижению поступления субстратов и инсулина, а при добавлении ещё висцерального ожирения ухудшается биогенез митохондрий (рис. 4) [50, 57, 58].

Каскад ФИ-3K/Akt функционирует за счёт фосфорилирования с участием Akt-киназы по Ser-1177 eNO-синтазы, которая активируется и продуцирует дополнительное количество NO, что приводит к вазодилатации

[26]. В скелетных мышцах и жировой ткани Akt-киназа стимулирует экспрессию транспортера глюкозы GLUT4 и усиливает поглощение глюкозы [53, 54].

Следует отметить, что ЭД и инсулиновая резистентность тесно связаны и в сочетании часто приводят к МС и кардиоваскулярной патологии. Однако связь между ними не чётко определена к настоящему времени. В литературе присутствуют две точки зрения. Одни авторы считают, что первична инсулиновая резистентность, поскольку её последствием является гипергликемия, артериальная гипертензия, дислипидемия, а ЭД вторична по отношению к инсулиновой резистентности и является следствием ЭД [21]. Другие авторы утверждают, что ЭД является причиной развития инсулиновой резистентности, а не следствием связанных с ней состояний, что мешает попаданию инсулина в межклеточное пространство. В этой связи выявлена существенная роль eNO-синтазы как в ЭД, так и при инсулиновой резистентности, что приводит к формированию МС [19, 21]. Основными факторами, участвующими в эндотелиальной дисфункции при МС, являются снижение биодоступ-

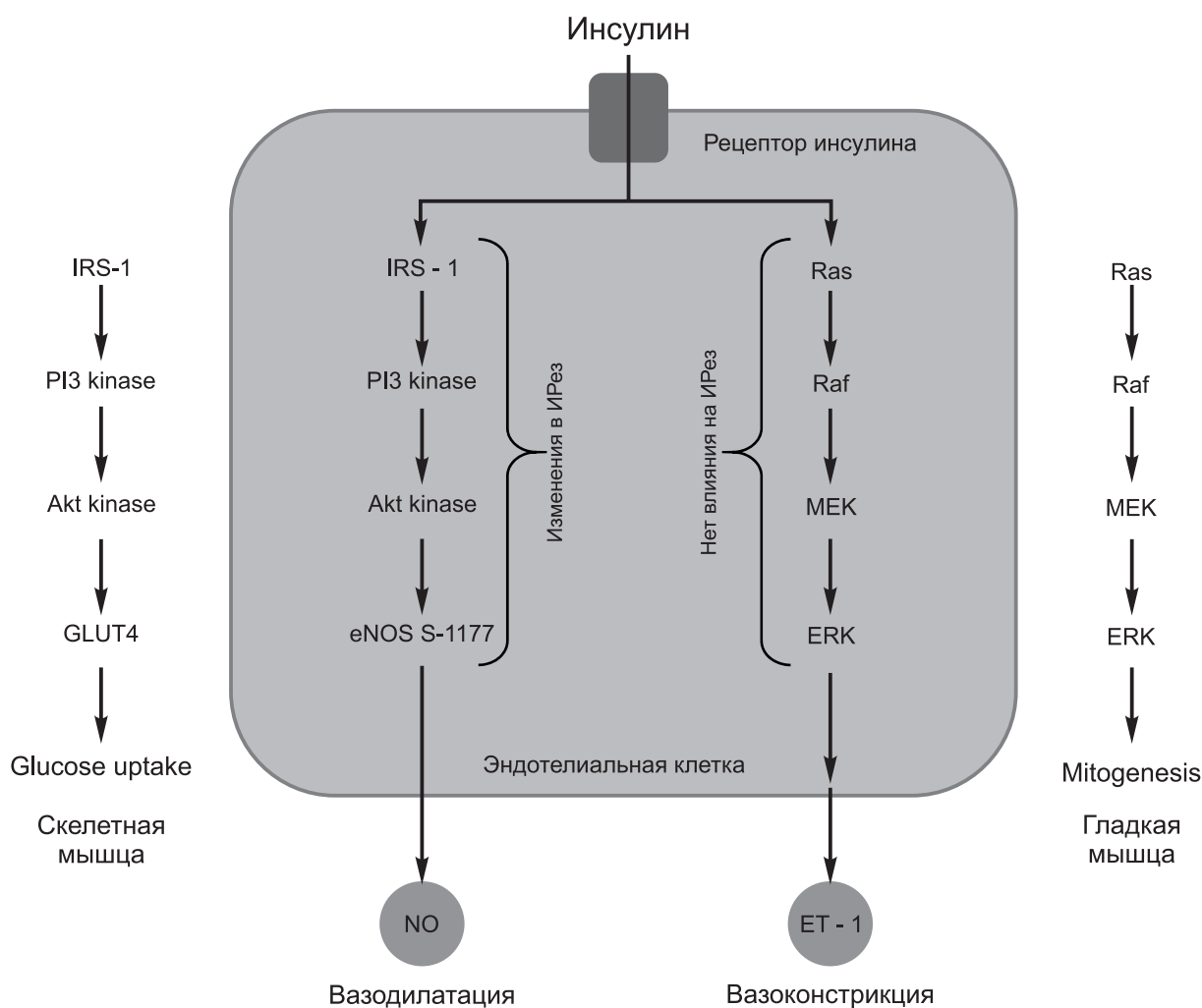


РИС. 4.
Влияние инсулина на изменение инсулиновой резистентности в эндотелиальной клетке и метаболизм скелетных и гладких мышц

FIG. 4.
The effect of insulin on changes in insulin resistance in the endothelial cell and the metabolism of skeletal and smooth muscles

ности NO и воспаление, связанное с жировой тканью. Другие факторы, способствующие ЭД, включают снижение биодоступности тетрагидробиоптерина (BH4) и повышенное расслабление eNO-синтазы, повышенную продукцию АФК и увеличение активности аргиназы, повышенное гликирование, увеличение асимметричного диметиларгинина, фенотипические изменения в периваскулярной жировой ткани, приводящие к умеренному воспалению и повышению уровня лептина с последующим снижением секреции адипонектина [49, 58–60]. Инсулиновая резистентность нарушает баланс между двумя регуляторными путями инсулинового сигналинга. Особенно это сказывается на ФИ-3К-каскаде и приводит к снижению активности eNO-синтазы и падению уровня NO и ухудшению расслабления сосудов, вызванного инсулином [53, 54, 56].

РАЗДЕЛ 7. ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА eNO-СИНТАЗЫ НА COVID-19 И МС

Следует подчеркнуть, что в ряде работ освещены современные взгляды на роль генетических факторов в развитии COVID-19 и МС и представлена роль гена eNO-синтазы в патогенезе этих патологий. В настоящее время накоплен солидный объём данных о связи полиморфизма гена eNO-синтазы с МС и ССЗ, и появились сведения о его влиянии на течение заболевания COVID-19 [61–64]. Учитывая, что при COVID-19 часто выявляется поражение сосудов и лёгких, в этом случае на первый план выходит eNO-синтаза и образованный ей NO, так как представляет собой важный механизм защиты эндотелия и для предотвращения лёгочной гипертензии [63]. Показано, что NO является важным ингибитором репликации ДНК и РНК-вирусов, входит в число факторов вирусной защиты [61–64]. Следует ещё отметить, что уровень NO уменьшается в организме с возрастом, что играет важную роль в поражении COVID-19 пожилых пациентов. Действительно, один из генов, обеспечивающих высокий генетический риск развития МС, это ген eNO-синтазы. В настоящее время известно более 100 полиморфных вариантов этой синтазы, и наиболее исследованными являются 4 полиморфизма: C774T – в 6-м экзоне этой синтазы; T-786C – в промоторе; вариативное число tandemных повторов – в 4-м интроне; и Glu298Asp – в 7-м экзоне [61]. Подробнее всего изучены такие варианты полиморфизма eNO-синтазы: 4b/a, Glu298Asp и -786TC. Наиболее изученный вариант аллельного полиморфизма eNO-синтазы – tandemные повторы в 4-м интроне (4b/a). Особенность аллеля 4b состоит в том, что он включает 5 повторов (по 27 пар оснований), а некоторые варианты имеют делецию одной из трёх первых пар оснований как 4a. Аллель 4b eNO-синтазы встречается значительно чаще, чем аллель 4a. В работе выявлен повышенный риск развития ИБС у пациентов гомозиготных по аллелю 4a 4-го интрона в сравнении с носителями аллеля 4b, в то же время в другом исследовании при анализе литературы не найдено связи полиморфизма eNO-синтазы с ИБС [61], следовательно, этот вопрос требует дальнейшего изучения.

В результате других исследований было показано, что у больных МС по сравнению со здоровыми выявлены достоверные отличия в отношении распределения генотипов C774T. У пациентов с МС реже встречались гомозиготы по аллелю С, а частота генотипа СТ у больных МС была выше. Таким образом аллель Т и генотип СТ полиморфизма C774T гена eNO-синтазы ассоциированы с повышенным риском развития МС в отличие от аллеля С и гомозиготного генотипа СС, сопряжённого со сниженным риском развития МС. Кроме того, у больных с генотипом СТ уровень белка eNO-синтазы и её активность в сыворотке крови были выше, чем у генотипа здоровых доноров. Наряду с вышеприведёнными сведениями в литературе часто встречаются сведения, свидетельствующие об ассоциативной связи некоторых факторов риска МС, именно таких его компонентов, как абдоминальное ожирение, артериальная гипертензия и дислипидемия. Предполагается, что патогенетический механизм обусловлен хроническим воспалением при МС, который вызывает жировая ткань [61]. Следует отметить, что две основные особенности МС – инсулиновая резистентность и висцеральное ожирение – способствуют снижению биодоступности NO. Эти данные свидетельствуют о том, что полиморфизм C774T гена eNO-синтазы участвует в патогенезе ЭД при МС. Имеется ряд работ [62, 63], в которых с МС ассоциируют полиморфизм гена eNO-синтазы в области ещё одного аллеля G894T. Обнаруженный полиморфизм гена eNO-синтазы в положении G894T выявляет генетическую чувствительность при развитии МС и эректильной дисфункции [61]. Полиморфизмы гена eNO-синтазы Glu298Asp – G894T и G786T>C – также были проанализированы. Полиморфизм Glu298Asp в 7-м экзоне одни учёные связывают с низким уровнем NO и уменьшением реактивности сосудов, а некоторые исследователи связывают со снижением ферментативной активности eNO-синтазы и снижением продукции NO. Установлено, что полиморфизм G894T гена eNO-синтазы является фактором риска развития коронарного атеросклероза и артериальной гипертензии, который был выше у гомозигот СС по сравнению с гомозиготами ТТ [62].

Учитывая критическую роль eNO-синтазы в автономной защите клеток от SARS-CoV-2, полиморфизмы eNO-синтазы могут быть напрямую связаны с тяжестью развития COVID-19. Некоторые из полиморфизмов eNO-синтазы, такие как промоторный однонуклеотидный полиморфизм (SNPs) G786T>C (rs2070744), полиморфизм Glu298Asp в 7-м экзоне (rs1799983) и переменное число tandemных повторов в 4-м интроне (4b/4a), считаются функциональными, потому что они влияют на экспрессию eNO-синтазы или на уровень синтеза NO [23]. Поскольку нарушение синтеза эндогенного NO в значительной степени связано с различными заболеваниями, во многих исследованиях оценивались клинические последствия полиморфизмов eNO-синтазы, как по отдельности, так и в сочетании [23, 64, 65]. Хотя была обнаружена связь отдельных полиморфизмов eNO-синтазы с различными заболеваниями, но результаты часто противоречивы [65, 66]. Эти расхождения могут быть связаны

с анализом отдельных генетических полиморфизмов, которые игнорируют взаимодействия между другими полиморфизмами в пределах этого фермента [67, 68]. С точки зрения анализа гаплотипов, гаплотип WT, который объединяет варианты дикого типа для всех трёх полиморфизмов (T-4b-Glu), является наиболее распространённым гаплотипом, обнаруженным во всех изученных популяциях и был наименее связан со всеми исследованными заболеваниями [67, 68]. На самом деле, это связано с защитным фенотипом. Тем не менее, существует заметное неравенство в распределении гаплотипов WT между различными этническими группами, причём частота гаплотипа WT у азиатов была намного выше, чем у всех других этнических групп. Эти результаты могут частично объяснить более низкую частоту сердечно-сосудистых заболеваний у азиатов [67, 68]. В то время как заболеваемость и смертность COVID-19 зависят от возраста, конкретных ранее существовавших состояний здоровья и давних дискриминационных социальных и исторических факторов, нельзя сбрасывать со счетов вклад основных биологических факторов во время пандемии, поскольку во многих странах наблюдаются различия в показателях здоровья в зависимости от этнической принадлежности. Недавнее исследование глобальных клинических характеристик и смертности от COVID-19 показало, что госпитальная смертность была значительно выше в Америке и Европе, чем в Азии [68, 69].

РАЗДЕЛ 8. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей статье показано, что нарушение функций eNO-синтазы и NO тесно связано с развитием ОРДС у пациентов с COVID-19 и особенно при наличии МС. Резкое снижение образования NO с участием eNO-синтазы вызывает нарушения в эпителии и эндотелии, что повышает риск развития тяжелых заболеваний в организме, особенно в паренхиме лёгких и сосудистом русле и приводит к развитию тяжёлых осложнений. Обнаружено, что при заболевании COVID-19, МС и СД2 наблюдаются сходные метаболические нарушения, которые поражают пожилых и старых пациентов, то есть это в большой степени возрастные заболевания. Кроме того, у больных МС, СД2 и гипертонией наблюдается ЭД, приводящая к повреждению поверхностного слоя эндотелия. Как при COVID-19, так и при МС, СД2 и ССЗ выявляется много факторов нарушения метаболизма. К ним можно отнести повышенное содержание глюкозы крови и гликированного гемоглобина, возрастание С-реактивного белка, избыток натрия и мочевой кислоты, фактора некроза опухоли альфа, интерлейкина-1 β , железа, гепаринидазы и гиалуронидазы [68]. Нарушения метаболизма NO вызывают ЭД в лёгочных кровеносных сосудах, где снижается экспрессия и активность eNO-синтазы, падает уровень образования NO, что приводит к нарушениям функции лёгких и коагулопатии [69].

Представленные данные убедительно свидетельствуют о том, что прогрессированию COVID-19 может препятствовать сильная система клеточной защиты эндотелия посредством индукции NO с участием eNO-синтазы.

Эти данные дают возможность предложить терапию повышения уровня эндотелиального NO в качестве средства для лечения пациентов средней и тяжёлой степени, особенно пожилых пациентов с низким уровнем NO в эндотелии, с помощью препаратов, которые регулируют биодоступность NO, таких как анионы нитрита, агонист оксида азота (миноксидил), стероидные гормоны (дегидроэпиандростерон и эстроген), ингибиторы редуктазы HMG-CoA (статины), ресвератрол, метформин и фолиевая кислота [70]. Однако необходимы дальнейшие исследования, чтобы укрепить мнение о том, что активность eNO-синтазы и уровень NO могут обеспечить защиту от COVID-19, и требуются клинические испытания при разработке стратегий лечения, повышающих уровень NO в эндотелии.

Пандемия COVID-19 привела к потребности в эффективных средствах, которые могут замедлить развитие болезни. В этой связи продолжается разработка как вакцин, так и целевых лекарств при изучении патофизиологии инфекции в поиске точек возможного вмешательства. Учитывая сильную иммунную реакцию и неконтролируемое воспаление, которые лежат в основе COVID-19 и МС, показано, что NO продемонстрировал обещающие результаты в модуляции воспаления при этих заболеваниях. Терапия NO, используемая на оптимальной стадии инфекции, может стать доступным и убедительным вариантом при лечении пациентов с COVID-19.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа выполнена в рамках государственного задания ИЭФБ РАН № 075-0152-22-00.

Выражение признательности

Авторы благодарят Маслова Андрея Сергеевича за помощь в оформлении рисунков.

Стратегия поиска и выбора

Данные для этого обзора были определены путём поиска в MEDLINE, PubMed, и ссылок на статьи с использованием поисковых терминов «оксид азота – NO», метаболический синдром (МС), ОРДС, и COVID-19. Были включены статьи, опубликованные на английском и русском языке в период с 2000 по 2021 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hayden MR. Endothelial activation and dysfunction in metabolic syndrome, type 2 diabetes and coronavirus disease 2019. *J Int Med Res.* 2020; 48(7): 0300060520939746. doi: 10.1177/0300060520939746
2. Hedenstierna G, Chen L, Hedenstierna M, Lieberman R, Fine DH. Nitric oxide dosed in short bursts at high concentrations may protect against Covid 19. *Nitric Oxide.* 2020; 103: 1-3. doi: 10.1016/j.niox.2020.06.005

3. Assumpção CR, Brunini TM, Pereira NR, Godoy-Matos AF, Siqueira MA, Mann GE, et al. Insulin resistance in obesity and metabolic syndrome: Is there a connection with platelet L-arginine transport? *Blood Cells Mol Dis*. 2011; 45(4): 338-342. doi: 10.1016/j.bcmd.2010.10.003
4. Huang PL. eNOS, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Trends Endocrinol Metab*. 2009; 20(6): 295-302. doi: 10.1016/j.tem.2009.03.005
5. Mendrick DL, Diehl AM, Topor LS, Dietert RR, Will Y, La Merrill MA, et al. Metabolic syndrome and associated diseases: from the bench to the clinic. *Toxicol Sci*. 2018; 162(1): 36-42. doi: 10.1093/toxsci/kfx233
6. Guimarães LMF, Rossini CVT, Lameu C. Implications of SARS-Cov-2 infection on eNOS and iNOS activity: Consequences for the respiratory and vascular systems. *Nitric Oxide*. 2021; 111-112: 64-71. doi: 10.1016/j.niox.2021.04.003
7. Hill MA, Mantzoros C, Sowers JR. Commentary: COVID-19 in patients with diabetes. *Metabolism*. 2020; 107: 154217. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154217
8. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant*. 2020; 39(5): 405-407. doi: 10.1016/j.healun.2020.03.012
9. Pieretti JC, Rubilar O, Weller RB, Tortella GR, Seabra AB. Nitric oxide (NO) and nanoparticles – Potential small tools for the war against COVID-19 and other human coronavirus infections. *Virus Res*. 2021; 291: 198202. doi: 10.1016/j.virusres.2020.198202
10. Zamanian RT, Pollack CV Jr, Gentile MA. Outpatient inhaled nitric oxide in a patient with vasoreactive IPAH and COVID-19 infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020; 202(1): 130-132. doi: 10.1164/rccm.202004-0937LE
11. Gambardella J, Khondkar W, Morelli MB, Wang X, Santulli G, et al. Arginine and endothelial function. *Biomedicines*. 2020; 8(8): 277. doi: 10.3390/biomedicines8080277
12. Durante W. Targeting arginine in COVID-19-induced immunopathology and vasculopathy. *Metabolites*. 2022; 12(3): 240. doi: 10.3390/metabo12030240
13. Adusumilli NC, Zhang D, Friedman JM, Friedman AJ. Harnessing nitric oxide for preventing, limiting and treating the severe pulmonary consequences of COVID-19. *Nitric Oxide*. 2020; 103: 4-8. doi: 10.1016/j.niox.2020.07.003
14. Fang W, Jiang J, Su L, Shu T, Liu H, Lai S, et al. The role of NO in COVID-19 and potential therapeutic strategies. *Free Radic Biol Med*. 2021; 163: 153-162. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.12.008
15. Notsu Y, Yano S, Shibata H, Nagai A, Nabika T. Plasma arginine/ADMA ratio as a sensitive risk marker for atherosclerosis: Shimane CoHRE study. *Atherosclerosis*. 2015; 239(1): 61-66. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.12.030
16. Pizzarelli F, Maas R, Dattolo P, Tripepi G, Michelassi S, D'Arrigo G, et al. Asymmetric dimethylarginine predicts survival in the elderly. *Age (Dordr)*. 2013; 35(6): 2465-2475. doi: 10.1007/s11357-013-9523-1
17. Stuehr DJ, Haque MM. Nitric oxide synthase enzymology in the 20 years after the Nobel Prize. *Br J Pharmacol*. 2019; 176(2): 177-188. doi: 10.1111/bph.14533
18. Steinberg D. The pathogenesis of atherosclerosis. An interpretive history of the cholesterol controversy, part IV: the 1984 coronary primary prevention trial ends it – almost. *J Lipid Res*. 2006; 47(1): 1-14. doi: 10.1194/jlr.R500014-JLR200
19. Kwaifa IK, Bahari H, Yong YK, Noor SM. Endothelial dysfunction in obesity-induced inflammation: Molecular mechanisms and clinical implications. *Biomolecules*. 2020; 10(2): 291. doi: 10.3390/biom10020291
20. Sardu C, Gambardella J, Morelli MB, Wang X, Marfella R, Santulli G. Hypertension, thrombosis, kidney failure, and diabetes: Is COVID-19 an endothelial disease? A comprehensive evaluation of clinical and basic evidence. *J Clin Med*. 2020; 9(5): 1417. doi: 10.3390/jcm9051417
21. Alem MM. Endothelial dysfunction in chronic heart failure: Assessment, findings, significance, and potential therapeutic targets. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(13): 3198. doi: 10.3390/ijms20133198
22. Shu X, Keller TC 4th, Begandt D, Butcher J, Biwer L, Keller AS, et al. Endothelial nitric oxide synthase in the microcirculation. *Cell Mol Life Sci*. 2015; 72(23): 4561-4575. doi: 10.1007/s00018-015-2021-0
23. Oliveira-Paula GH, Lacchini R, Tanus-Santos JE. Endothelial nitric oxide synthase: From biochemistry and gene structure to clinical implications of NOS3/ polymorphisms. *Gene*. 2016; 575 (2 Pt 3): 584-599. doi: 10.1016/j.gene.2015.09.061
24. Ogita H, Liao J. Endothelial function and oxidative stress. *Endothelium*. 2004; 11(2): 123-132. doi: 10.1080/10623320490482664
25. Sener A, Best LC, Yates AP, Kadiata MM, Olivares E, Louchami K, et al. Stimulus-secretion coupling of arginine-induced insulin release: Comparison between the cationic amino acid and its methyl ester. *Endocrine*. 2000; 13(3): 329-340. doi: 10.1385/ENDO:13:3:329
26. Santos A, Magro DO, Evangelista-Poderoso R, Saad MJA. Diabetes, obesity, and insulin resistance in COVID-19: Molecular interrelationship and therapeutic implications. *Diabetol Metab Syndr*. 2021; 13(1): 23. doi: 10.1186/s13098-021-00639-2
27. Little PJ, Askew CD, Xu S, Kamato D. Endothelial dysfunction and cardiovascular disease: History and analysis of the clinical utility of the relationship. *Biomedicines*. 2021; 9(6): 699. doi: 10.3390/biomedicines9060699
28. Maruhashi Y, Higashi Y. Pathophysiological association between diabetes mellitus and endothelial dysfunction. *Antioxidants (Basel)*. 2021; 10(8): 1306. doi: 10.3390/antiox10081306
29. Apicella M, Campopiano MC, Mantuano M, Mazoni L, Copelli A, Del Prato S. COVID-19 in people with diabetes: Understanding the reasons for worse outcomes. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020; 8(9): 782-792. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30238-2
30. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A, et al. High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. *Obesity (Silver Spring)*. 2020; 28(7): 1195-1199. doi: 10.1002/oby.22831
31. Wichmann D, Sperhake J-P, Lütgehetmann M, Steurer S, Edler C, Heinemann A, et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: A prospective cohort study. *Ann Intern Med*. 2020; 173(4): 268-277. doi: 10.7326/M20-2003
32. Zhao L. Obesity accompanying COVID-19: The role of epicardial fat. *Obesity (Silver Spring)*. 2020; 28(8): 1367. doi: 10.1002/oby.22867
33. Nagy E, Jermendy AL, Merkely B, Maurovich-Horvat P. Clinical importance of epicardial adipose tissue. *Arch Med Sci*. 2017; 13(4): 864-874. doi: 10.5114/aoms.2016.63259
34. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of non-alcoholic fatty liver dis-

ease – meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016; 64(1): 73-84. doi: 10.1002/hep.28431

35. Donato AJ, Machin DR, Lesniewski LA. Mechanisms of dysfunction in the aging vasculature and role in age-related disease. *Circ Res*. 2018; 123(7): 825-848. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.312563

36. Nanda A, Vura NVRK, Gravenstein S. COVID-19 in older adults. *Aging Clin Exp Res*. 2020; 32(7): 1199-1202. doi: 10.1007/s40520-020-01581-5

37. Cuschieri S, Grech S. COVID-19 and diabetes: The why, the what and the how. *J Diabetes Complicat*. 2020; 34(9): 107637. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2020.107637

38. Nishiga M, Wang DW, Han Y, Lewis DB, Wu JC. COVID-19 and cardiovascular disease: From basic mechanisms to clinical perspectives. *Nat Rev Cardiol*. 2020; 17(9): 543-558. doi: 10.1038/s41569-020-0413-9

39. Incalza MA, D'Oria R, Natalicchio A, Perrini S, Laviola L, Giorgino F. Oxidative stress and reactive oxygen species in endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases. *Vascul Pharmacol*. 2018; 100: 1-19. doi: 10.1016/j.vph.2017.05.005

40. Li H, Tian S, Chen T, Cui Z, Shi N, Zhong X, et al. Newly diagnosed diabetes is associated with a higher risk of mortality than known diabetes in hospitalized patients with COVID-19. *Diabetes Obes Metab*. 2020; 22(10): 1897-1906. doi: 10.1111/dom.14099

41. Hoshiyama M, Li B, Yao J, Harada T, Morioka T, Oite T. Effect of high glucose on nitric oxide production and endothelial nitric oxide synthase protein expression in human glomerular endothelial cells. *Nephron Exp Nephrol*. 2003; 95(2): e62-e68. doi: 10.1159/000073673

42. Guan SP, Seet RCS, Kennedy BK. Does eNOS derived nitric oxide protect the young from severe COVID-19 complications? *Ageing Res Rev*. 2020; 64: 101201. doi: 10.1016/j.arr.2020.101201

43. Cai H, Liu D, Garcia JGN. Cam kinase II-dependent pathophysiological signaling in endothelial cells. *Cardiovasc Res*. 2008; 77(1): 30-34. doi: 10.1093/cvr/cvm010

44. Carnicer R, Crabtree MJ, Sivakumaran V, Casadei B, Kass DA. Nitric oxide synthases in heart failure. *Antioxid Redox Signal*. 2013; 18(9): 1078-1099. doi: 10.1089/ars.2012.4824

45. McCabe TJ, Fulton D, Roman LJ, Sessa W. Enhanced electron flux and reduced calmodulin dissociation may explain 'calcium-independent' eNOS activation by phosphorylation. *J Biol Chem*. 2000; 275(9): 6123-6128. doi: 10.1074/jbc.275.9.6123

46. Hisamoto K, Ohmichi M, Kurachi H, Hayakawa J, Kauda Y, Nishio Y, et al. Estrogen induces the Akt-dependent activation of endothelial nitric-oxide synthase in vascular endothelial cells. *J Biol Chem*. 2001; 276(5): 3459-3467. doi: 10.1074/jbc.M005036200

47. Dragoni S, Caridi B, Karatsai E, Burgoyne T, Sarker MH, Turowski P. AMP-activated protein kinase is a key regulator of acute neurovascular permeability. *J Cell Sci*. 2021; 134(7): jcs253179. doi: 10.1242/jcs.253179

48. Scotland RS, Morales-Ruiz M, Chen Y, Yu J, Rudic RD, Fulton D, et al. Functional reconstitution of endothelial nitric oxide synthase reveals the importance of serine 1179 in endothelium-dependent vasomotion. *Circ Res*. 2002; 90(8): 904-910. doi: 10.1161/01.res.0000016506.04193.96

49. Кузнецова Л.А. Метаболический синдром: влияние адипокинов на L-аргинин – NO-синтаза – NO сигнальный

путь. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(2): 22-40. doi: 10.29413/ABS.2021-6.2.3

50. Tenopoulou M, Doulias PS. Endothelial nitric oxide synthase-derived nitric oxide in the regulation of metabolism. *F1000Res*. 2020; 9: F1000 Faculty Rev-1190. doi: 10.12688/f1000research.19998.1

51. Kim JA, Montagnani M, Koh KK, Ouon MJ. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: Molecular and pathophysiological mechanisms. *Circulation*. 2006; 113(15): 1888-1904. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.563213

52. Boo YC, Jo H. Flow-dependent regulation of endothelial nitric oxide synthase: Role of protein kinases. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2003; 285(3): C499-C508. doi: 10.1152/ajpcell.00122.2003

53. Semenkovich CF. Insulin resistance and atherosclerosis. *J Clin Invest*. 2006; 116(7): 1813-1822. doi: 10.1172/JCI29024

54. Saltiel AR, Kahn CR. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature*. 2001; 414(6865): 799-806. doi: 10.1038/414799a

55. Cusi K, Maezono K, Osman A, Pendergrass M, Patti ME, Pratipanawat T, et al. Insulin resistance differentially affects the PI3-kinase- and map kinase-mediated signaling in human muscle. *J Clin Invest*. 2000; 105(3): 311-320. doi: 10.1172/JCI7535

56. Berg AH, Scherer PE. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ Res*. 2005; 96(9): 939-949. doi: 10.1161/01.RES.0000163635.62927.34

57. Serné EH, Jongh RT, Eringa EC, Jserman RGI, Stehouwer CDA. Microvascular dysfunction: A potential pathophysiological role in the metabolic syndrome. *Hypertension*. 2007; 50(1): 204-211. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.089680

58. Garcia V, Sessa WC. Endothelial NOS: Perspective and recent developments. *Br J Pharm*. 2019; 176(2): 189-196. doi: 10.1111/bph.14522

59. Gopallawa I, Lee RJ. Targeting the phosphoinositide-3-kinase B in airway innate immunity. *World J Biol Chem*. 2020; 11(2): 30-51. doi: 10.4331/wjbc.v11.i2.30

60. Fulton DJ. Transcriptional and posttranslational regulation of eNOS in the endothelium. *Adv Pharmacol*. 2016; 77: 29-64. doi: 10.1016/bs.apha.2016.04.001

61. Фаттахов Н.С., Василенко М.А., Скуратовская Д.А., Куликов Д.И., Кириенкова Е.В., Затолокин П.А. и др. Патогенетическое значение однонуклеотидного полиморфизма C774T гена эндотелиальной NO-синтазы в развитии метаболического синдрома. *Биомедицинская химия*. 2016; 62(4): 447-452. doi: 10.18097/PBMC20166204447

62. Lee YC, Huang SP, Liu CC, Yang YH, Yen HC, Li WM, et al. The association of eNOS G894T polymorphism with metabolic syndrome and erectile dysfunction. *J Sex Med*. 2012; 9(3): 837-843. doi: 10.1111/j.1743-6109.2011.02588.x

63. Pehlivan S, Köse M, Mese S, Serin J, Senkal N, Oyacı Y, et al. Investigation of MBL2 and NOS3 functional gene variants in suspected COVID-19 PCR (–) patients. *Pathog Glob Health*. 2022; 116(3): 178-184. doi: 10.1080/20477724.2021.1984726

64. Cooke GE, Doshi A, Binkley PF. Endothelial nitric oxide synthase gene: Prospects for treatment of heart disease. *Pharmacogenomics*. 2007; 8(12): 1723-1734. doi: 10.2217/14622416.8.12.1723

65. Pereira TV, Rudnicki M, Cheung BM, Baum L, Yamada Y, Oliveira PS, et al. Three endothelial nitric oxide (NOS3) gene polymorphisms in hypertensive and normotensive individuals: Meta-analysis of 53 studies reveals evidence of publica-

tion bias. *J Hypertens*. 2007; 25(9): 1763-1774. doi: 10.1097/HJH.0b013e3281de740d

66. Tanus-Santos JE, Casella-Filho A. Endothelial nitric oxide synthase polymorphisms and susceptibility to hypertension: Genotype versus haplotype analysis. *Hypertension*. 2007; 49(1): E1; author reply E2. doi: 10.1161/01.HYP0000251106.80955.38

67. Thomas BN, Thakur TJ, Yi L, Guindo A, Diallo DA, Ott J. Extensive ethnogenomic diversity of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) polymorphisms. *Gene Regul Syst Bio*. 2013; 7: 1-10. doi: 10.4137/GRSB.S10857

68. Kumar R, Nejatizadeh A, Arif E, Akhtar S, Gupta M, Tyagi S, et al. Multi-locus interactions of vascular homeostasis genes in essential hypertension: a gender-based study. *Clin Chim Acta*. 2009; 405(1-2): 87-93. doi: 10.1016/J.cca.2009.04.010

69. Goel S, Jain T, Hooda A, Malhotra R, Johal G, Masoomi R, et al. Clinical characteristics and in-hospital mortality for COVID-19 across the globe. *Cardiol Ther*. 2020; 9(2): 553-559. doi: 10.1007/S40119-020-00189-0

70. Wiltshire E, Peña AS, MacKenzie K, Shaw G, Couper J. High dose folic acid is a potential treatment for pulmonary hypertension, including when associated with COVID-19 pneumonia. *Med Hypotheses*. 2020; 143: 110142. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110142

REFERENCES

1. Hayden MR. Endothelial activation and dysfunction in metabolic syndrome, type 2 diabetes and coronavirus disease 2019. *J Int Med Res*. 2020; 48(7): 0300060520939746. doi: 10.1177/0300060520939746

2. Hedenstierna G, Chen L, Hedenstierna M, Lieberman R, Fine DH. Nitric oxide dosed in short bursts at high concentrations may protect against Covid 19. *Nitric Oxide*. 2020; 103: 1-3. doi: 10.1016/j.niox.2020.06.005

3. Assumpção CR, Brunini TM, Pereira NR, Godoy-Matos AF, Siqueira MA, Mann GE, et al. Insulin resistance in obesity and metabolic syndrome: Is there a connection with platelet l-arginine transport? *Blood Cells Mol Dis*. 2011; 45(4): 338-342. doi: 10.1016/j.bcmd.2010.10.003

4. Huang PL. eNOS, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Trends Endocrinol Metab*. 2009; 20(6): 295-302. doi: 10.1016/j.tem.2009.03.005

5. Mendrick DL, Diehl AM, Topor LS, Dietert RR, Will Y, La Merrill MA, et al. Metabolic syndrome and associated diseases: from the bench to the clinic. *Toxicol Sci*. 2018; 162(1): 36-42. doi: 10.1093/toxsci/kfx233

6. Guimarães LMF, Rossini CVT, Lameu C. Implications of SARS-Cov-2 infection on eNOS and iNOS activity: Consequences for the respiratory and vascular systems. *Nitric Oxide*. 2021; 111-112: 64-71. doi: 10.1016/j.niox.2021.04.003

7. Hill MA, Mantzoros C, Sowers JR. Commentary: COVID-19 in patients with diabetes. *Metabolism*. 2020; 107: 154217. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154217

8. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant*. 2020; 39(5): 405-407. doi: 10.1016/j.healun.2020.03.012

9. Pieretti JC, Rubilar O, Weller RB, Tortella GR, Seabra AB. Nitric oxide (NO) and nanoparticles – Potential small tools for the war

against COVID-19 and other human coronavirus infections. *Virus Res*. 2021; 291: 198202. doi: 10.1016/j.virusres.2020.198202

10. Zamanian RT, Pollack CV Jr, Gentile MA. Outpatient inhaled nitric oxide in a patient with vasoreactive IPAH and COVID-19 infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020; 202(1): 130-132. doi: 10.1164/rccm.202004-0937LE

11. Gambardella J, Khondkar W, Morelli MB, Wang X, Santulli G, et al. Arginine and endothelial function. *Biomedicines*. 2020; 8(8): 277. doi: 10.3390/biomedicines8080277

12. Durante W. Targeting arginine in COVID-19-induced immunopathology and vasculopathy. *Metabolites*. 2022; 12(3): 240. doi: 10.3390/metabo12030240

13. Adusumilli NC, Zhang D, Friedman JM, Friedman AJ. Harnessing nitric oxide for preventing, limiting and treating the severe pulmonary consequences of COVID-19. *Nitric Oxide*. 2020; 103: 4-8. doi: 10.1016/j.niox.2020.07.003

14. Fang W, Jiang J, Su L, Shu T, Liu H, Lai S, et al. The role of NO in COVID-19 and potential therapeutic strategies. *Free Radic Biol Med*. 2021; 163: 153-162. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.12.008

15. Notsu Y, Yano S, Shibata H, Nagai A, Nabika T. Plasma arginine/ADMA ratio as a sensitive risk marker for atherosclerosis: Shimane CoHRE study. *Atherosclerosis*. 2015; 239(1): 61-66. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.12.030

16. Pizzarelli F, Maas R, Dattolo P, Tripepi G, Michelassi S, D'Arrigo G, et al. Asymmetric dimethylarginine predicts survival in the elderly. *Age (Dordr)*. 2013; 35(6): 2465-2475. doi: 10.1007/s11357-013-9523-1

17. Stuehr DJ, Haque MM. Nitric oxide synthase enzymology in the 20 years after the Nobel Prize. *Br J Pharmacol*. 2019; 176(2): 177-188. doi: 10.1111/bph.14533

18. Steinberg D. The pathogenesis of atherosclerosis. An interpretive history of the cholesterol controversy, part IV: the 1984 coronary primary prevention trial ends it – almost. *J Lipid Res*. 2006; 47(1): 1-14. doi: 10.1194/jlr.R500014-JLR200

19. Kwaifa IK, Bahari H, Yong YK, Noor SM. Endothelial dysfunction in obesity-induced inflammation: Molecular mechanisms and clinical implications. *Biomolecules*. 2020; 10(2): 291. doi: 10.3390/biom10020291

20. Sardu C, Gambardella J, Morelli MB, Wang X, Marfella R, Santulli G. Hypertension, thrombosis, kidney failure, and diabetes: Is COVID-19 an endothelial disease? A comprehensive evaluation of clinical and basic evidence. *J Clin Med*. 2020; 9(5): 1417. doi: 10.3390/jcm9051417

21. Alem MM. Endothelial dysfunction in chronic heart failure: Assessment, findings, significance, and potential therapeutic targets. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(13): 3198. doi: 10.3390/ijms20133198

22. Shu X, Keller TC 4th, Begandt D, Butcher J, Biwer L, Keller AS, et al. Endothelial nitric oxide synthase in the microcirculation. *Cell Mol Life Sci*. 2015; 72(23): 4561-4575. doi: 10.1007/s00018-015-2021-0

23. Oliveira-Paula GH, Lacchini R, Tanus-Santos JE. Endothelial nitric oxide synthase: From biochemistry and gene structure to clinical implications of NOS3/ polymorphisms. *Gene*. 2016; 575 (2 Pt 3): 584-599. doi: 10.1016/j.gene.2015.09.061

24. Ogita H, Liao J. Endothelial function and oxidative stress. *Endothelium*. 2004; 11(2): 123-132. doi: 10.1080/10623320490482664

25. Sener A, Best LC, Yates AP, Kadiata MM, Olivares E, Louchami K, et al. Stimulus-secretion coupling of arginine-induced insulin

release: Comparison between the cationic amino acid and its methyl ester. *Endocrine*. 2000; 13(3): 329-340. doi: 10.1385/ENDO:13:3:329

26. Santos A, Magro DO, Evangelista-Poderoso R, Saad MJA. Diabetes, obesity, and insulin resistance in COVID-19: Molecular interrelationship and therapeutic implications. *Diabetol Metab Syndr*. 2021; 13(1): 23. doi: 10.1186/s13098-021-00639-2

27. Little PJ, Askew CD, Xu S, Kamato D. Endothelial dysfunction and cardiovascular disease: History and analysis of the clinical utility of the relationship. *Biomedicines*. 2021; 9(6): 699. doi: 10.3390/biomedicines9060699

28. Maruhashi Y, Higashi Y. Pathophysiological association between diabetes mellitus and endothelial dysfunction. *Antioxidants (Basel)*. 2021; 10(8): 1306. doi: 10.3390/antiox10081306

29. Apicella M, Campopiano MC, Mantuano M, Mazoni L, Copelli A, Del Prato S. COVID-19 in people with diabetes: Understanding the reasons for worse outcomes. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020; 8(9): 782-792. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30238-2

30. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A, et al. High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. *Obesity (Silver Spring)*. 2020; 28(7): 1195-1199. doi: 10.1002/oby.22831

31. Wichmann D, Sperhake J-P, Lütgehetmann M, Steurer S, Edler C, Heinemann A, et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: A prospective cohort study. *Ann Intern Med*. 2020; 173(4): 268-277. doi: 10.7326/M20-2003

32. Zhao L. Obesity accompanying COVID-19: The role of epicardial fat. *Obesity (Silver Spring)*. 2020; 28(8): 1367. doi: 10.1002/oby.22867

33. Nagy E, Jermendy AL, Merkely B, Maurovich-Horvat P. Clinical importance of epicardial adipose tissue. *Arch Med Sci*. 2017; 13(4): 864-874. doi: 10.5114/aoms.2016.63259

34. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease – meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016; 64(1): 73-84. doi: 10.1002/hep.28431

35. Donato AJ, Machin DR, Lesniewski LA. Mechanisms of dysfunction in the aging vasculature and role in age-related disease. *Circ Res*. 2018; 123(7): 825-848. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.312563

36. Nanda A, Vura NVRK, Gravenstein S. COVID-19 in older adults. *Aging Clin Exp Res*. 2020; 32(7): 1199-1202. doi: 10.1007/s40520-020-01581-5

37. Cuschieri S, Grech S. COVID-19 and diabetes: The why, the what and the how. *J Diabetes Complicat*. 2020; 34(9): 107637. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2020.107637

38. Nishiga M, Wang DW, Han Y, Lewis DB, Wu JC. COVID-19 and cardiovascular disease: From basic mechanisms to clinical perspectives. *Nat Rev Cardiol*. 2020; 17(9): 543-558. doi: 10.1038/s41569-020-0413-9

39. Incalza MA, D'Oria R, Natalicchio A, Perrini S, Laviola L, Giorgino F. Oxidative stress and reactive oxygen species in endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases. *Vascul Pharmacol*. 2018; 100: 1-19. doi: 10.1016/j.vph.2017.05.005

40. Li H, Tian S, Chen T, Cui Z, Shi N, Zhong X, et al. Newly diagnosed diabetes is associated with a higher risk of mortality than known diabetes in hospitalized patients with COVID-19. *Diabetes Obes Metab*. 2020; 22(10): 1897-1906. doi: 10.1111/dom.14099

41. Hoshiyama M, Li B, Yao J, Harada T, Morioka T, Oite T. Effect of high glucose on nitric oxide production and endothelial nitric oxide synthase protein expression in human glomerular endothelial cells. *Nephron Exp Nephrol*. 2003; 95(2): e62-e68. doi: 10.1159/000073673

42. Guan SP, Seet RCS, Kennedy BK. Does eNOS derived nitric oxide protect the young from severe COVID-19 complications? *Ageing Res Rev*. 2020; 64: 101201. doi: 10.1016/j.arr.2020.101201

43. Cai H, Liu D, Garcia JGN. Cam kinase II-dependent pathophysiological signaling in endothelial cells. *Cardiovasc Res*. 2008; 77(1): 30-34. doi: 10.1093/cvr/cvm010

44. Carnicer R, Crabtree MJ, Sivakumaran V, Casadei B, Kass DA. Nitric oxide synthases in heart failure. *Antioxid Redox Signal*. 2013; 18(9): 1078-1099. doi: 10.1089/ars.2012.4824

45. McCabe TJ, Fulton D, Roman LJ, Sessa W. Enhanced electron flux and reduced calmodulin dissociation may explain 'calcium-independent' eNOS activation by phosphorylation. *J Biol Chem*. 2000; 275(9): 6123-6128. doi: 10.1074/jbc.275.9.6123

46. Hisamoto K, Ohmichi M, Kurachi H, Hayakawa J, Kauda Y, Nishio Y, et al. Estrogen induces the Akt-dependent activation of endothelial nitric-oxide synthase in vascular endothelial cells. *J Biol Chem*. 2001; 276(5): 3459-3467. doi: 10.1074/jbc.M005036200

47. Dragoni S, Caridi B, Karatsai E, Burgoyne T, Sarker MH, Turowski P. AMP-activated protein kinase is a key regulator of acute neurovascular permeability. *J Cell Sci*. 2021; 134(7): jcs253179. doi: 10.1242/jcs.253179

48. Scotland RS, Morales-Ruiz M, Chen Y, Yu J, Rudic RD, Fulton D, et al. Functional reconstitution of endothelial nitric oxide synthase reveals the importance of serine 1179 in endothelium-dependent vasomotion. *Circ Res*. 2002; 90(8): 904-910. doi: 10.1161/01.res.0000016506.04193.96

49. Kuznetsova LA. Metabolic syndrome: the influence of adipokines on the L-arginine – NO-synthase – nitric oxide signaling pathway. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(2): 22-40. (In Russ.). doi: 10.29413/ABS.2021.-6.2.3

50. Tenopoulou M, Doulias PS. Endothelial nitric oxide synthase-derived nitric oxide in the regulation of metabolism. *F1000Res*. 2020; 9: F1000 Faculty Rev-1190. doi: 10.12688/f1000research.19998.1

51. Kim JA, Montagnani M, Koh KK, Ouon MJ. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: Molecular and pathophysiological mechanisms. *Circulation*. 2006; 113(15): 1888-1904. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.563213

52. Boo YC, Jo H. Flow-dependent regulation of endothelial nitric oxide synthase: Role of protein kinases. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2003; 285(3): C499-C508. doi: 10.1152/ajpcell.00122.2003

53. Semenkovich CF. Insulin resistance and atherosclerosis. *J Clin Invest*. 2006; 116(7): 1813-1822. doi: 10.1172/JCI29024

54. Saltiel AR, Kahn CR. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature*. 2001; 414(6865): 799-806. doi: 10.1038/414799a

55. Cusi K, Maezono K, Osman A, Pendergrass M, Patti ME, Pratipanawat T, et al. Insulin resistance differentially affects the PI3-kinase- and map kinase-mediated signaling in human muscle. *J Clin Invest*. 2000; 105(3): 311-320. doi: 10.1172/JCI7535

56. Berg AH, Scherer PE. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ Res*. 2005; 96(9): 939-949. doi: 10.1161/01.RES.0000163635.62927.34

57. Serné EH, Jongh RT, Eringa EC, Jserman RGI, Stehouwer CDA. Microvascular dysfunction: A potential pathophysiological role in the metabolic syndrome. *Hypertension*. 2007; 50(1): 204-211. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.089680
58. Garcia V, Sessa WC. Endothelial NOS: Perspective and recent developments. *Br J Pharm*. 2019. 176(2): 189-196. doi: 10.1111/bph.14522
59. Gopallawa I, Lee RJ. Targeting the phosphoinositide-3-kinase B in airway innate immunity. *World J Biol Chem*. 2020; 11(2): 30-51. doi: 10.4331/wjbc.v11.i2.30
60. Fulton DJ. Transcriptional and posttranslational regulation of eNOS in the endothelium. *Adv Pharmacol*. 2016; 77: 29-64. doi: 10.1016/bs.apha.2016.04.001
61. Fattakhov NS, Vasilenko MA, Skuratovskaia DA, Kulikov DI, Kirienkova EV, Zatulokin PA, et al. Pathogenetic significance of C774T single nucleotide polymorphism of endothelial NO synthase gene in the development of metabolic syndrome. *Biomeditsinskaya khimiya*. 2016; 62(4): 447-452. (In Russ.). doi: 10.18097/PBMC20166204447
62. Lee YC, Huang SP, Liu CC, Yang YH, Yen HC, Li WM, et al. The association of eNOS G894T polymorphism with metabolic syndrome and erectile dysfunction. *J Sex Med*. 2012; 9(3): 837-843. doi: 10.1111/j.1743-6109.2011.02588.x
63. Pehlivan S, Köse M, Mese S, Serin J, Senkal N, Oyacı Y, et al. Investigation of *MBL2* and *NOS3* functional gene variants in suspected COVID-19 PCR (–) patients. *Pathog Glob Health*. 2022; 116(3): 178-184. doi: 10.1080/20477724.2021.1984726
64. Cooke GE, Doshi A, Binkley PF. Endothelial nitric oxide synthase gene: Prospects for treatment of heart disease. *Pharmacogenomics*. 2007; 8(12): 1723-1734. doi: 10.2217/14622416.8.12.1723.
65. Pereira TV, Rudnicki M, Cheung BM, Baum L, Yamada Y, Oliveira PS, et al. Three endothelial nitric oxide (NOS3) gene polymorphisms in hypertensive and normotensive individuals: Meta-analysis of 53 studies reveals evidence of publication bias. *J Hypertens*. 2007; 25(9): 1763-1774. doi: 10.1097/HJH.0b013e3281de740d
66. Tanus-Santos JE, Casella-Filho A. Endothelial nitric oxide synthase polymorphisms and susceptibility to hypertension: Genotype versus haplotype analysis. *Hypertension*. 2007; 49(1): E1; author reply E2. doi: 10.1161/01.HYP0000251106.80955.38
67. Thomas BN, Thakur TJ, Yi L, Guindo A, Diallo DA, Ott J. Extensive ethnogenomic diversity of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) polymorphisms. *Gene Regul Syst Bio*. 2013; 7: 1-10. doi: 10.4137/GRSB.S10857
68. Kumar R, Nejatizadeh A, Arif E, Akhtar S, Gupta M, Tyagi S, et al. Multi-locus interactions of vascular homeostasis genes in essential hypertension: a gender-based study. *Clin Chim Acta*. 2009; 405(1-2): 87-93. doi: 10.1016/J.cca.2009.04.010
69. Goel S, Jain T, Hooda A, Malhotra R, Johal G, Masoomi R, et al. Clinical characteristics and in-hospital mortality for COVID-19 across the globe. *Cardiol Ther*. 2020; 9(2): 553-559. doi: 10.1007/S40119-020-00189-0
70. Wiltshire E, Peña AS, MacKenzie K, Shaw G, Couper J. High dose folic acid is a potential treatment for pulmonary hypertension, including when associated with COVID-19 pneumonia. *Med Hypotheses*. 2020; 143: 110142. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110142

Сведения об авторах

Кузнецова Людмила Александровна – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной эндокринологии и нейрохимии, ФГБУН Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, e-mail: praskovia1231@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9215-6018>

Басова Наталья Евгеньевна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной эндокринологии и нейрохимии, ФГБУН Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, e-mail: basovnat@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7316-2882>

Information about the authors

Lyudmila A. Kuznetsova – Dr. Sc. (Biol.), Leading Research Officer at the Laboratory of Molecular Endocrinology and Neurochemistry, Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, Russian Academy of Sciences, e-mail: praskovia1231@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9215-6018>

Nataliia E. Basova – Cand. Sc. (Biol.), Senior Research Officer at the Laboratory of Molecular Endocrinology and Neurochemistry, Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, Russian Academy of Sciences, e-mail: basovnat@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7316-2882>

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ INFECTIOUS DISEASES

КОГНИТИВНЫЕ И ЭМОЦИОНАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С COVID-19 (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Поляков В.М.,
Черевикова И.А.,
Мясищев Н.А.,
Рычкова Л.В.,
Косовцева А.С.,
Вотинцева А.С.,
Прохорова Ж.В.,
Колесников С.И.

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 настоящее время выделяют два основных направления изучения влияния новой коронавирусной инфекции на психические процессы: первое – в связи с режимом самоизоляции и ограничений в условиях пандемии; второе – с воздействием самого патологического процесса и постковидного синдрома на центральную нервную систему (ЦНС). Результаты исследований указывают на взаимосвязь данной инфекции с локальными поражениями головного мозга и соответствующими нарушениями работы психических процессов.

Целью данной статьи явилась систематизация и анализ результатов исследований, посвящённых основным путям проникновения вируса SARS-CoV-2 в ЦНС, когнитивным и эмоциональным нарушениям у лиц, переболевших COVID-19, и обсуждению направлений психологической реабилитации данной группы пациентов.

Материалы и методы. Информационный поиск проводился с использованием интернет-ресурсов (PubMed, Web of Science, Scopus, bmj.com, eLibrary.ru, frontiersin.org, sciencedirect.com, ncbi.nlm.nih.gov), анализировались литературные источники за период с мая 2020 г. по ноябрь 2021 г. по следующим ключевым словам: COVID-19, SARS-CoV-2, когнитивные функции (cognitive functions, cognitions), когнитивные нарушения (cognitive impairments), эмоциональные нарушения (emotional dysfunction), аффективные нарушения (affective dysfunction).

Результаты. Согласно анализу литературы, большинство исследователей выделяют нейрогенный путь проникновения SARS-CoV-2 в ЦНС, а также проникновение через кровоток или посредством церебрального лимфодренажа, являющиеся возможной причиной возникновения психических нарушений неврологической природы. Коррекция данных нарушений предполагает создание комплексной системы реабилитации с включением психотерапевтических методов.

Заключение. Несмотря на отсутствие единой картины, описывающей специфику когнитивной и аффективной симптоматики при COVID-19, в самых общих чертах существует определённый консенсус. Так, довольно часто постковидную когнитивную симптоматику характеризуют нарушениями памяти и внимания, а постковидную аффективную – повышенным уровнем тревожности, депрессии и утомляемости. Вопросы диагностики и коррекции нарушений при постковидном синдроме и допустимость существования данного диагноза по-прежнему актуальны.

Ключевые слова: COVID-19, постковидный синдром, SARS-CoV-2, когнитивные нарушения, эмоциональные нарушения, головной мозг, реабилитация

Для цитирования: Поляков В.М., Черевикова И.А., Мясищев Н.А., Рычкова Л.В., Косовцева А.С., Вотинцева А.С., Прохорова Ж.В., Колесников С.И. Когнитивные и эмоциональные нарушения, ассоциированные с COVID-19 (обзор литературы). *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(6): 71-81. doi: 10.29413/ABS.2022-7.6.7

Статья получена: 01.12.2022

Статья принята: 19.12.2022

Статья опубликована: 29.12.2022

COGNITIVE AND EMOTIONAL IMPAIRMENTS ASSOCIATED WITH COVID-19 (LITERATURE REVIEW)

Polyakov V.M.,
Cherevikova I.A.,
Myasishchev N.A.,
Rychkova L.V.,
Kosovtseva A.S.,
Votinaeva A.S.,
Prokhorova Zh.V.,
Kolesnikov S.I.

Scientific Centre for Family Health
and Human Reproduction Problems
(Timiryazeva str. 16, Irkutsk 664003,
Russian Federation)

Corresponding author:
Irina A. Cherevikova,
e-mail: gothic.craze@mail.ru

ABSTRACT

Background. Currently, there are two main areas of study of the impact of a new coronavirus infection on mental processes: the first is in connection with the regime of self-isolation and restrictions in a pandemic; the second – with the impact of the pathological process itself and the post-covid syndrome on the central nervous system. The results of the studies indicate the relationship of this infection with local lesions of the brain and the corresponding disturbances in the functioning of mental processes.

The aim of the research. To systematize and analyze the results of studies on the main routes of penetration of the SARS-CoV-2 virus into the central nervous system, cognitive and emotional disorders in people who have recovered from COVID-19, and to discuss the areas of psychological rehabilitation for this group of patients.

Materials and methods. Information search was carried out using Internet resources (PubMed, Web of Science, Scopus, bmj.com, eLibrary.ru, frontiersin.org, sciencedirect.com, ncbi.nlm.nih.gov), literature sources were analyzed for the period from May of 2020 to November of 2021 for the following keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, cognitive functions, cognitions, cognitive impairments, emotional dysfunction, affective dysfunction.

Results. According to the analysis of the literature, most researchers identify the neurogenic pathway of SARS-CoV-2 penetration into the CNS, as well as penetration through the bloodstream or through cerebral lymphatic drainage, which are a possible cause of mental disorders of a neurological nature. Correction of these violations involves the creation of a comprehensive system of rehabilitation with the inclusion of psychotherapeutic methods.

Conclusions. Despite the lack of a single picture describing the specifics of cognitive and affective symptoms in COVID-19, in the most general terms, there is a certain consensus. So, quite often, post-COVID cognitive symptoms are characterized by impaired memory and attention, and post-COVID affective symptoms are characterized by increased levels of anxiety, depression, and fatigue. The issues of diagnosis and correction of disorders in post-COVID syndrome and the admissibility of the existence of this diagnosis are still relevant.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, cognitive impairments, affective dysfunction, brain, rehabilitation

Received: 01.12.2022
Accepted: 19.12.2022
Published: 29.12.2022

For citation: Polyakov V.M., Cherevikova I.A., Myasishchev N.A., Rychkova L.V., Kosovtseva A.S., Votinaeva A.S., Prokhorova Zh.V., Kolesnikov S.I. Cognitive and emotional impairments associated with COVID-19 (literature review). *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(6): 71-81. doi: 10.29413/ABS.2022-7.6.7

В настоящее время активно изучаются особенно-сти влияния вируса SARS-CoV-2 на организм человека, в том числе его прямое или опосредованное влияние на работу центральной нервной системы (ЦНС) и головного мозга. В ряде исследований указывается, что по аналогии с другими видами семейства корона-вирусов (HCoV-229E, HCoV-OC43 и SARS-CoV-1), вируса SARS-CoV-2 может иметь нейроинвазивный потенциал [1–4]. С точки зрения авторов, возможные нейроинва-зивные пути распространения вируса SARS-CoV-2 могут включать транссинаптический перенос через инфици-рованные нейроны, проникновение в ЦНС через обо-нятельный нерв, инфицирование эндотелия сосудов или проникновения в ЦНС вместе с лейкоцитами через гематоэнцефалический барьер [2]. В связи с этим в пре-валирующем большинстве исследований, посвящённых исследованию COVID-19 у людей различных возрастных групп, фиксируются когнитивные и аффективные нару-шения, ассоциированные с вирусом SARS-CoV-2. Одна-ко до сих пор отсутствует систематическое представле-ние, описывающее изменения психических процессов, свойств и состояний, характерные для новой коронави-русной инфекции.

Таким образом, целью данной статьи явилась систе-матизация и анализ результатов исследований, посвя-щённых основным путям проникновения вируса SARS-CoV-2 в ЦНС, когнитивным и эмоциональным наруше-ниям у лиц, переболевших COVID-19, и обсуждению на-правлений психологической реабилитации данной груп-пы пациентов.

ПУТИ ПРОНИКНОВЕНИЯ ВИРУСА SARS-COV-2 В ЦНС

Описанные в доступной литературе пути про-никновения SARS-CoV-2 достаточно разнообразны. Так, A.P. Bouças и соавт. отмечают, что проникновение вируса SARS-CoV-2 в клетки происходит через рецептор ангиотензинпревращающий фермент 2-го типа (АПФ2) [5]. Схожее мнение отражено в работе И.И. Шепелева и соавт., которые считают, что SARS-CoV-2 напрямую инфицирует нервную систему, проникая из кровото-ка через повреждение гематоэнцефалического барье-ра (ГЭБ), подкрепляя это предположение тем, что на эн-дотелиальных клетках кровеносных сосудов в больших количествах экспрессируются рецепторы АПФ2, являю-щегося мишенью вируса SARS-CoV-2 [3]. Данная гипоте-за подтверждается в исследовании с применением ме-тода электронной микроскопии, устанавливающей на-личие вирусных частиц непосредственно в эндотели-альных и нервных клетках. Такой механизм заражения нервной ткани ранее уже был показан для коронавиру-сов SARS-CoV-1, OC43-CoV.

Другой предполагаемый механизм проникновения вируса в ткань мозга – диссеминация SARS-CoV-2 через решетчатую кость и обонятельные луковицы. Так, в рабо-те F. Panariello и соавт. описываются механизмы проник-новения и распространения вируса SARS-CoV-2 в ЦНС

через биологические жидкости (ликвор, лимфа, кровь) и нейрогенный путь [6]. Нейрогенный путь, согласно по-зиции исследователей, происходит в виде проникно-вения частиц SARS-CoV-2 на слизистую оболочку глаз и носа, после чего посредством механизма аксонально-го ретроградного транспорта через нервные окончания глаз, носовой полости, ротоглотки и дыхательных путей частицы вируса достигают структур обонятельного, зри-тельного, тройничного и блуждающего нервов или ядра одиночного пути. Непосредственный же путь гематоген-ного проникновения SARS-CoV-2 через повреждённый цитокиновым штормом ГЭБ в головной мозг реализу-ется несколькими способами: через эндотелий лимфа-тических капилляров слизистой носа, эпителий дыха-тельной системы и желудочно-кишечный тракт. Лимфо-генное проникновение частиц вируса в головной мозг, по мнению авторов, происходит вследствие действия механизма церебрального лимфодренажа [6].

В статье В.В. Белопасова и соавт. в качестве основ-ных механизмов поражения ЦНС частицами вируса SARS-CoV-2 рассматриваются: прямое избирательное воздей-ствие вируса на краниальные нервы и ткань мозга, акти-вация вирусом нейромедиаторов воспаления, переме-щение вируса в эндотелий церебральных сосудов, вне-дрение в структуры мозга [7]. Позднее, N. Amruta и соавт. в качестве основных путей проникновения частиц ви-руса SARS-CoV-2 в мозг также продолжили рассматри-вать венозные и артериальные эндотелиальные клетки, участвующие в кровоснабжении мозга [8]. Кроме того, F. Panariello и соавт. отмечают, что белок АПФ2 челове-ка является рецептором и точкой входа в клетку частиц SARS-CoV-2 [6]. Так вирус распространяется через АПФ2, экспрессированный на эндотелии. Авторы рассматрива-ют наблюдающиеся при COVID-19 снижение concentra-ции АПФ2 и последующее повышение гептапептидного фрагмента ангиотензина 2-го типа (Ang- (1-7)), в качестве одного из главных факторов патогенеза в ЦНС, приводя-щего к возникновению нейродегенерации и когнитив-ным нарушениям. Как известно, пептид Ang- (1-7), при-сутствующий преимущественно в центральных областях мозга (ствол головного мозга, гипоталамус), играет опре-делённую роль в модулирующем действии механизмов сердечного барорефлекса и повышении чувстви-тельности кардиоваскулярной системы. Вместе с тем, исследо-вание K.M. Elased и соавт. указывает на то, что роль оси «АПФ – Ang- (1-7) – Mas-рецептор» в ЦНС распростра-няется не только на контроль сердечно-сосудистой функ-ции, но также и на блокировку избыточной активации оси «АПФ – Ang II – AT1R» (Ang II – ангиопозитин 2-го типа, AT1R – рецептор ангиотензина 1-го типа), участвующей во многих других процессах, в частности, регуляции син-теза и высвобождения таких нейромедиаторов, как но-радреналин, дофамин и гамма-аминомасляная кисло-та (ГАМК) [6]. Следовательно, повышение концентрации Ang- (1-7) при COVID-19 может в определённой степени сказаться на снижении интенсивности эмоциональных стрессовых реакций и общем уровне тревоги. В иссле-довании Н.В. Семёновой с соавт. показано, что у женщин раннего репродуктивного возраста (18–35 лет) со сред-

нетяжёлым течением COVID-19 выявлена более высокая активность супероксиддисмутазы (СОД) по сравнению с пациентками других возрастных групп (36–45, 46–60 и 61–90 лет) [9]. Авторы считают, что полученные данные следует учитывать при выборе тактики лечения больных COVID-19 со среднетяжёлым течением [9].

В работе Н. Zhou и соавт. показано, что С-реактивный белок (СРБ) у пациентов с COVID-19, связанный с воспалительным процессом, может быть потенциальным индикатором как состояния ряда психических функций (внимания, речи и др.), так и фактора риска возникновения нарушений эмоциональной сферы в виде депрессии [10].

Таким образом, описанные в литературе основные пути проникновения SARS-CoV-2 в ЦНС предполагают поражение различных структур мозга, которые опосредуют нарушения неврологических функций, когнитивных процессов и эмоционального состояния пациентов.

МЕХАНИЗМЫ КОГНИТИВНЫХ И ЭМОЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ COVID-19

Работы, в которых описывались когнитивные и эмоциональные нарушения у пациентов, перенёсших COVID-19, отличались различными характеристиками выборки: возрастом, тяжестью заболевания, длительностью наблюдения и т. п. Вероятно, это может являться одной из причин, по которой авторы приводят достаточно противоречивые результаты, связанные с характером и тяжестью когнитивных и эмоциональных нарушений.

Так, S. Miners и соавт. отмечают, что заболевания сосудов головного мозга могут стать серьёзным осложнением при тяжёлой форме течения COVID-19, увеличивая риск возникновения инсульта и когнитивных нарушений (вплоть до болезни Альцгеймера) [11]. В работе К. Priftis и соавт. отмечено, что у больных COVID-19 могут наблюдаться инсульты, воспалительные реакции и синдром Гийена – Барре, а также возникать тяжёлые нарушения речи, не свойственные пациентам до болезни, такие как: ассоциативная афазия, фонологические парафазии с самокоррекцией, серьёзные нарушения в устном повторении произнесённых предложений, элементы аграфии (замены графем при письме под диктовку) [12].

В работе D. Kumar и соавт. психические нарушения у пациентов с COVID-19 ассоциированы с повреждением нервной ткани вследствие гипоксии и повреждения ГЭБ, вызванного воздействием процессов нейровоспаления, активизируемых механизмами цитокинового шторма в системном кровотоке [13]. Авторы отмечают, что наиболее часто патологические процессы затрагивают область гиппокампа. Поэтому когнитивная и аффективная симптоматика, сопутствующая острой форме COVID-19, наиболее часто представлена делирием и общим когнитивным дефицитом, характерными для таких заболеваний, как инсульты, энцефалопатии, судороги и энцефалиты, вызванные воспалением и длительной гипоксией [13].

P.J. Serrano-Castro и соавт. также видят механизмы нейровоспаления в качестве основной причины когни-

тивных и аффективных нарушений, при этом рассматривая провоспалительные цитокины в качестве предполагаемого маркера данных нарушений [14]. С точки зрения авторов, воспалительные процессы влияют на показатели нейропластичности и психических функций через структурные и функциональные изменения головного мозга, нарушение регуляции оси «гипоталамус – гипофиз – надпочечники» и изменения в метаболизме нейротрансмиттеров [14]. Окислительный стресс, по мнению М. Даренской и соавт., активно участвует в механизмах инициации и поддержания нарушений гомеостатических реакций при респираторных вирусных инфекциях [15]. В связи с чем авторы предполагают, что применение препаратов с антиоксидантной активностью (витамины С, N-ацетилцистеин, мелатонин, кверцетин, глутатион, атаксантин, полифенолы, жирорастворимые витамины и полиненасыщенные жирные кислоты) могло бы быть оправдано и, скорее всего, повысило бы эффективность борьбы с новым коронавирусом и снизило риск возникновения эмоциональных и когнитивных расстройств [15].

Говоря о распространённости когнитивных и эмоциональных нарушений, ассоциированных с COVID-19, необходимо упомянуть Национальный регистр Coronerve Великобритании, согласно которому нервно-психические расстройства выявлены у 59 % респондентов. При этом уточняется, что у большинства из них диагностирован психоз (43 %), у 27 % – нейрокогнитивные расстройства, и у 30 % – другие психические расстройства [1].

L. Mao и соавт. в своей работе отмечают, что симптоматика со стороны ЦНС, связанная с психическими процессами, помимо церебральных неврологических симптомов (головокружение, головная боль, острая цереброваскулярная патология и судорожные приступы), в основном представлена нарушениями сознания и встречается у 24,8 % пациентов [16]. Так, G.B. Stefano и соавт. указывают на вероятность существования взаимосвязи между внедрением генетического материала вируса в нервную клетку и состоянием «мозгового тумана», который часто отмечается у пациентов с COVID-19 [17, 18]. Авторы отмечают, что эта взаимосвязь может быть объяснена церебральной гипоксией, так как в условиях гипоксии деятельность ЦНС, в первую очередь головного мозга, нарушается в значительно большей степени, чем другие системы организма. В первую очередь страдают те отделы мозга и типы нейронов, которые расходуют наибольшее количество кислорода и вследствие этого возникают психические нарушения в виде спутанности сознания и плохой концентрации внимания – состояние «мозгового тумана», которые приводят к дезадаптивному поведению, способствующему распространению вируса в популяции. Более того, авторы выдвигают предположение о том, что изменения нейронального энергетического обмена могут быть «эволюционным преимуществом» SARS-CoV-2 в отношении параметра взаимодействия вируса с организмом хозяина.

Y. Lu и соавт. при помощи различных методов магнитно-резонансной томографии обнаружили корреляцию нарушений памяти, вызванных побочными невро-

логическими симптомами новой коронавирусной инфекции, с общим объёмом серого вещества и средним коэффициентом диффузии белого вещества, а также объёмом серого вещества в роландовом оперкулуме (Rolandic operculum), левой извилине Гешля, правой поясной извилине и гиппокампальных областях обоих полушарий [19].

В работе М.Т. Heneka и соавт. приводятся данные, согласно которым когнитивные нарушения диагностируются у одной трети выпиывающихся пациентов, ранее болевших COVID-19 [20]. При этом когнитивную симптоматику авторы связывают с неврологическими нарушениями.

М.М. Hosey и соавт. считают, что COVID-19 в ряде случаев может вызывать острую дыхательную недостаточность или шоковое состояние различной степени тяжести, сказывающиеся на работе головного мозга и вызывающие или усугубляющие различные продолжительные (до года) формы когнитивного дефицита в виде нарушений памяти, внимания, исполнительных функций, а также понимания устной и письменной речи [21]. Авторы также отмечают, что возникновение делирия возможно в случае тяжёлой дыхательной недостаточности с продлённой седацией.

В обзоре М.М. Танашян и соавт. приводятся результаты наблюдения за 58 пациентами с острым респираторным дистресс-синдромом в составе COVID-19 [22]. Так, у 15 из 45 выписанных пациентов наблюдалось нарушение когнитивных функций: произвольного внимания, дезориентация во времени, а также дискоординация движений и действий. Проведение нейровизуализации для объяснения клинических симптомов энцефалопатии у 13 пациентов выявило повышение МР-сигнала от оболочек головного мозга и снижение перфузии в лобно-височной области [22]. По данным авторов, у 1 пациента из 8, которым проводилась ЭЭГ, отмечено замедление основного ритма в лобной области с обеих сторон. В то же время, в исследовании Н. Zhou и соавт., являющемся одной из первых работ, посвящённых нейropsychологическому обследованию пациентов с COVID-19, отмечается, что расстройства, в основном, ограничиваются лёгкими когнитивными нарушениями, преимущественно нарушениями концентрации внимания [10].

В исследовании А. Jaywant и соавт., посвящённом изучению памяти и исполнительных функций у 50 пациентов с гипоксической дыхательной недостаточностью при COVID-19, продемонстрированы когнитивные нарушения различной степени тяжести, проявляющиеся снижением показателей рабочей памяти, произвольного внимания и времени реакции [23]. Было отмечено, что пациенты с COVID-19, требовавшие неотложной реабилитации, часто демонстрируют перед выпиской нарушения когнитивных функций, преимущественно проявляющихся в виде ухудшения различных свойств внимания. При этом авторы подчёркивают, что выявленные нарушения не были вызваны врачебным вмешательством, имеющимся до обследования психиатрическим диагнозом или предшествующим соматическим заболеванием. В качестве основных факторов, способствующих появлению указанных когнитивных нарушений, авторы предла-

гают рассматривать: гипоксию; заболевания, связанные с нарушениями дыхательной системы; состояние седации (искусственной комы); цереброваскулярные нарушения и воспаление.

Следует также отметить, что когнитивные нарушения могли наблюдаться и в отдалённом периоде, после заболевания. Так, В.А. Wilson и соавт. прогнозировали развитие демиелинизирующих процессов у пациентов, переболевших SARS-CoV-2, в течение ближайших десятилетий, а на основе ретроспективного отчёта о пациентах с COVID-19 из провинции Ухань и данных метаанализа указывали на возможную продолжительность симптомов делирия больше 18 месяцев [24]. На основе данных Национального реестра Coronerve Великобритании исследователи также прогнозировали возникновение стойких когнитивных нарушений в виде нарушений памяти, внимания и исполнительных функций у людей, перенёвших тяжёлые формы COVID-19 с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) [24]. Предложенная гипотеза нашла подтверждение в ряде исследований. Так, например, в работе К. Ritchie и соавт. когнитивные нарушения выявлены у 78 % респондентов с ОРДС через год после выписки [25].

Ж. Hellmuth и соавт. отмечают наличие стойкого дефицита рабочей памяти и некоторых психических функций у части пациентов, которые продолжались от 71 до 120 дней после прекращения острых симптомов COVID-19 [26]. Авторы указывают на то, что выявленные когнитивные нарушения могли проявляться изолированно, без аффективных расстройств, нарушений сна или повышенной утомляемости.

Исследование А. Hampshire и соавт. подтверждает гипотезу о возникновении когнитивного дефицита в составе постковидного синдрома [27]. В исследование, проведённое авторами в период с января по декабрь 2020 г., было включено 81 337 респондентов старше 16 лет (средний возраст – 46,75 года), из них: 192 человека с тяжёлой формой COVID-19; 326 – с умеренной и лёгкой формой COVID-19. В исследовании использовалась онлайн-версия Большого британского теста интеллекта, включавшего батарею тестов на внимание, рабочую память, решение проблем и эмоциональных реакций (emotional processing). Результаты исследования подтвердили наличие статистически значимого когнитивного дефицита у группы постковидных больных по сравнению с результатами контрольных групп [27].

Говоря об эмоциональных нарушениях, ассоциированных с COVID-19, следует отметить, что высокий уровень тревожности у пациентов может быть объяснён экономическими и социальными рисками COVID-19 [4]. С другой стороны, эмоциональные нарушения также могут быть вызваны самой новой коронавирусной инфекцией. Так, в работе G.B. Stefano и соавт. показана взаимосвязь новой коронавирусной инфекции с возникновением депрессии и аутизма [17]. А в исследовании М. Fotuhi и соавт. отмечается, что в качестве долгосрочных последствий COVID-19 можно выделить депрессию, обсессивно-компульсивное расстройство,

бессонницу и др. [28]. Автор считает, что пациенты, переболевшие респираторными симптомами, потенциально подвержены более высокому риску возникновения этих расстройств.

Из отечественных работ выделяется исследование В.В. Белопасова и соавт., в котором, помимо подробного описания энцефалопатий и других неврологических нарушений, приводится достаточно широкий спектр когнитивных, аффективных и поведенческих нарушений, представленных: снижением концентрации внимания; повышенной утомляемостью; высоким уровнем тревожности; наличием фобий и панических атак; депрессией и суицидальным поведением [7]. При этом авторы подчёркивают, что многочисленные эмоциональные нарушения, вероятнее всего, имеют экзогенную природу происхождения, то есть могут быть вызваны условиями пребывания в палате интенсивной терапии и реанимационном отделении, а также страхом перед заболеванием, развитием осложнений, изоляцией и смертью. При тяжёлых формах течения коронавирусной инфекции различные виды церебральной патологии могут быть представлены в виде таких серьёзных расстройств сознания, как делирий, сомноленция, оглушение, сопор, кома и эпилептические приступы. Данные нарушения авторы ассоциируют со структурными изменениями белого и серого вещества в диссальфальной области, таламусе, мозолистом теле, лобных и височных долях, вызванными сердечно-сосудистыми и цереброваскулярными патологиями, сопутствующими COVID-19. При этом подчёркивается, что, несмотря на наличие ряда типологических особенностей поражения нейронов и олигодендроглии у различных пациентов, вышеописанная специфика церебральной дисфункции инфицированных SARS-CoV-2, в основном, наблюдается у лиц старческого и пожилого возраста и, кроме того, носит индивидуальный характер. Авторы также указывают на определённую степень соответствия поражений мозга и, соответственно, когнитивных и аффективных процессов при COVID-19, аналогичным церебральным патологиям при микробных и вирусных инфекциях, что позволяет говорить о необходимости дополнительного изучения допустимости экстраполяции данных о нарушении работы головного мозга при вышеупомянутых видах инфекций к симптоматике, наблюдаемой при COVID-19 [7].

Существуют также исследования, в которых авторы скептически относятся к распространённой гипотезе о специфичности когнитивных и аффективных нарушений, сопутствующих COVID-19. Так, В. Lamprecht, отмечая наличие когнитивных и аффективных нарушений у пациентов, переболевших тяжёлой формой COVID-19, с определённой степенью критичности относится к гипотезе существования постковидного синдрома [29]. Автор указывает на то, что психические симптомы функциональных ограничений и постинфекционной астении, составляющие типичную клиническую картину постковидного состояния, являются характерными не только для острого респираторного синдрома, но и для многих других инфекционных заболеваний.

ВОПРОСЫ РЕАБИЛИТАЦИИ И КОРРЕКЦИЙ ПСИХИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С COVID-19

F. Negrini и соавт. выявлена связь между психическим состоянием пациентов и продолжительностью их пребывания в отделении интенсивной терапии [30]. На основании полученных результатов авторы указывают на необходимость применения реабилитационного лечения, связанного с восстановлением когнитивных функций и психотерапии эмоциональных расстройств, только в отношении пациентов, проходящих лечение в отделении интенсивной терапии, а не для всех пациентов, перенёвших острый респираторный дистресс-синдром, вызванный COVID-19 [30]. При этом авторы, учитывая ограниченность полученного материала, подчёркивают необходимость проверки данной гипотезы в будущих исследованиях с более крупными выборками и более длительным периодом наблюдения. В работе R.M. Barker-Davies и соавт. рассматриваются рекомендации Национального института повышения квалификации в области здравоохранения и медицинского обслуживания Англии (The National Institute for Health and Care Excellence, NICE) по реабилитации лиц с симптомами депрессии и ПТСР, возникающими после острого периода и в промежуточной стадии COVID-19 [31]. В перечень предложенных мер вошли дистанционное поддержание социальных контактов, изучение информационного листа с возможными психологическими последствиями COVID-19, когнитивно-поведенческая терапия, когнитивно-процессуальная терапия и др. Для пациентов с подпороговыми психологическими симптомами авторы подчёркивают необходимость постоянного наблюдения. Реабилитационные меры на этапе выздоровления предполагают проведение процедуры психодиагностики выписывающихся пациентов (уделяя особое внимание пациентам, работающим в сфере медицины) в целях определения возможности возникновения неблагоприятных последствий для их психологического здоровья. Целью исследования группы авторов ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (Е.В. Вырупаева и соавт.) являлась оценка общего состояния, лабораторных показателей и качества жизни женщин пострепродуктивного возраста после бессимптомного течения COVID-19 и через 12 месяцев после среднетяжёлого течения заболевания. Было показано, что у женщин после перенесённого COVID-19 в среднетяжёлой форме отмечаются выраженные ухудшения физического и эмоционального здоровья, в то время как у пациенток, переболевших бессимптомно, можно предположить более совершенные защитные функции организма [32]. В работах этого же центра отмечалось, что течение COVID-19 включает в себя целый каскад патологических процессов, сопровождающихся генерацией активных форм кислорода, поэтому проведение исследований этих процессов у детей крайне актуально и может способствовать повышению эффективности профилактических и лечебных мероприятий. Приведённый анализ изменений фермента-

тивного и неферментативного звеньев антиоксидантной защиты у детей и подростков с диагностированной инфекцией COVID-19 выявил в группе детей и подростков, больных COVID-19, более низкие уровни общей антиоксидантной активности, активности супероксиддисмутазы, содержания восстановленного глутатиона и ретинола, на фоне незначительного роста активности глутатионредуктазы относительно контроля [33]. Авторы приходят к выводу о недостаточности ряда компонентов антиоксидантного статуса у детей и подростков с COVID-19 и указывают на целесообразность использования антиоксидантной терапии для стабилизации данных показателей. Эти данные подтверждаются другими авторами, которые считают, что эффективность коррекции постковидных нарушений во многом зависит от степени повреждения структуры и функции клеточных мембран в результате окислительного стресса. Применение антиоксидантного комплекса целесообразно, поскольку он снижает уровень липопероксидации, усиливает антиоксидантную защиту организма [34].

При планировании реабилитационной работы необходимо также учитывать состояние иммунной системы у лиц, перенёсших COVID-19, так как механизмы формирования гуморального иммунитета и динамики антител к SARS-CoV-2 в популяции остаются неизвестными. Е.А. Новикова и соавт. обобщили и проанализировали многочисленные зарубежные и отечественные серологические исследования, проведённые за год пандемии, для лучшего понимания динамики гуморального иммунного ответа, а также получения картины серопревалентности антител к SARS-CoV-2 в мировой популяции [35]. Они пришли к выводу, что время сероконверсии антител IgM, IgG варьирует, но большинство исследователей докладывают о появлении IgM с 1-го по 14-й день после начала клинических проявлений, IgG – на 14-й день с пиком концентрации к 21-му дню. В целом можно сказать о низкой серопревалентности антител к SARS-CoV-2 в мировой популяции – около 10 %, и более 20 % – в регионах с высокой заболеваемостью и среди работников здравоохранения [35].

С. Pistarini и соавт. также приводят список основных диагностических и коррекционных мер для реабилитации лиц с постковидным синдромом [36]. Он состоит из индивидуального психологического и нейропсихологического обследования (в первую неделю сессиями не менее 30 минут), заполнения анкет самоотчёта, а также когнитивной тренировки в формате когнитивной телереабилитации. Когнитивная телереабилитация предполагает интенсивные упражнения под наблюдением специалиста с использованием девайсов, поддерживающих интернет-соединение (смартфон, планшет, ПК) с возможностью подбора степени сложности упражнений в зависимости от нейропсихологического статуса пациента. Также предусматривается опциональный выбор различных комплексов упражнений, направленных на устранение когнитивного дефицита. Основные преимущества метода телереабилитации состоят в том, что данная технология обеспечивает безопасное лечение пациента, адаптацию формата врачебных сессий к потреб-

ностям больного, а также поддержание оптимального уровня социального функционирования и предупреждения рисков, связанных с социальной изоляцией [36].

R.M. Bilder и соавт. приводят выдержки из краткого руководства для практикующих клинических нейропсихологов во время пандемии, согласованного с представителями крупных нейропсихологических ассоциаций США [37]. Авторы считают, что валидность теленеуропсихологической диагностики в контролируемых условиях удалённой клиники значительно выше по сравнению с менее контролируемой домашней средой пациента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В обзоре литературы приводятся основные способы проникновения частиц SARS-CoV-2 в головной мозг и описываются различные симптомы когнитивных и эмоциональных расстройств, спровоцированные новой коронавирусной инфекцией. Показано, что основные пути проникновения частиц SARS-CoV-2 в ЦНС реализуются через рецептор АПФ-2, диссеминацию через решетчатую кость и обонятельные луковицы. При этом когнитивные и эмоциональные нарушения на фоне COVID-19 оказываются чрезвычайно разнообразными и зависят как от тяжести самого заболевания, так и от особенностей анамнеза больного. Однако большинство авторов чаще отмечают когнитивную симптоматику в виде нарушений памяти и внимания, и аффективную – в виде повышенного уровня тревожности, депрессии и повышенной утомляемости. Связано это, в основном, с нарушением мозгового кровотока, пониженным содержанием кислорода в крови и гиперактивацией иммунной системы, которые могут возникать при COVID-19. Для коррекции возникающих нарушений было предложено несколько систем реабилитации больных в разные периоды заболевания.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Alnefeesi Y, Siegel A, Lui LMW, Teopiz KM, Ho RCM, Lee Y, et al. Impact of SARS-CoV-2 infection on cognitive function: A systematic review. *Front Psychiatry*. 2021; 11: 621773. doi: 10.3389/fpsyt.2020.621773
2. Zubair AS, McAlpine LS, Gardin T, Farhadian S, Kuruvilla DE, Spudich S. Neuropathogenesis and neurologic manifestations of the coronaviruses in the age of Coronavirus Disease 2019: A review. *JAMA Neurol*. 2020; 77(8): 1018-1027. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.2065
3. Шепелева И.И., Чернышева А.А., Кирьянова Е.М., Сальникова Л.И., Гурина О.И. COVID-19: поражение нервной системы и психолого-психиатрические осложнения. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2020; 30(4): 76-82.
4. Kira IA, Alpay EH, Turkeli A, Shuwiekh HAM, Ashby JS, Al-huwailah A. The effects of COVID-19 traumatic stress on executive

functions: The case of Syrian refugees in Turkey. *J Loss Trauma*. 2021; 26(7): 666-687. doi: 10.1080/15325024.2020.1869444

5. Bouças AP, Rheinheimer J, Lagopoulos J. Why severe COVID-19 patients are at greater risk of developing depression: A molecular perspective. *Neuroscientist*. 2022; 28(1): 11-19. doi: 10.1177/1073858420967892

6. Panariello F, Cellini L, Speciani M, De Ronchi D, Atti AR. How does SARS-CoV-2 affect the central nervous system? A working hypothesis. *Front Psychiatry*. 2020; 11: 582345. doi: 10.3389/fpsyt.2020.582345

7. Белопасов В.В., Яшу Я., Самойлова Е.М., Баклаушев В.П. Поражение нервной системы при COVID-19. Клиническая практика. 2020; 11(2): 60-80. doi: 10.17816/clinpract34851

8. Amruta N, Chastain WH, Paz M, Solch RJ, Murray-Brown IC, Befeler JB, et al. SARS-CoV-2 mediated neuroinflammation and the impact of COVID-19 in neurological disorders. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2021; 58: 1-15. doi: 10.1016/j.cytogfr.2021.02.002

9. Semenova NV, Rychkova LV, Darenskaya MA, Kolesnikov SI, Nikitina OA, Petrova AG, et al. Superoxide dismutase activity in male and female patients of different age with moderate COVID-19. *Bull Exp Biol Med*. 2022; 173(1): 51-53. doi: 10.1007/s10517-022-05491-6

10. Zhou H, Lu S, Chen J, Wei N, Wang D, Lyu H, et al. The landscape of cognitive function in recovered COVID-19 patients. *J Psychiatr Res*. 2020; 129: 98-102. doi: 10.1016/j.jpsychires.2020.06.022

11. Miners S, Kehoe PG, Love S. Cognitive impact of COVID-19: Looking beyond the short term. *Alzheimers Res Ther*. 2020; 12(1): 170. doi: 10.1186/s13195-020-00744-w

12. Priftis K, Algeri L, Villella S, Spada MS. COVID-19 presenting with agraphia and conduction aphasia in a patient with left-hemisphere ischemic stroke. *Neurol Sci*. 2020; 41(12): 3381-3384. doi: 10.1007/s10072-020-04768-w

13. Kumar D, Jahan S, Khan A, Siddiqui AJ, Redhu NS, Wahajuddin, et al. Neurological manifestation of SARS-CoV-2 induced inflammation and possible therapeutic strategies against COVID-19. *Mol Neurobiol*. 2021; 58(7): 3417-3434. doi: 10.1007/S12035-021-02318-9

14. Serrano-Castro PJ, Estivill-Torrús G, Cabezudo-García P, Reyes-Bueno JA, Ciano Petersen N, Aguilar-Castillo MJ, et al. Impact of SARS-CoV-2 infection on neurodegenerative and neuropsychiatric diseases: A delayed pandemic? *Neurologia (Engl Ed)*. 2020; 35(4): 245-251. doi: 10.1016/j.nrl.2020.04.002

15. Darenskaya M, Kolesnikova L, Kolesnikov S. The association of respiratory viruses with oxidative stress and antioxidants. Implications for the COVID-19 pandemic. *Curr Pharm Des*. 2021; 27(13): 1618-1627. doi: 10.2174/1381612827666210222113351

16. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020; 77(6): 683-690. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127

17. Stefano GB, Ptacek R, Ptackova H, Martin A, Kream RM. Selective neuronal mitochondrial targeting in SARS-CoV-2 infection affects cognitive processes to induce 'brain fog' and results in behavioral changes that favor viral survival. *Med Sci Monit*. 2021; 27: e930886. doi: 10.12659/MSM.930886

18. Ptacek R, Ptackova H, Martin A, Stefano GB. Psychiatric manifestations of COVID-19 and their social significance. *Med Sci Monit*. 2020; 26: e930340. doi: 10.12659/MSM.930340

19. Lu Yi, Li X, Geng D, Mei N, Wu PY, Huang CC, et al. Cerebral micro-structural changes in COVID-19 patients – An MRI-based

3-month follow-up study. *EClinicalMedicine*. 2020; 25: 100484. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100484

20. Heneka MT, Golenbock D, Latz E, Morgan D, Brown R. Immediate and long-term consequences of COVID-19 infections for the development of neurological disease. *Alzheimers Res Ther*. 2020; 12(1): 69. doi: 10.1186/s13195-020-00640-3

21. Hosey MM, Needham DM. Survivorship after COVID-19 ICU stay. *Nat Rev Dis Primers*. 2020; 6(1): 60. doi: 10.1038/s41572-020-0201-1

22. Танащян М.М., Кузнецова П.И., Раскуражев А.А. Неврологические аспекты COVID-19. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2020; 14(2): 62-69. doi: 10.25692/ACEN.2020.2.8

23. Jaywant A, Vanderlind WM, Alexopoulos GS, Fridman CB, Perlis RH, Gunning FM. Frequency and profile of objective cognitive deficits in hospitalized patients recovering from COVID-19. *Neuropsychopharmacology*. 2021; 46(13): 2235-2240. doi: 10.1038/s41386-021-00978-8

24. Wilson BA, Betteridge S, Fish J. Neuropsychological consequences of Covid-19. *Neuropsychol Rehabil*. 2020; 30(9): 1625-1628. doi: 10.1080/09602011.2020.1808483

25. Ritchie K, Chan D, Watermeyer T. The cognitive consequences of the COVID-19 epidemic: Collateral damage? *Brain Commun*. 2020; 2(2): fcaa069. doi: 10.1093/braincomms/fcaa069

26. Hellmuth J, Barnett TA, Asken BM, Kelly JD, Torres L, Stephens ML, et al. Persistent COVID-19-associated neurocognitive symptoms in non-hospitalized patients. *J Neurovirol*. 2021; 27(1): 191-195. doi: 10.1007/s13365-021-00954-4

27. Hampshire A, Trender W, Chamberlain SR, Jolly AE, Grant JE, Patrick F, et al. Cognitive deficits in people who have recovered from COVID-19. *EClinicalMedicine*. 2021; 39: 101044. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101044

28. Fotuhi M, Mian A, Meysami S, Raji CA. Neurobiology of COVID-19. *J Alzheimers Dis*. 2020; 76(1): 3-19. doi: 10.3233/JAD-200581

29. Lamprecht B. Is there a post-COVID syndrome? *Pneumologie (Berl)*. 2020; 17(6): 398-405. (In German). doi: 10.1007/s10405-020-00347-0

30. Negrini F, Ferrario I, Mazziotti D, Berchicci M, Bonazzi M, Negrini S, et al. Neuropsychological features of severe hospitalized Coronavirus Disease 2019 patients at clinical stability and clues for postacute rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil*. 2021; 102(1): 155-158. doi: 10.1016/j.apmr.2020.09.376

31. Barker-Davies RM, O'Sullivan O, Senaratne KPP, Baker P, Cranley M, Dharm-Datta S, et al. The Stanford Hall consensus statement for post-COVID-19 rehabilitation. *Br J Sports Med*. 2020; 54(16): 949-959. doi: 10.1136/bjsports-2020-102596

32. Вырупаева Е.В., Семёнова Н.В., Рычкова Л.В., Петрова А.Г., Даренская М.А., Колесников С.И., и др. Оценка общего состояния и качества жизни женщин пострепродуктивного возраста, перенёвших COVID-19 бессимптомно и через 12 месяцев после среднетяжёлой формы заболевания. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(5-1): 77-85. doi: 10.29413/ABS.2022-7.5-1.9

33. Rychkova LV, Darenskaya MA, Semenova NV, Kolesnikov SI, Petrova AG, Nikitina OA, et al. Oxidative stress intensity in children and adolescents with a new coronavirus infection. *International Journal of Biomedicine*. 2022; 12(2): 242-246. doi: 10.21103/Article12(2)_OA7

34. Курашова Н.А., Дашиев Б.Г., Колесников С.И., Дмитриев П.С., Козловская Э.П., Касьянов С.П., и др. Изменения спер-

матогенеза и процессов липопероксидации и антиоксидантной защиты у мужчин с патозооспермией, перенёсших COVID-19. Эффективность коррекции перспективным антиоксидантным комплексом. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2022; 173(5): 572-577. doi: 10.47056/0365-9615-2022-173-5-572-577

35. Новикова Е.А., Петрова А.Г., Москалева Е.В., Ванякина А.С., Рычкова Л.В. Ретроспектива международных серологических исследований по формированию и динамике гуморального иммунного ответа к SARS-CoV-2: от 2020 к 2021. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(2): 47-57. doi: 10.29413/ABS.2021-6.2.5

36. Pistarini C, Fiabane E, Houdayer E, Vassallo C, Manera MR, Alemanno F. Cognitive and emotional disturbances due to COVID-19: An exploratory study in the rehabilitation setting. *Front Neurol*. 2021; 12: 643646. doi: 10.3389/fneur.2021.643646

37. Bilder RM, Postal KS, Barisa M, Aase DM, Cullum CM, Gil-laspy SR, et al. InterOrganizational practice committee recommendations/guidance for teleneuropsychology (TeleNP) in response to the COVID-19 pandemic. *Clin Neuropsychol*. 2020; 34(7-8): 1314-1334. doi: 10.1080/13854046.2020.1767214

REFERENCES

1. Alnefeesi Y, Siegel A, Lui LMW, Teopiz KM, Ho RCM, Lee Y, et al. Impact of SARS-CoV-2 infection on cognitive function: A systematic review. *Front Psychiatry*. 2021; 11: 621773. doi: 10.3389/fpsy.2020.621773

2. Zubair AS, McAlpine LS, Gardin T, Farhadian S, Kuruvilla DE, Spudich S. Neuropathogenesis and neurologic manifestations of the coronaviruses in the age of Coronavirus Disease 2019: A review. *JAMA Neurol*. 2020; 77(8): 1018-1027. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.2065

3. Shepeleva II, Chernysheva AA, Kir'yanova EM, Sal'nikova LI, Gurina OI. The nervous system damages and psychological and psychiatric complications on the COVID-19 pandemic. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikhatriya*. 2020; 30(4): 76-82. (In Russ.).

4. Kira IA, Alpay EH, Turkeli A, Shuwiekh HAM, Ashby JS, Al-huwailah A. The effects of COVID-19 traumatic stress on executive functions: The case of Syrian refugees in Turkey. *J Loss Trauma*. 2021; 26(7): 666-687. doi: 10.1080/15325024.2020.1869444

5. Bouças AP, Rheinheimer J, Lagopoulos J. Why severe COVID-19 patients are at greater risk of developing depression: A molecular perspective. *Neuroscientist*. 2022; 28(1): 11-19. doi: 10.1177/1073858420967892

6. Panariello F, Cellini L, Speciani M, De Ronchi D, Atti AR. How does SARS-CoV-2 affect the central nervous system? A working hypothesis. *Front Psychiatry*. 2020; 11: 582345. doi: 10.3389/fpsy.2020.582345

7. Belopasov VV, Samoilova EM, Baklaushev VP. The nervous system damage in COVID-19 patients. *Journal of Clinical Practice*. 2020; 11(2): 60-80. (In Russ.). doi: 10.17816/clinpract34851

8. Amruta N, Chastain WH, Paz M, Solch RJ, Murray-Brown IC, Befeler JB, et al. SARS-CoV-2 mediated neuroinflammation and the impact of COVID-19 in neurological disorders. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2021; 58: 1-15. doi: 10.1016/j.cytogfr.2021.02.002

9. Semenova NV, Rychkova LV, Darenskaya MA, Kolesnikov SI, Nikitina OA, Petrova AG, et al. Superoxide dismutase activity in male

and female patients of different age with moderate COVID-19. *Bull Exp Biol Med*. 2022; 173(1): 51-53. doi: 10.1007/s10517-022-05491-6

10. Zhou H, Lu S, Chen J, Wei N, Wang D, Lyu H, et al. The landscape of cognitive function in recovered COVID-19 patients. *J Psychiatr Res*. 2020; 129: 98-102. doi: 10.1016/j.jpsychires.2020.06.022

11. Miners S, Kehoe PG, Love S. Cognitive impact of COVID-19: Looking beyond the short term. *Alzheimers Res Ther*. 2020; 12(1): 170. doi: 10.1186/s13195-020-00744-w

12. Priftis K, Algeri L, Villella S, Spada MS. COVID-19 presenting with agraphia and conduction aphasia in a patient with left-hemisphere ischemic stroke. *Neurol Sci*. 2020; 41(12): 3381-3384. doi: 10.1007/s10072-020-04768-w

13. Kumar D, Jahan S, Khan A, Siddiqui AJ, Redhu NS, Wahajuddin, et al. Neurological manifestation of SARS-CoV-2 induced inflammation and possible therapeutic strategies against COVID-19. *Mol Neurobiol*. 2021; 58(7): 3417-3434. doi: 10.1007/S12035-021-02318-9

14. Serrano-Castro PJ, Estivill-Torrús G, Cabezudo-García P, Reyes-Bueno JA, Ciano Petersen N, Aguilar-Castillo MJ, et al. Impact of SARS-CoV-2 infection on neurodegenerative and neuropsychiatric diseases: A delayed pandemic? *Neurologia (Engl Ed)*. 2020; 35(4): 245-251. doi: 10.1016/j.nrl.2020.04.002

15. Darenskaya M, Kolesnikova L, Kolesnikov S. The association of respiratory viruses with oxidative stress and antioxidants. Implications for the COVID-19 pandemic. *Curr Pharm Des*. 2021; 27(13): 1618-1627. doi: 10.2174/1381612827666210222113351

16. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020; 77(6): 683-690. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127

17. Stefano GB, Ptacek R, Ptackova H, Martin A, Kream RM. Selective neuronal mitochondrial targeting in SARS-CoV-2 infection affects cognitive processes to induce 'brain fog' and results in behavioral changes that favor viral survival. *Med Sci Monit*. 2021; 27: e930886. doi: 10.12659/MSM.930886

18. Ptacek R, Ptackova H, Martin A, Stefano GB. Psychiatric manifestations of COVID-19 and their social significance. *Med Sci Monit*. 2020; 26: e930340. doi: 10.12659/MSM.930340

19. Lu Yi, Li X, Geng D, Mei N, Wu PY, Huang CC, et al. Cerebral micro-structural changes in COVID-19 patients – An MRI-based 3-month follow-up study. *EClinicalMedicine*. 2020; 25: 100484. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100484

20. Heneka MT, Golenbock D, Latz E, Morgan D, Brown R. Immediate and long-term consequences of COVID-19 infections for the development of neurological disease. *Alzheimers Res Ther*. 2020; 12(1): 69. doi: 10.1186/s13195-020-00640-3

21. Hosey MM, Needham DM. Survivorship after COVID-19 ICU stay. *Nat Rev Dis Primers*. 2020; 6(1): 60. doi: 10.1038/s41572-020-0201-1

22. Tanashyan MM, Kuznetsova PI, Raskurazhev AA. Neurological aspects of COVID-19. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2020; 14(2): 62-69. (In Russ.). doi: 10.25692/ACEN.2020.2.8

23. Jaywant A, Vanderlind WM, Alexopoulos GS, Fridman CB, Perlis RH, Gunning FM. Frequency and profile of objective cognitive deficits in hospitalized patients recovering from COVID-19. *Neuropsychopharmacology*. 2021; 46(13): 2235-2240. doi: 10.1038/s41386-021-00978-8

24. Wilson BA, Betteridge S, Fish J. Neuropsychological consequences of Covid-19. *Neuropsychol Rehabil*. 2020; 30(9): 1625-1628. doi: 10.1080/09602011.2020.1808483

25. Ritchie K, Chan D, Watermeyer T. The cognitive consequences of the COVID-19 epidemic: Collateral damage? *Brain Commun.* 2020; 2(2): fcaa069. doi: 10.1093/braincomms/fcaa069
26. Hellmuth J, Barnett TA, Asken BM, Kelly JD, Torres L, Stephens ML, et al. Persistent COVID-19-associated neurocognitive symptoms in non-hospitalized patients. *J Neurovirol.* 2021; 27(1): 191-195. doi: 10.1007/s13365-021-00954-4
27. Hampshire A, Trender W, Chamberlain SR, Jolly AE, Grant JE, Patrick F, et al. Cognitive deficits in people who have recovered from COVID-19. *EClinicalMedicine.* 2021; 39: 101044. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101044
28. Fotuhi M, Mian A, Meysami S, Raji CA. Neurobiology of COVID-19. *J Alzheimers Dis.* 2020; 76(1): 3-19. doi: 10.3233/JAD-200581
29. Lamprecht B. Is there a post-COVID syndrome? *Pneumologie (Berl).* 2020; 17(6): 398-405. (In German). doi: 10.1007/s10405-020-00347-0
30. Negrini F, Ferrario I, Mazziotti D, Berchicci M, Bonazzi M, Negrini S, et al. Neuropsychological features of severe hospitalized Coronavirus Disease 2019 patients at clinical stability and clues for postacute rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil.* 2021; 102(1): 155-158. doi: 10.1016/j.apmr.2020.09.376
31. Barker-Davies RM, O'Sullivan O, Senaratne KPP, Baker P, Cranley M, Dharm-Datta S, et al. The Stanford Hall consensus statement for post-COVID-19 rehabilitation. *Br J Sports Med.* 2020; 54(16): 949-959. doi: 10.1136/bjsports-2020-102596
32. Vyrupeva EV, Semyonova NV, Rychkova LV, Petrova AG, Darenskaya MA, Kolesnikov SI, et al. Assessment of the general condition and quality of life of women of post-reproductive age who underwent COVID-19 asymptomatically and 12 months after the moderate form of the disease. *Acta biomedica scientifica.* 2022; 7(5-1): 77-85. (In Russ.). doi: 10.29413/ABS.2022-7.5-1.9
33. Rychkova LV, Darenskaya MA, Semenova NV, Kolesnikov SI, Petrova AG, Nikitina OA, et al. Oxidative stress intensity in children and adolescents with a new coronavirus infection. *International Journal of Biomedicine.* 2022; 12(2): 242-246. doi: 10.21103/Article12(2)_OA7
34. Kurashova NA, Dashiev BG, Kolesnikov SI, Dmitrenok PS, Kozlovskaya EP, Kasyanov SP, et al. Changes in spermatogenesis, lipoperoxidation processes and antioxidant protection in men with pathozoospermia after COVID-19 infection. The effectiveness of correction with a promising antioxidant complex. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2022; 173(5): 572-577. (In Russ.). doi: 10.47056/0365-9615-2022-173-5-572-577
35. Novikova EA, Petrova AG, Moskaleva EV, Vanyarkina AS, Rychkova LV. Retrospective of international serological studies on the formation and dynamics of the humoral immune response to SARS-CoV-2: from 2020 to 2021. *Acta biomedica scientifica.* 2021; 6(2): 47-57. (In Russ.). doi: 10.29413/ABS.2021-6.2.5
36. Pistarini C, Fiabane E, Houdayer E, Vassallo C, Manera MR, Alemanno F. Cognitive and emotional disturbances due to COVID-19: An exploratory study in the rehabilitation setting. *Front Neurol.* 2021; 12: 643646. doi: 10.3389/fneur.2021.643646
37. Bilder RM, Postal KS, Barisa M, Aase DM, Cullum CM, Gil-laspy SR, et al. InterOrganizational practice committee recommendations/guidance for teleneuropsychology (TeleNP) in response to the COVID-19 pandemic. *Clin Neuropsychol.* 2020; 34(7-8): 1314-1334. doi: 10.1080/13854046.2020.1767214

Сведения об авторах

Поляков Владимир Матвеевич – доктор биологических наук, руководитель 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>

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>

Рычкова Любовь Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, 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>

Косовцева Ариана Сергеевна – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории психонейросоматических патологий детского возраста, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: arjuna6402@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4832-3875>

Вотинцева Анастасия Сергеевна – младший научный сотрудник лаборатории психонейросоматических патологий детского возраста, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: adomashenkina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0361-2868>

Прохорова Жанна Владимировна – кандидат биологических наук, медицинский психолог, заведующая кабинетом медицинской психологии и психотерапии клиники, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: prohorowa.janna2011@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8236-1747>

Колесников Сергей Иванович – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, советник РАН, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: sikolesnikov2012@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2124-6328>

Information about the authors

Vladimir M. Polyakov – Dr. Sc. (Biol.), Head of the Laboratory of Pediatric Psychoneurosomat Pathology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: vmpolyakov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6243-9391>

Irina A. Cherevikova – Junior Research Officer at the Laboratory of Pediatric Psychoneurosomat Pathology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: gothic.craze@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5328-8525>

Nikolai A. Myasishchev – Assistant Researcher at the Laboratory of Pediatric Psychoneurosomat Pathology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: roulih@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8451-9341>

Lyubov V. Rychkova – Dr. Sc. (Med.), Professor, Corresponding Member of RAS, Director, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5292-0907>

Aryuna S. Kosovtseva – Cand. Sc. (Med.), Research Officer at the Laboratory of Pediatric Psychoneurosomatic Pathology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: arjuna6402@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4832-3875>

Anastasiya S. Votina – Junior Research Officer at the Laboratory of Pediatric Psychoneurosomatic Pathology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: adomashenkina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0361-2868>

Zhanna V. Prokhorova – Cand. Sc. (Med.), Medical Psychologist, Head of the Office of Medical Psychology and Psychotherapy, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: proxorowa.janna2011@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8236-1747>

Sergey I. Kolesnikov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Academician of RAS, Counselor of RAS, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: sikolesnikov2012@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2124-6328>

КЛИНИЧЕСКАЯ ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА CLINICAL LABORATORY DIAGNOSTICS

ГЕНОТИПИЧЕСКАЯ И ФЕНОТИПИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА УСТОЙЧИВОСТИ К ПРОТИВОТУБЕРКУЛЁЗНЫМ ПРЕПАРАТАМ ШТАММОВ *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS*, ВЫДЕЛЕННЫХ ОТ ДЕТЕЙ

Хромова П.А.¹,
Жданова С.Н.¹,
Соловьёва Н.С.²,
Синьков В.В.¹,
Машарский А.Э.³,
Вязовая А.А.⁴,
Мокроусов И.В.⁴,
Рычкова Л.В.¹,
Колесникова Л.И.¹,
Журавлев В.Ю.²,
Огарков О.Б.¹

¹ ФГБНУ «Научный центр проблем
здоровья семьи и репродукции
человека» (664003, г. Иркутск,
ул. Тимирязева, 16, Россия)

² ФГБУ «Санкт-Петербургский
научно-исследовательский институт
фтизиопульмонологии» Минздрава
России (191036, г. Санкт-Петербург,
Лиговский пр., 2-4, Россия)

³ Ресурсный центр «Центр Биобанк»,
Научный парк, ФГБОУ ВО
«Санкт-Петербургский государственный
университет» (199034, г. Санкт-Петербург,
Университетская наб., 7/9, Россия)

⁴ ФБУН «Санкт-Петербургский
научно-исследовательский институт
эпидемиологии и микробиологии
им. Пастера» (197101,
г. Санкт-Петербург, ул. Мира, 14, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Хромова Полина Андреевна,
e-mail: polina.and38@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Обоснование. По данным Всемирной организации здравоохранения, Российская Федерация остаётся в списке 30 стран с наиболее высоким бременем туберкулёза, включая его формы с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ). Важнейшей частью этой проблемы является первичный туберкулёз с множественной и широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ), распространяющийся среди детского населения.

Цель исследования: сравнительный анализ фенотипического и генотипического профиля лекарственной устойчивости к противотуберкулёзным препаратам (ПТП) по данным полногеномного секвенирования штаммов *M. tuberculosis*, полученных от детей.

Материалы и методы. Было осуществлено полногеномное секвенирование (WGS) 61 изолята *M. tuberculosis* с поиском мутаций в генах лекарственной устойчивости, выделенного от больных туберкулёзом детей в 2006–2020 гг. из разных регионов РФ, и дальнейшим сопоставлением профиля генетической и фенотипической чувствительности.

Результаты. Доминирующее число штаммов принадлежало генотипу Beijing – 82 % (50/61), в частности субтипу Central Asian Russian, B0/W148 и Asian Ancestral. Остальные штаммы были отнесены в группу non-Beijing (Ural, S, LAM) и составили 18 % (11/61) выборки. Из 61 изолята только 14,7 % (9/61) были чувствительными к ПТП, 49,2 % (30/61) – обладали МЛУ и 14,7 % (9/61) – пре-ШЛУ. При сравнении профиля устойчивости (МЛУ/пре-ШЛУ) с соответствующим генотипом было установлено, что изоляты, принадлежащие генотипу Beijing, значимо чаще несли МЛУ/пре-ШЛУ мутации. Расхождения между гено- и фенотипическими профилями лекарственной устойчивости были выявлены в 11,5 % (7/61) случаев.

Заключение. Результаты анализа полученных данных свидетельствуют о доминировании эпидемически значимых субтипов Beijing (B0/W148 и Central Asian Russian) в случаях МЛУ и пре-ШЛУ-ТБ. Сделан вывод, что молекулярные механизмы адаптации *M. tuberculosis* к лечению ПТП не являются уникальными для детской популяции, а отражают общие процессы распространения ЛУ среди штаммов *M. tuberculosis* в целом по России.

Ключевые слова: *Mycobacterium tuberculosis*, полногеномное секвенирование, дети, множественная лекарственная устойчивость, спектр мутаций, генотип

Для цитирования: Хромова П.А., Жданова С.Н., Соловьёва Н.С., Синьков В.В., Машарский А.Э., Вязовая А.А., Мокроусов И.В., Рычкова Л.В., Колесникова Л.И., Журавлев В.Ю., Огарков О.Б. Генотипическая и фенотипическая характеристика устойчивости к противотуберкулёзным препаратам штаммов *Mycobacterium tuberculosis*, выделенных от детей. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(6): 82-91. doi: 10.29413/ABS.2022-7.6.8

Статья получена: 27.06.2022

Статья принята: 16.11.2022

Статья опубликована: 29.12.2022

GENOTYPIC AND PHENOTYPIC CHARACTERISTICS OF MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS DRUG RESISTANCE IN TB CHILDREN

Khromova P.A.¹,
Zhdanova S.N.¹,
Solovieva N.S.²,
Sinkov V.V.¹,
Masharsky A.E.³,
Vyazovaya A.A.⁴,
Mokrousov I.V.⁴,
Rychkova L.V.¹,
Kolesnikova L.I.¹,
Zhuravlev V.Yu.²,
Ogarkov O.B.¹

¹ Scientific Centre of the Family Health and Human Reproduction Problems (Timiryazeva str. 16, Irkutsk 664003, Russian Federation)

² Saint Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology (Ligovsky proezd 2-4, Saint Petersburg 191036, Russian Federation)

³ The Bio-Bank Research Center, Research Park, Saint Petersburg State University (Universitetskaya emb. 7/9, Saint Petersburg 199034, Russian Federation)

⁴ Saint Petersburg Pasteur Institute (Mira str. 14, Saint Petersburg 197101, Russian Federation)

Corresponding author:

Polina A. Khromova,

e-mail: polina.and38@gmail.com

ABSTRACT

Background. Russian Federation is included in the list of 30 countries with the highest burden of tuberculosis, including MDR tuberculosis. The most important part of this problem is the primary MDR/XDR TB in children.

The aim: a comparative analysis of the phenotypic and genotypic profile of drug resistance to anti-tuberculosis drugs (ATP) according to whole genome sequencing of *M. tuberculosis* strains from children.

Materials and methods. Whole genome sequencing (WGS) results of 61 *M. tuberculosis* isolates from children with tuberculosis in 2006–2020 in the Russian Federation were analyzed for anti-TB drug resistance mutations, according to the WHO catalog and were compared with the results of phenotypic drug sensitivity.

Results. The *M. tuberculosis* belonged to two genetic groups: Beijing genotype – 82 % (50/61) dominant Central Asian Russian (31/50) and B0/W148 (16/50) subtypes, and non-Beijing (Ural, S, LAM) – 18 % (11/61). Three isolates belonged to Asian Ancestral subtype (3/50). Of the 61 isolates, only 14.7 % (9/61) were sensitive to anti-TB drugs, 49.2 % (30/61) were MDR and 14.7 % (9/61) were pre-XDR. Comparison of the resistance profile (MDR/pre-XDR) with genotype revealed an upward shift for Beijing isolates, in particular Beijing B0/W148 (15/16) subline compared to other Beijing (19/34) (Chi-square with Yates correction = 5.535; $p < 0.05$) and nonBeijing (5/12) (Chi-square with Yates correction = 6.741; $p < 0.05$) subtypes. Discrepancies between genotypic and phenotypic drug resistance profiles were found in 11.5 % (7/61) of cases.

Conclusions. Based on the analysis of WGS data, the genotypic characteristics of *M. tuberculosis* and the most complete set of drug resistance mutations were obtained, indicating a significant prevalence in MDR and pre-XDR TB of cases caused by epidemic subtypes of Beijing (B0/W148 and Central Asian Russian). The molecular mechanisms of adaptation of *M. tuberculosis* to the treatment of anti-TB drugs are not unique for the child population but reflect the general processes of the spread of MDR/XDR in Russia.

Key words: *Mycobacterium tuberculosis*, whole genome sequencing, children, multidrug resistance, mutation spectrum, genotype

Received: 27.06.2022

Accepted: 16.11.2022

Published: 29.12.2022

For citation: Khromova P.A., Zhdanova S.N., Solovieva N.S., Sinkov V.V., Masharsky A.E., Vyazovaya A.A., Mokrousov I.V., Rychkova L.V., Kolesnikova L.I., Zhuravlev V.Yu., Ogarkov O.B. Genotypic and phenotypic characteristics of *Mycobacterium tuberculosis* drug resistance in TB children. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(6): 82-91. doi: 10.29413/ABS.2022-7.6.8

ОБОСНОВАНИЕ

Одной из серьёзных проблем мирового здравоохранения является формирование и глобальное распространение туберкулёзной инфекции, устойчивой к противотуберкулёзным препаратам первого и второго ряда, т. е. развитие множественной и широкой лекарственной устойчивости (МЛУ и ШЛУ). По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), среди 10 млн человек, больных туберкулёзом (ТБ), около 500 тыс. имеют штаммы *M. tuberculosis*, устойчивые к рифампицину, из которых 78 % также устойчивы к изониазиду, т. е. являются МЛУ [1]. В 2021 г. ВОЗ изменила определение ШЛУ туберкулёза [1], а также впервые дала определение пре-ШЛУ, подчеркнув серьёзность данных форм заболевания. В соответствии с последними изменениями, пре-ШЛУ описывают как МЛУ туберкулёз с дополнительной устойчивостью к одному из фторхинолонов. ШЛУ охарактеризован как МЛУ туберкулёз, устойчивый к любому фторхинолону и как минимум к одному дополнительному препарату группы А: бедаквилину и/или линезолиду [1]. Первичным механизмом приобретения резистентности у *M. tuberculosis* является накопление однонуклеотидных замен (single nucleotide polymorphism, SNP) в генах, кодирующих белки, являющиеся мишенями противотуберкулёзных препаратов, или в ферментах, утилизирующих эти ксенобиотики.

Одной из причин развития лекарственной устойчивости (ЛУ) является селективный отбор носителей мутации при неадекватном лечении туберкулёза [2], а также передача мутировавшего штамма возбудителя туберкулёза от человека к человеку [3]. Математическая модель передачи возбудителя [3] свидетельствует о том, что передача ЛУ штаммов, от больных людей здоровым, может играть ключевую роль в процессе глобального возникновения устойчивых форм ТБ, поскольку такие случаи передачи встречаются в разных странах, и их частота колеблется от 40 до 90 %. На территории стран бывшего СССР высокая встречаемость МЛУ/ШЛУ туберкулёза [4, 5] указывает на важную роль передачи МЛУ/ШЛУ штаммов от больных к здоровым и в первую очередь от взрослых к детям. Известно, что на территории стран бывшего Советского Союза большая часть изолятов *M. tuberculosis*, ассоциированных с МЛУ/ШЛУ, принадлежит генотипам Beijing [6, 7] и Евро-Американскому семейству [5, 8].

Молекулярная диагностика считается наиболее многообещающим путём к быстрому универсальному тестированию лекарственной чувствительности возбудителя туберкулёза. В 2021 г. под эгидой ВОЗ был опубликован наиболее полный каталог SNP [9], ассоциированных с устойчивостью к ПТП, на основе результатов фенотипического анализа и полногеномного секвенирования 41 137 изолятов возбудителя *M. tuberculosis* из 45 стран. Использование этого каталога предоставляет доступ к наиболее полной и стандартизированной генотипической характеристике ЛУ, которая и была применена в настоящем исследовании для уникальной коллекции данных полногеномного секвенирования штаммов *M. tuberculosis* от детей из различных регионов России.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести сравнительный анализ фенотипического и генотипического профилей лекарственной устойчивости штаммов *M. tuberculosis*, полученных от детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено исследование коллекции 61 клинического изолята микобактерий туберкулёза из отдела лабораторных исследований ФГБУ «СПБ НИИ Фтизиопульмонологии» МЗ РФ. Штаммы были получены от детей 1–15 лет, больных туберкулёзом, получивших хирургическое лечение в 2006–2020 гг.; 41 (66,1 %) из них были мальчиками; средний возраст пациентов – $5,44 \pm 0,97$ года. Критические концентрации противотуберкулёзных препаратов: изониазид – 0,1 и 1 мг/л; рифампицин – 1 и 40 мг/л; стрептомицин – 10 и 50 мг/л; этамбутол – 2 и 5 мг/л; этионамид – 5 и 30 мг/л; офлоксацин – 2 мг/л; канамицин, амикацин и капреомицин – 30 мг/л и пиразинамид – 100 мг/л определяли при помощи автоматизированной системы Bactec MGIT 960.

Полногеномное секвенирование выполнено на приборе Illumina HiSeq 2500 в Санкт-Петербургском государственном университете. Полученные полногеномные последовательности были депонированы в архив коротких прочтений NCBI SRA, биопроект [10]. Короткие прочтения выравнивались относительно референсной нуклеотидной последовательности (геном *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv – NC_000962.3) при помощи Burrows – Wheeler алгоритма с использованием программы BWA [11]. Поиск однонуклеотидных полиморфных локусов (SNP calling) производили с применением программы Bcftools [12]. Создание конкатентной последовательности, на основе 3612 переменных признаков, выполняли с использованием программы bsatool [13]. Филогенетическое дерево построено с использованием программы Beast 2 [14] с применением общей реверсивной модели эволюции. Оценку лог-файлов Beast проводили с помощью Tracer v. 1.7.1 [15]. Все параметры, полученные методом Монте-Карло по схеме марковских цепей, демонстрировали достаточные значения эффективного размера выборки больше 200 [16]. Тестирование нуклеотидных последовательностей на соответствие определённой модели накопления замен выполняли с помощью программы IQ-TREE [17]. Реконструкция филогенетических деревьев Байесовским методом с молекулярными часами выполнена по модели GTR с частотной коррекцией встречаемости аминокислотных остатков в последовательности и четырьмя гамма категориями (GTR+F+4G). Генотипирование образцов осуществляли в соответствии с классификациями по S. Homolka и соавт. [18], E. Shitikov и соавт. [19] и G. Napier и соавт. [20]. Генетический профиль лекарственной устойчивости – набор мутаций, придающих резистентность к ПТП, проводили по каталогу мутаций ВОЗ всех категорий [9].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На основе массива данных, содержащих 3612 вариативных признаков, было построено байесовское

филогенетическое древо (рис. 1), которое позволило сделать вывод о том, что основная масса штаммов принадлежит к двум генетическим кладам: Beijing и non-Beijing.

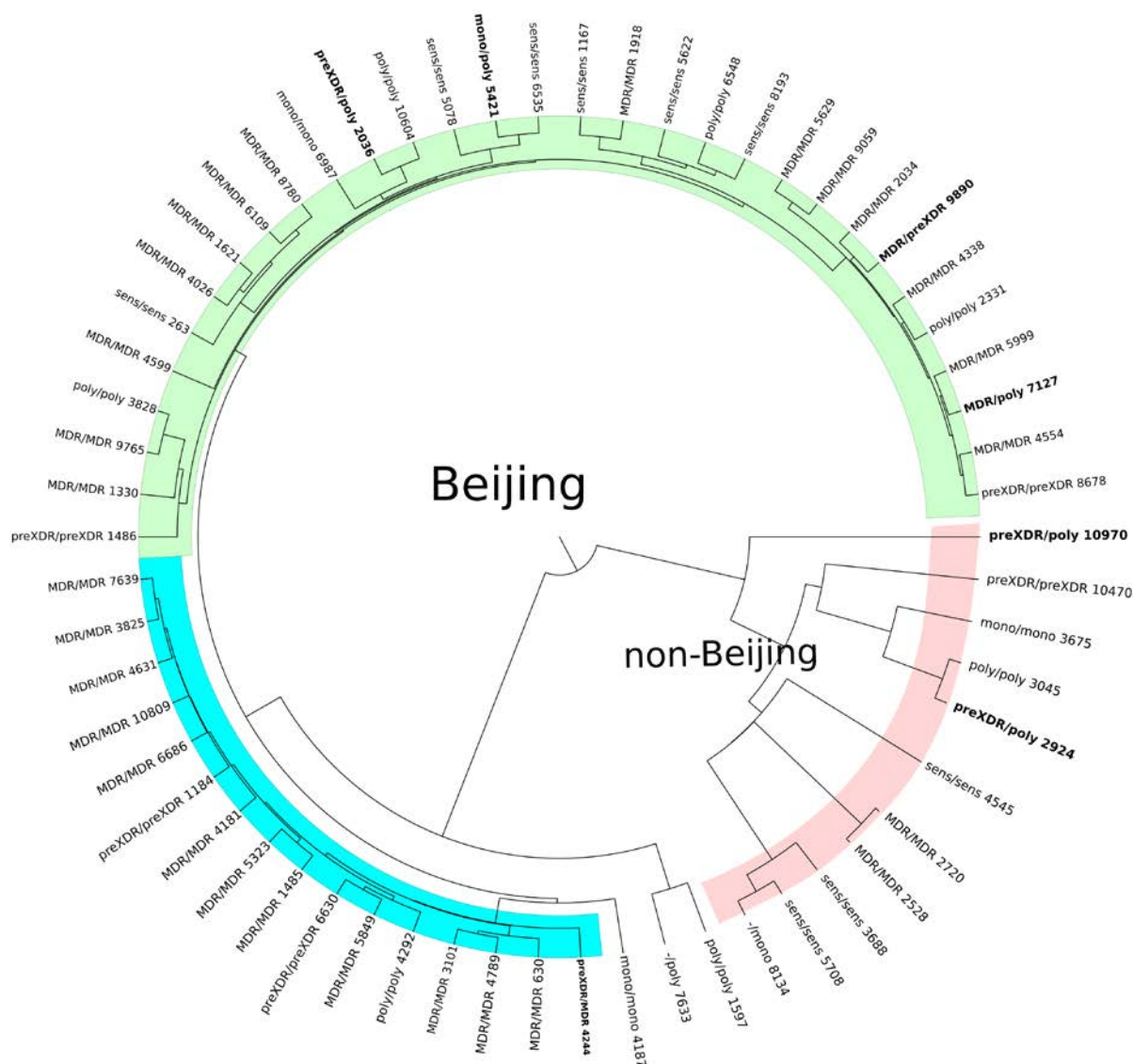


РИС. 1.

Филогенетическое древо 61 генома *M. tuberculosis*, штаммов, выделенных от детей. Верхняя часть древа представлена кластером Central Asian Russian (выделен зелёным). Нижний левый кластер Beijing B0/W148 (выделен голубым). Правее него расположены три генома, относящиеся к субтиту Asian Ancestral. Нижний правый кластер (выделен розовым) – non-Beijing (Ural, S, LAM). При обозначении геномов использованы следующие сокращения: Sens – чувствительность к противотуберкулёзным препаратам; Mono – устойчивость к одному противотуберкулёзному препарату; Poly – устойчивость к нескольким противотуберкулёзным препаратам, но не МЛУ или ШЛУ; MDR – МЛУ; preXDR – преШЛУ; XDR – ШЛУ. Вначале приведена устойчивость, определённая фенотипически, затем через косую черту – определённая геномным анализом. Например, MDR/MDR – фенотипическая и генотипическая устойчивость соответствовала определению МЛУ. Прочерки приведены в случае отсутствия фенотипических данных

FIG. 1.

Circle phylogenetic tree of 61 genomes of *M. tuberculosis* strains isolated from children. The upper part of the tree is represented by the Central Asian Russian cluster (green). The bottom left cluster is Beijing B0/W148 (blue). To the right of it are three genomes belonging to the Asian Ancestral subtype. The lower right cluster (pink) is non-Beijing (Ural, S, LAM). Sens – sensitivity to anti-tuberculosis drugs; Mono – resistance to one anti-TB drug; Poly – resistance to several anti-TB drugs, but not MDR or XDR; MDR – multidrug resistance, i. e. resistance to rifampicin and isoniazid; preXDR – MDR also resistant to any fluoroquinolone (levofloxacin; moxifloxacin); XDR – MDR also resistant to any fluoroquinolone and at least one additional drug (bedaquiline or linezolid). For example, MDR/MDR – phenotypic and genotypic resistance fits the definition of MDR. Question marks are put in case of missing data

Генотип Beijing, преобладающий в России [6, 7, 19], представлен 50 штаммами, со значимым доминированием двух эпидемических субтипов – Central Asian Russian (31/50), B0/W148 (16/50), и Asian Ancestral (3/50) [7, 19]. В группу non-Beijing входили 11 геномов: пять штаммов – Latin-American Mediterranean (LAM), четыре штамма – Ural, и два – S.

Установлено, что из 61 изолята 14,7 % (9/61) были чувствительными к ПТП, 49,2 % (30/61) – обладали МЛУ и 14,7 % (9/61) – пре-ШЛУ. При сравнении профиля устойчивости (МЛУ/пре-ШЛУ) с соответствующим генотипом было выявлено, что изоляты, принадлежащие генотипу Beijing, значимо чаще несли мутации МЛУ/пре-ШЛУ, в частности изоляты сублинии B0/W148 (15/16) по сравнению с другими Beijing (19/34) (χ^2 с поправкой Йейтса = 5,535; $p < 0,05$) и non-Beijing (5/12) (χ^2 = 6,741; $p < 0,05$). У семи штаммов были обнаружены различия по генотипу и фенотипу. Четыре образца, по микробиологическому тесту отнесённые к МЛУ и пре-ШЛУ, не являлись таковыми при выявлении мутаций, ответственных за формирование МЛУ/пре-ШЛУ устойчивости. Три штамма представляли иные различия между моно-/полирезистентностью и МЛУ/пре-ШЛУ (см. рис. 1).

Мутации к препаратам основного ряда

Спектр основных мутаций, полученных по WGS данным *M. tuberculosis* всей выборки, представлен на рисунке 2.

Из 38 штаммов с резистентностью к рифампицину у 35 присутствовали мутации, обнаруженные в *rpoB* гене. Каноническая аминокислотная замена *rpoB* S450L, связанная с высоким уровнем устойчивости к рифампицину при несущественном снижении жизнеспособности штаммов [21], была идентифицирована у 85 % изолятов. Другие клинически значимые мутации в *rpoB* (L430P, D435G, H445N и L452P) обнаружены в единичных случаях и только у представителей Central Asian Russian субтипа. Мутации третьей категории (по классификации ВОЗ – «Uncertain significance»), не имеющие высокой клинической значимости, были обнаружены только в сочетании со «строго ассоциированными» («Association with resistance») позициями у фенотипически резистентных изолятов генотипа Beijing: субтипа Central Asian Russian – в виде четырёх вариантов замен *rpoB* (T399I, I480V и E761D, R827C) и B0/W148 – *rpoB*_L42V. Не было обнаружено ни одной из компенсаторных мутаций в *rpoC* и *rpoA* генах, связанных с устойчивостью к рифампицину.

Каноническая одиночная аминокислотная замена *katG* S315T была обнаружена у 74 % изолятов. С учётом двойных замен (*katG* S315T + *inhA* c-777t (fabG1 c-15t), *katG* S315T + *ahpC* g-48a), её встречаемость увеличивается до 90 %. В целом это совпадает с описываемыми частотами клинических изолятов от взрослых больных МЛУ-ТБ и ранее полученными данными от детей и подростков из России [22, 23]. При этом B0/W148 штаммы имели только одиночную мутацию *katG* S315T. Комбинация мутаций была у одного штамма группы non-Beijing и двух Central Asian Russian. Выявлен устойчивый к изо-

ниазиду мутантный ген *katG* и компенсаторная мутация в гене алкилгидропероксидазы *ahpC*. В дополнение к этому найден штамм с одиночной мутацией в гене *ahpC* c-52t с фенотипической устойчивостью в концентрации 1 мг/л. Из 51 устойчивых к изониазиду изолятов три не показали каких-либо мутаций в генах, связанных с резистентностью.

МЛУ штаммы имели устойчивость к этамбутолу в 69 %. Замены в кодоне 306 гена *embB* обнаружены у 45,8 % (11/24). Также было обнаружено семь мутантных генов с сохранённой чувствительностью к этамбутолу в концентрации 2 мкг/мл. Особенностью коллекции было наличие двойных и тройных мутантных генов у субтипа Central Asian Russian, несущих мутации *embB* и *embA*, и заменами в *embC* (c-1188t и c-1753t), отдельно не имеющих клинической значимости. Такое сочетание мутаций у субтипа Central Asian Russian может, некоторым образом, отражать связи между фенотипической устойчивостью к этамбутолу и генотипом. Наличие мутаций в *ubiA*, по-видимому, не имеет самостоятельного клинического значения для исследуемых нами изолятов, поскольку обнаруженные два случая с заменами в этом гене сохраняли чувствительность к этамбутолу.

В соответствии с новым каталогом мутаций [9], нами были изучены и описаны все возможные варианты нуклеотидных замен гена *pncA*, ассоциированные с ЛУ. У одного из пяти штаммов, с известной фенотипической устойчивостью к пиразинамиду, присутствовала мутация T114P в *pncA*. В остальных изолятах обнаружен широкий спектр мутаций в каждом отдельном положении гена *pncA* (включая вышестоящую промоторную область) и единичные случаи в PPE 35 и Rv3236. Замен в редко встречающихся генах, связанных с устойчивостью к пиразинамиду (*panD*, *clpC*) [24], обнаружено не было.

Мутации к препаратам второго ряда и группы С

Согласно новым рекомендациям ВОЗ, к препаратам второго ряда отнесены фторхинолоны, бедаквилин и линезолид, а к группе С – деламаид, амикацин, стрептомицин и этионамид [1, 9]. Резистентными к фторхинолонам были 12 изолятов. Замены в 94-м кодоне *gyrA* были наиболее распространены среди фенотипически устойчивых штаммов (58 %). Три устойчивых изолята содержали мутации только в гене *gyrB*, шесть резистентных изолятов были без мутаций в *gyrA* и в *gyrB*. Такое распределение мутаций несколько отличается от данных выборки взрослого населения, где одиночные замены в гене *gyrA* достигают 95 % [23, 25].

Мутаций в ключевых генах устойчивости к бедаквилину – *atpE* и *mmpR* – не было обнаружено ни в одном геноме, как и в гене *rplC* (линезолид), и в *ddn* (деламаид) [26], что закономерно при крайне низкой вероятности применения этих антибиотиков для лечения детей исследуемой выборки. Другие замены, описанные для этих препаратов, обнаружены в единичных штаммах: у двух пре-ШЛУ штаммов к бедаквилину (Rv1979c_D286G и *mmpL5_M655T*), у двух монорезистентных (*ddn_R30S* и *fbiA_I208V*) и пре-ШЛУ штаммов (*fgd1_K270M* и *fbiC_a-32g*) к деламаиду.

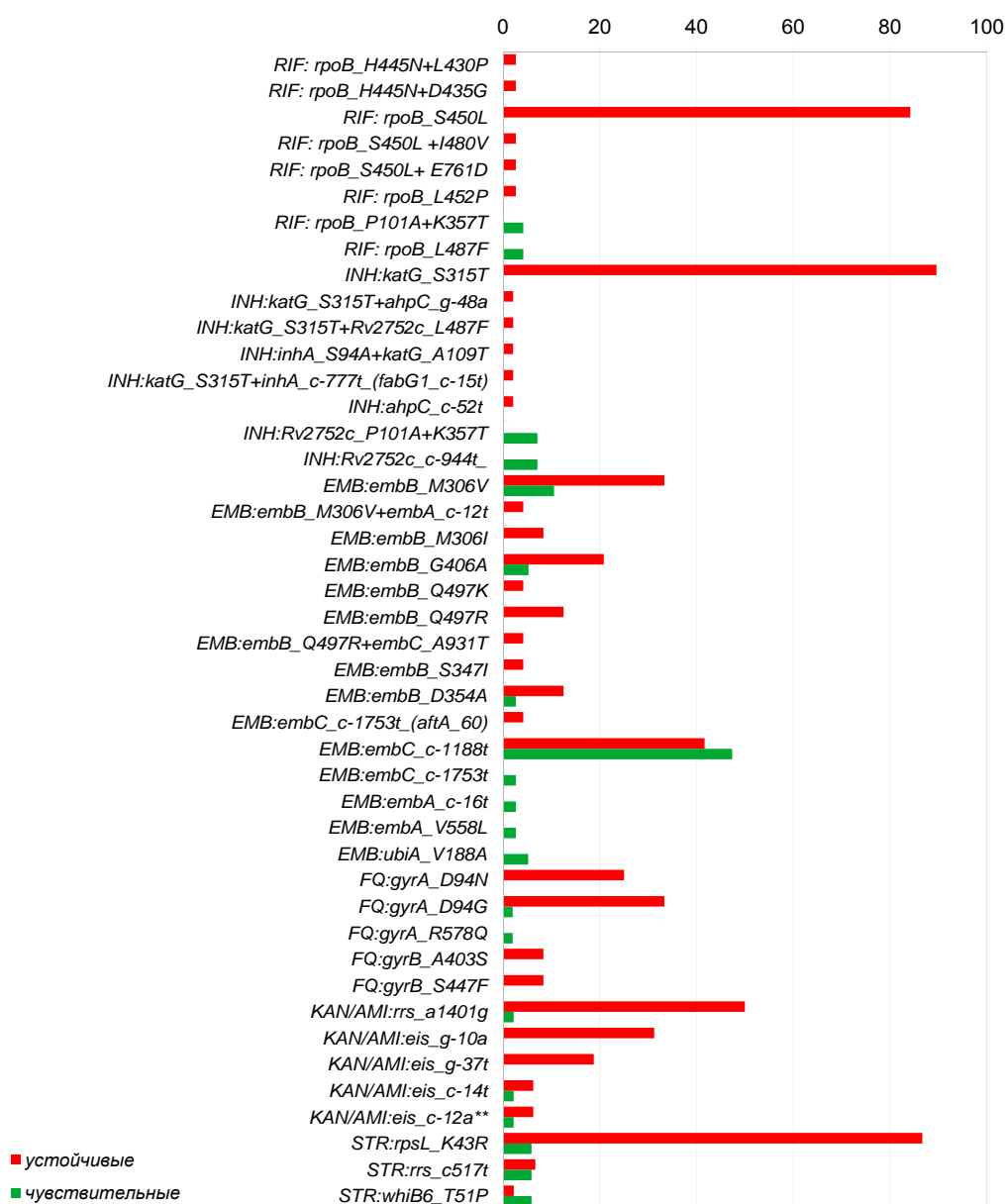


РИС. 2.

Спектр мутаций, выраженный в процентах, ассоциированных с лекарственной устойчивостью. Столбцы представляют конкретную относительную частоту каждой мутации среди восприимчивых (зелёные) и устойчивых (красные) изолятов. Сокращённое название противотуберкулёзных препаратов: RIF – рифампицин, INH – изониазид, EMB – этамбутол, FQ – фторхинолоны, KAN – канамицин, AMI – амикацин, STR – стрептомицин

FIG. 2.

Mutation spectrum expressed as a percentage associated with drug resistance. Bars represent the specific relative frequency of each mutation among susceptible (green) and resistant (red) isolates. Abbreviated anti-tuberculosis drugs: RIF – rifampicin, INH – isoniazid, EMB – ethambutol, FQ – fluoroquinolones, KAN – kanamycin, AMI – amikacin, STR – streptomycin

К этионамиду выявлены мутации ЛУ у 28 штаммов, однако соответствие с результатами теста лекарственной чувствительности было не полным. Это объяснимо наличием частичной перекрёстной устойчивости с изониазидом из-за мутаций гена *inhA*, которые влияют на активность редуктазы *InhA* и её связывающие свойства с токсическими аддуктами. Мутации, которые являются маркером устойчивости к этионамиду, обнаруже-

ны нами в двух штаммах с сохранённой чувствительностью с *inhA* c-777 (*fabG1* c-15t), одном устойчивом штамме с *inhA* g-154a (*fabG1* L203L), и одном устойчивом изоляте с *inhA* t-770c (*fabG1* t-8c). Такие противоположные фенотипы могут быть отражением опосредованного действия мутаций в промоторе *inhA*, приводящих к усилению экспрессии гена, что сказывается на уменьшении токсического действия изониазида и этионамида [27].

Большинство выявленных мутантных генов имели изменения в локусе *ethA*, характеризующиеся потерей рамки считывания и наличием нонсенс мутаций, которые только в трети случаев (3/9) приводили к обнаружению устойчивого фенотипа.

Устойчивость к стрептомицину в любой комбинации имели 76 % (45/59) детских изолятов, а среди МЛУ штаммов все несли фенотипическую устойчивость. При этом наиболее частыми мутациями были *rpsL* K43R и *rrs* c517t, которые в сумме составили 93 % резистентных штаммов, сопоставимые с данными взрослого населения с туберкулезной инфекцией в России [23].

Резистентные к аминогликозидам и капреомицину изоляты преимущественно имели замены в *rrs* a1401g. Следует отметить, что «мутанты» с *rrs* a1401g присутствовали и в двух чувствительных изолятах. Среди устойчивых к трём этим ПТП характерна была только единичная мутация в *rrs* a1401g в 7 из 9 штаммов. Этот факт подтверждает ранее полученные наблюдения выборки российских штаммов взрослого населения, что такая мутация в рибосомальном гене приводит к перекрёстной устойчивости ко всем трём вышеуказанным препаратам [24]. Строго ассоциированные мутации *eis* g-10a, *eis* c-14t, *eis* g-37t были также выявлены в штаммах с устойчивостью только к канамицину. Это также согласуется с ранее полученными данными о том, что мутации в промоторе гена *eis*, усиливающие его транскрипцию, приводят к низкочувствительной монорезистентности к канамицину [28]. Дополнительный анализ устойчивых к аминогликозидам двух изолятов без мутаций в локусах *rrs* и *eis* не выявил каких-либо мутаций в гене *tlyA* – строго связанному с резистентностью – у двух капреомицин-устойчивых изолятов, но один имел две мутации в *whiB6* – не имеющих клинической значимости. Мутации в области *whiB7*, которые обнаруживались при устойчивости к инъекционными ПТП в российских штаммах взрослой выборки, в нашем анализе не выявлены [23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, настоящее исследование даёт информацию о генотипическом разнообразии современных клинических изолятов *M. tuberculosis* у больных туберкулезом российских детей, которое принципиально не отличается от структуры, полученной в выборках от взрослых пациентов. Превалирование генотипа Beijing и эпидемических для России вариантов B0/W148 и Central Asian Russian у детей свидетельствует о стабильной популяционной структуре возбудителя туберкулеза и сохранении тенденций высоких уровней распространения лекарственно-устойчивых форм инфекции на территории страны.

Объединение фенотипических и молекулярно-генетических данных позволило нам дать более полную оценку ЛУ изолятам. Большая часть МЛУ была обусловлена мутациями, не оказывающими негативного влияния на жизнеспособность и трансмиссивность возбудителя (*rpoB*_S450L + *katG*_S315T) [25], что также сви-

детельствует о большом эпидемическом резервуаре штаммов *M. tuberculosis* с МЛУ/пре-ШЛУ, которые способны активно передаваться в популяции. Выявленные отличия в наборе мутаций, связанных с устойчивостью, в большей степени проявлены к препаратам первого ряда, в первую очередь к рифампицину и изониазиду. Высоко трансмиссивные штаммы Beijing B0/W148 несут наиболее часто одиночные некомбинированные мутации к рифампицину и изониазиду, связанные с высоким уровнем резистентности. Это качественно отличает данные эпидемически успешные клоны от других представителей Beijing и non-Beijing, несущих более широкий спектр как клинически значимых мутаций, так и мало связанных с ЛУ. Удивительно, но накопление известных компенсаторных мутаций в МЛУ штаммах, предполагаемых при таких высоких уровнях МЛУ-ТБ в России, не имели широкого проявления. Это может свидетельствовать о глубоко зашедших эволюционных процессах, вызванных неадекватной химиотерапией, вероятно, сформировавших неизвестные компенсаторные механизмы в российской популяции штаммов возбудителя туберкулеза. Вполне очевидно, что описанные молекулярные механизмы адаптации *M. tuberculosis* к лечению ПТП не уникальны для детской популяции, а отражают общие процессы распространения туберкулеза с ЛУ среди жителей России.

Финансирование

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (19-515-55009 Китай_а).

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. WHO. Meeting report of the WHO expert consultation on the definition of extensively drug-resistant tuberculosis, 27–29 October 2020. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/338776> [date of access: 20.06.2022].
2. Zhang Y, Yew WW. Mechanisms of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: Update 2015. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015; 19(11): 1276–1289. doi: 10.5588/ijtld.15.0389
3. Kendall EA, Fofana MO, Dowdy DW. Burden of transmitted multidrug resistance in epidemics of tuberculosis: A transmission modelling analysis. *Lancet Respir Med*. 2015; 3(12): 963–972. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00458-0
4. Zhdanova S, Heysell SK, Ogarkov O, Boyarinova G, Alexeeva G, Pholwat S, et al. Primary multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in 2 regions, Eastern Siberia, Russian Federation. *Emerg Infect Dis*. 2013; 19(10): 1649–1652. doi: 10.3201/eid1910.121108
5. Sinkov V, Ogarkov O, Mokrousov I, Bukin Y, Zhdanova S, Heysell SK. New epidemic cluster of pre-extensively drug resistant isolates of *Mycobacterium tuberculosis* Ural family emerging in Eastern Europe. *BMC Genomics*. 2018; 19(1): 1–9. doi: 10.1186/s12864-018-5162-3

6. Синьков В.В., Савилов Е.Д., Огарков О.Б. Реконструкция эпидемической истории «Пекинского» генотипа *Mycobacterium tuberculosis* в России и странах бывшего СССР по результатам сполготипирования. *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология*. 2011; 26(3): 25-29. doi: 10.3103/S0891416811030050
7. Mokrousov I, Narvskaya O, Vyazovaya A, Millet J, Otten T, Vishnevsky B, et al. *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype in Russia: In search of informative variable-number tandem-repeat loci. *J Clin Microbiol*. 2008; 46(11): 3576-3584. doi: 10.1128/jcm.00414-08
8. Mokrousov I, Vyazovaya A, Iwamoto T, Skiba Y, Pole I, Zhdanova S, et al. Latin-American-Mediterranean lineage of *Mycobacterium tuberculosis*: Human traces across pathogen's phylogeography. *Mol Phylogenet Evol*. 2016; 99: 133-143. doi: 10.1016/j.ympev.2016.03.020
9. WHO. *Catalogue of mutations in Mycobacterium tuberculosis complex and their association with drug resistance: supplementary document*. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/341906> [date of access: 20.06.2022].
10. PRJNA786957. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/bioproject/?term=PRJNA786957> [date of access: 23.06.2022].
11. Li H, Durbin R. Fast and accurate short read alignment with Burrows – Wheeler transform. *Bioinformatics*. 2009; 25(14): 1754-1760. doi: 10.1093/bioinformatics/btp324
12. Danecek P, Bonfield JK, Liddle J, Marshall J, Ohan V, Pollard MO, et al. Twelve years of SAMtools and BCFtools. *Gigascience*. 2021; 16; 10(2): giab008. doi: 10.1093/gigascience/giab008
13. Sinkov V. V. sink/bsatool: First beta pre-release (Version 0.1). *Zenodo*. 2019. doi: 10.5281/zenodo.3352204
14. Bouckaert R, Heled J, Kühnert D, Vaughan T, Wu CH, Xie D, et al. BEAST 2: A software platform for Bayesian evolutionary analysis. *PLoS Comput Biol*. 2014; 10(4): e1003537. doi: 10.1371/journal.pcbi.1003537
15. Rambaut A, Drummond AJ, Xie D, Baele G, Suchard MA. Posterior summarization in Bayesian phylogenetics using tracer 1.7. *Syst Biol*. 2018; 67(5): 901-904. doi: 10.1093/sysbio/syy032
16. Drummond AJ, Bouckaert RR. *Bayesian evolutionary analysis with BEAST*. Cambridge University Press; 2015.
17. Nguyen LT, Schmidt HA, von Haeseler A, Minh BQ. IQ-TREE: A fast and effective stochastic algorithm for estimating maximum-likelihood phylogenies. *Mol Biol Evol*. 2015; 32(1): 268-274. doi: 10.1093/molbev/msu300
18. Homolka S, Projahn M, Feuerriegel S, Ubben T, Diel R, Nübel U, et al. High resolution discrimination of clinical *Mycobacterium tuberculosis* complex strains based on single nucleotide polymorphisms. *PLoS One*. 2012; 7(7): e39855. doi: 10.1371/journal.pone.0039855
19. Shitikov E, Kolchenko S, Mokrousov I, Bespyatykh J, Ischenko D, Ilina E, et al. Evolutionary pathway analysis and unified classification of East Asian lineage of *Mycobacterium tuberculosis*. *Sci Rep*. 2017; 7(1): 9227. doi: 10.1038/s41598-017-10018-5
20. Napier G, Campino S, Merid Y, Abebe M, Woldeamanuel Y, Aseffa A, et al. Robust barcoding and identification of *Mycobacterium tuberculosis* lineages for epidemiological and clinical studies. *Genome Med*. 2020; 12(1): 114. doi: 10.1186/s13073-020-00817-3
21. Fenner L, Egger M, Bodmer T, Altpeter E, Zwahlen M, Jaton K, et al. Effect of mutation and genetic background on drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012; 56(6): 3047-3053. doi: 10.1128/AAC.06460-11
22. Андреевская С.Н., Смирнова Т.Г., Андриевская И.Ю., Киселева Е.А., Ларионова Е.Е., Севастьянова Э.В. и др. Сравнительный анализ фенотипической и генотипической лекарственной чувствительности *Mycobacterium tuberculosis*, выделенных от детей и подростков из стационара. *Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза*. 2018; 3: 30-41. doi: 10.7868/S2587667818030056
23. Jou R, Lee WT, Kulagina EV, Weng JY, Isakova AI, Lin WH, et al. Redefining MDR-TB: Comparison of *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates from Russia and Taiwan. *Infect Genet Evol*. 2019; 72: 141-146. doi: 10.1016/j.meegid.2018.12.031
24. Gopal P, Sarathy JP, Yee M, Ragunathan P, Shin J, Bhushan S, et al. Pyrazinamide triggers degradation of its target aspartate decarboxylase. *Nat Commun*. 2020; 11(1): 1661. doi: 10.1038/s41467-020-15516-1
25. Эргешов А.Э., Андреевская С.Н., Ларионова Е.Е., Смирнова Т.Г., Черноусова Л.Н. Спектр мутаций в генах, ассоциированных с устойчивостью к рифампицину изониазиду и фторхинолонам, у клинических штаммов *M. tuberculosis* отражает трансмиссивность мутантных клонов. *Молекулярная биология*. 2017; 51(4): 595-602. doi: 10.1134/S0026893317030049
26. Gómez-González PJ, Perdigao J, Gomes P, Puyen ZM, Santos-Lazaro D, Napier G, et al. Genetic diversity of candidate loci linked to *Mycobacterium tuberculosis* resistance to bedaquiline, delamanid and pretomanid. *Sci Rep*. 2021; 11(1): 19431. doi: 10.1038/s41598-021-98862-4
27. Ushtanit A, Kulagina E, Mikhailova Y, Makarova M, Safonova S, Zimenkov D. Molecular determinants of ethionamide resistance in clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis*. *Antibiotics*. 2022; 11(2): 133. doi: 10.3390/antibiotics11020133
28. Zaunbrecher MA, Sikes RD Jr, Metchock B, Shinnick TM, Posey JE. Overexpression of the chromosomally encoded aminoglycoside acetyltransferase eis confers kanamycin resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009; 106(47): 20004-20009. doi: 10.1073/pnas.0907925106

REFERENCES

1. WHO. *Meeting report of the WHO expert consultation on the definition of extensively drug-resistant tuberculosis, 27–29 October 2020*. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/338776> [date of access: 20.06.2022].
2. Zhang Y, Yew WW. Mechanisms of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: Update 2015. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015; 19(11): 1276-1289. doi: 10.5588/ijtld.15.0389
3. Kendall EA, Fofana MO, Dowdy DW. Burden of transmitted multidrug resistance in epidemics of tuberculosis: A transmission modelling analysis. *Lancet Respir Med*. 2015; 3(12): 963-972. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00458-0
4. Zhdanova S, Heysell SK, Ogarkov O, Boyarinova G, Alexeeva G, Pholwat S, et al. Primary multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in 2 regions, Eastern Siberia, Russian Federation. *Emerg Infect Dis*. 2013; 19(10): 1649-1652. doi: 10.3201/eid1910.121108
5. Sinkov V, Ogarkov O, Mokrousov I, Bukin Y, Zhdanova S, Heysell SK. New epidemic cluster of pre-extensively drug resistant isolates of *Mycobacterium tuberculosis* Ural family emerging

in Eastern Europe. *BMC Genomics*. 2018; 19(1): 1-9. doi: 10.1186/s12864-018-5162-3

6. Sinkov VV, Savilov ED, Ogarkov OB. Reconstruction of the epidemic history of the Beijing genotype of *Mycobacterium tuberculosis* in Russia and former Soviet countries using spoligotyping. *Molecular Genetics Microbiology and Virology*. 2011; 26(3): 25-29. (In Russ.). doi: 10.3103/S0891416811030050

7. Mokrousov I, Narvskaya O, Vyazovaya A, Millet J, Otten T, Vishnevsky B, et al. *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype in Russia: In search of informative variable-number tandem-repeat loci. *J Clin Microbiol*. 2008; 46(11): 3576-3584. doi: 10.1128/jcm.00414-08

8. Mokrousov I, Vyazovaya A, Iwamoto T, Skiba Y, Pole I, Zhdanova S, et al. Latin-American-Mediterranean lineage of *Mycobacterium tuberculosis*: Human traces across pathogen's phylogeography. *Mol Phylogenet Evol*. 2016; 99: 133-143. doi: 10.1016/j.ympev.2016.03.020

9. WHO. *Catalogue of mutations in Mycobacterium tuberculosis complex and their association with drug resistance: supplementary document*. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/341906> [date of access: 20.06.2022].

10. PRJNA786957. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/bioproject/?term=PRJNA786957> [date of access: 23.06.2022].

11. Li H, Durbin R. Fast and accurate short read alignment with Burrows – Wheeler transform. *Bioinformatics*. 2009; 25(14): 1754-1760. doi: 10.1093/bioinformatics/btp324

12. Danecek P, Bonfield JK, Liddle J, Marshall J, Ohan V, Pollard MO, et al. Twelve years of SAMtools and BCFtools. *Gigascience*. 2021; 16; 10(2): giab008. doi: 10.1093/gigascience/giab008

13. Sinkov V. Vsink/bsatool: First beta pre-release (Version 0.1). *Zenodo*. 2019. doi: 10.5281/zenodo.3352204

14. Bouckaert R, Heled J, Kühnert D, Vaughan T, Wu CH, Xie D, et al. BEAST 2: A software platform for Bayesian evolutionary analysis. *PLoS Comput Biol*. 2014; 10(4): e1003537. doi: 10.1371/journal.pcbi.1003537

15. Rambaut A, Drummond AJ, Xie D, Baele G, Suchard MA. Posterior summarization in Bayesian phylogenetics using tracer 1.7. *Syst Biol*. 2018; 67(5): 901-904. doi: 10.1093/sysbio/syy032

16. Drummond AJ, Bouckaert RR. *Bayesian evolutionary analysis with BEAST*. Cambridge University Press; 2015.

17. Nguyen LT, Schmidt HA, von Haeseler A, Minh BQ. IQ-TREE: A fast and effective stochastic algorithm for estimating maximum-likelihood phylogenies. *Mol Biol Evol*. 2015; 32(1): 268-274. doi: 10.1093/molbev/msu300

18. Homolka S, Projahn M, Feuerriegel S, Ubben T, Diel R, Nübel U, et al. High resolution discrimination of clinical *Mycobacterium tuberculosis* complex strains based on single nucleotide polymorphisms. *PLoS One*. 2012; 7(7): e39855. doi: 10.1371/journal.pone.0039855

19. Shitikov E, Kolchenko S, Mokrousov I, Bespyatykh J, Ischenko D, Ilina E, et al. Evolutionary pathway analysis and unified classification of East Asian lineage of *Mycobacterium tuberculosis*. *Sci Rep*. 2017; 7(1): 9227. doi: 10.1038/s41598-017-10018-5

20. Napier G, Campino S, Merid Y, Abebe M, Woldeamanuel Y, Aseffa A, et al. Robust barcoding and identification of *Mycobacterium tuberculosis* lineages for epidemiological and clinical studies. *Genome Med*. 2020; 12(1): 114. doi: 10.1186/s13073-020-00817-3

21. Fenner L, Egger M, Bodmer T, Altpeter E, Zwahlen M, Jaton K, et al. Effect of mutation and genetic background on drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012; 56(6): 3047-3053. doi: 10.1128/AAC.06460-11

22. Andreevskaya SN, Smirnova TG, Andrievskaya IYu, Kiseleva EA, Larionova EE, Sevastyanova EV, et al. The comparative analysis of phenotypic and genotypic drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* isolated from children and adolescents at the hospital of the central TB research institute in 2011-2018. *Vestnik Tsentral'nogo nauchno-issledovatel'skogo instituta tuberkuleza*. 2018; 3: 30-41. (In Russ.). doi: 10.7868/S2587667818030056

23. Jou R, Lee WT, Kulagina EV, Weng JY, Isakova AI, Lin WH, et al. Redefining MDR-TB: Comparison of *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates from Russia and Taiwan. *Infect Genet Evol*. 2019; 72: 141-146. doi: 10.1016/j.meegid.2018.12.031

24. Gopal P, Sarathy JP, Yee M, Ragunathan P, Shin J, Bhushan S, et al. Pyrazinamide triggers degradation of its target aspartate decarboxylase. *Nat Commun*. 2020; 11(1): 1661. doi: 10.1038/s41467-020-15516-1

25. Ergeshov A, Andreevskaya SN, Larionova EE, Smirnova TG, Chernousova LN. The spectrum of mutations in genes associated with resistance to rifampicin, isoniazid, and fluoroquinolones in the clinical strains of *M. tuberculosis* reflects the transmissibility of mutant clones. *Molecular Biology*. 2017; 51(4): 595-602. (In Russ.). doi: 10.1134/S0026893317030049

26. Gómez-González PJ, Perdigo J, Gomes P, Puyen ZM, Santos-Lazaro D, Napier G, et al. Genetic diversity of candidate loci linked to *Mycobacterium tuberculosis* resistance to bedaquiline, delamanid and pretomanid. *Sci Rep*. 2021; 11(1): 19431. doi: 10.1038/s41598-021-98862-4

27. Ushtanit A, Kulagina E, Mikhailova Y, Makarova M, Safonova S, Zimenkov D. Molecular determinants of ethionamide resistance in clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis*. *Antibiotics*. 2022; 11(2): 133. doi: 10.3390/antibiotics11020133

28. Zaunbrecher MA, Sikes RD Jr, Metchock B, Shinnick TM, Posey JE. Overexpression of the chromosomally encoded aminoglycoside acetyltransferase eis confers kanamycin resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009; 106(47): 20004-20009. doi: 10.1073/pnas.0907925106

Сведения об авторах

Хромова Полина Андреевна – младший научный сотрудник лаборатории эпидемиологически и социально значимых инфекций, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: polina.and38@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6449-5060>

Жданова Светлана Николаевна – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории эпидемиологически и социально значимых инфекций, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: svetnii73@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-7160-9700>

Соловьёва Наталья Сергеевна – кандидат медицинских наук, заведующая бактериологической лабораторией, ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, e-mail: baclab@spbniif.ru

Синьков Вячеслав Владимирович – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории эпидемиологически и социально значимых инфекций, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: vsinkov@yandex.com, <https://orcid.org/0000-0003-3396-9590>

Машарский Алексей Эльвинович – кандидат биологических наук, ведущий специалист, Ресурсный центр «Центр Биобанк», Научный парк, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», e-mail: alexey.masharsky@spbu.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7647-1034>

Вязовая Анна Александровна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии и эволюционной генетики, ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера», e-mail: annavyazovaya@pasteurorg.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9140-8957>

Мокроусов Игорь Владиславович – доктор биологических наук, заведующий лабораторией молекулярной эпидемиологии и эволюционной генетики, ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера», e-mail: imokrousov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5924-0576>

Рычкова Любовь Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2910-0737>

Колесникова Любовь Ильинична – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, научный руководитель, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3354-2992>

Журавлев Вячеслав Юрьевич – кандидат медицинских наук, руководитель отдела лабораторных исследований, ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиатрии и пульмонологии» Минздрава России, e-mail: jouravlev-slava@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6906-6225>

Огарков Олег Борисович – доктор медицинских наук, заведующий отделом эпидемиологии и микробиологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: obogarkov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3168-1983>

Information about the authors

Polina A. Khromova – Junior Research Officer at the Laboratory of Epidemiologically and Socially Significant Infections, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: polina.and38@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6449-5060>

Svetlana N. Zhdanova – Dr. Sc. (Med.), Leading Research Officer at the Laboratory of Epidemiologically and Socially Significant Infections, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: svetnii73@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-7160-9700>

Natalya S. Solovieva – Cand. Sc. (Med.), Head of Bacteriological Laboratory, Saint Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, e-mail: baclab@spbniif.ru

Vyacheslav V. Sinkov – Cand. Sc. (Med.), Senior Research Officer at the Laboratory of Epidemiologically and Socially Significant Infections, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: vsinkov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3396-9590>

Alexey E. Masharsky – Cand. Sc. (Med.), Leading Specialist, The Bio-Bank Resource Center, Research Park, Saint Petersburg State University, e-mail: alexey.masharsky@spbu.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7647-1034>

Anna A. Vyazovaya – Cand. Sc. (Biol.), Senior Research Officer at the Laboratory of Molecular Epidemiology and Evolutionary Genetics, Pasteur Saint Petersburg Research Institute of Epidemiology and Microbiology, e-mail: annavyazovaya@pasteurorg.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9140-8957>

Igor V. Mokrousov – Dr. Sc. (Biol.), Head of Molecular Epidemiology and Evolutionary Genetics Laboratory, Saint Petersburg Pasteur Institute, e-mail: imokrousov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5924-0576>

Lyubov V. Rychkova – Dr. Sc. (Med.), Professor, Corresponding Member of RAS, Director, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2910-0737>

Lyubov I. Kolesnikova – Dr. Sc. (Med.), Professor, Academician of RAS, Academic Director, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3354-2992>

Vyacheslav Yu. Zhuravlev – Cand. Sc. (Med.), Leading Research Officer, Coordinator of Laboratory Diagnostics Direction, Head of Laboratory for Etiological Diagnostics, Saint Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, e-mail: jouravlev-slava@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6906-6225>

Oleg B. Ogarkov – Dr. Sc. (Med.), Head of the Laboratory of Epidemiologically and Socially Significant Infections, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: obogarkov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3168-1983>

ОПЫТ РАЗРАБОТКИ И ВАЛИДАЦИИ МЕТОДА ОПРЕДЕЛЕНИЯ ТЕСТОСТЕРОНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОЙ ЖИДКОСТНОЙ ОБРАЩЁННО-ФАЗОВОЙ ХРОМАТОГРАФИИ С ТАНДЕМНОЙ МАСС-СЕЛЕКТИВНОЙ ДЕТЕКЦИЕЙ АНАЛИТА

Сутурина Л.В.,
Бельских А.В.,
Шолохов Л.Ф.,
Рашидова М.А.,
Данусевич И.Н.,
Лазарева Л.М.,
Наделяева Я.Г.,
Беленькая Л.В.,
Аталян А.В.,
Вильсон Н.И.,
Игумнов И.А.,
Иевлева К.Д.,
Егорова И.Ю.,
Баирова Т.А.

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

Автор, ответственный за переписку:
Сутурина Лариса Викторовна,
e-mail: Lsuturina@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Исследование тестостерона является основным методом выявления гиперандрогенизма, одного из важных критериев диагностики синдрома поликистозных яичников (СПКЯ). Жидкостная tandemная масс-спектрометрия (ЖХ-МС/МС) рассматривается в настоящее время как наиболее предпочтительный метод определения тестостерона у женщин, а его валидация является необходимым этапом для обеспечения воспроизводимых результатов исследования андрогенов в клинической практике и при проведении популяционных исследований распространённости СПКЯ. **Цель работы.** Разработать и валидировать метод определения общего тестостерона в сыворотке крови с использованием высокоэффективной ЖХ-МС/МС для диагностики гиперандрогении при проведении эпидемиологического исследования распространённости синдрома поликистозных яичников и его фенотипов в Восточной Сибири (ESPEP STUDY).

Материалы и методы. Определение тестостерона в сыворотке крови проводилось с применением трёхквартупольного tandemного масс-спектрометра LCMS-8060 (Shimadzu, Япония). Метод разработан с применением самостоятельно приготовленных образцов очищенной сыворотки крови человека, свободной от тестостерона, с известным содержанием исследуемого аналита. При апробации методики использованы образцы сыворотки крови женщин репродуктивного возраста.

Результаты. В ходе разработки метода оптимальные хроматографические условия получили при использовании колонки Kromasil 100-2.5-C18 (2,1 мм × 100 мм; AkzoNobel, Нидерланды), при изократическом режиме элюирования с применением подвижной фазы, состоящей из ацетонитрила и 0,1%-го водного раствора муравьиной кислоты. Общая скорость потока составила 0,35 мл/мин. Нижний предел количественного определения составил 5 нг/дл со средней точностью 100,2 %. При апробации метода в тестовой популяционной выборке из 1138 женщин репродуктивного возраста (средний возраст – 34,3 ± 6,3 года) медиана концентрации тестостерона составила 26,9 нг/дл.

Заключение. Предложенный метод определения тестостерона в сыворотке крови обладает приемлемой точностью, линейностью и воспроизводимостью, характеризуется простой и быстрой пробоподготовкой и может использоваться при проведении популяционных эпидемиологических исследований распространённости СПКЯ и его фенотипов и в клинической практике.

Ключевые слова: тестостерон, валидация, ВЭЖХ-МС/МС, гиперандрогенизм, СПКЯ

Для цитирования: Сутурина Л.В., Бельских А.В., Шолохов Л.Ф., Рашидова М.А., Данусевич И.Н., Лазарева Л.М., Наделяева Я.Г., Беленькая Л.В., Аталян А.В., Вильсон Н.И., Игумнов И.А., Иевлева К.Д., Егорова И.Ю., Баирова Т.А. Опыт разработки и валидации метода определения тестостерона в сыворотке крови женщин репродуктивного возраста с использованием высокоэффективной жидкостной обращённо-фазовой хроматографии с tandemной масс-селективной детекцией аналита. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(6): 92-101. doi: 10.29413/ABS.2022-7.6.9

Статья получена: 23.05.2022

Статья принята: 02.12.2022

Статья опубликована: 29.12.2022

THE EXPERIENCE IN THE DEVELOPMENT AND VALIDATION OF METHOD FOR TESTOSTERONE MEASUREMENT IN BLOOD SERUM OF PREMENOPAUSAL WOMEN USING HPLC-MS/MS

Suturina L.V.,
Belskikh A.V.,
Sholokhov L.F.,
Rashidova M.A.,
Danusevich I.N.,
Lazareva L.M.,
Nadeliaeva I.G.,
Belenkaia L.V.,
Atalyan A.V.,
Vilson N.I.,
Igumnov I.A.,
Ievleva K.D.,
Egorova I.Yu.,
Bairova T.A.

Research Centre for Family Health
and Human Reproduction Problems
(Timiryazeva str. 16, Irkutsk 664003,
Russian Federation)

Corresponding author:
Larisa V. Suturina,
e-mail: Lsuturina@mail.ru

ABSTRACT

Testosterone assessment is essential for detecting biochemical hyperandrogenism, one of the important diagnostic criteria of polycystic ovary syndrome (PCOS) both in clinical practice and in epidemiological studies. Currently, tandem liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS/MS) is the most preferred technique to measure testosterone level in women. Its validation is important to reproducibility of androgen tests results for clinical practice and for epidemiological studies of the prevalence PCOS.

The aim of the study. To develop and validate a method for determining total testosterone in blood serum using highly efficient LC-MS/MS to assess androgenemia in the epidemiological study of the prevalence of PCOS and its phenotypes in Eastern Siberia (ESPEP STUDY).

Materials and methods. We determined a total testosterone level in serum blood using triple quadrupole mass spectrometer LCMS-8060 (Shimadzu, Japan). The protocol of technique was developed using self-prepared purified human testosterone-free serum with a known concentration of analyzed compound. We used the serum samples of women of reproductive age to test the developed method.

Results. Optimum chromatographic conditions were obtained with a Kromasil 100-2.5-C18 column (2.1 mm × 100 mm; AkzoNobel, Netherlands), and an isocratic elution mode using a mobile phase consisting of acetonitrile and 0.1 % aqueous solution of formic acid. The total flow rate was 0.35 ml/min. The lower limit of quantification was 5 ng/dl with an average accuracy of 100.2 %. During the approbation of the method in a test population sample of 1138 premenopausal women (mean age – 34.3 ± 6.3 years), the median testosterone concentration was 26.9 ng/dl.

Conclusion. It was found that the proposed method for determining testosterone in blood serum has acceptable linearity and reproducibility and meets the requirements for bioanalytical methods under the regulatory documentation. This method can be used for clinical practice and epidemiological study of the prevalence of PCOS.

Key words: testosterone, validation, HPLC-MS/MS, hyperandrogenism, PCOS

For citation: Suturina L.V., Belskikh A.V., Sholokhov L.F., Rashidova M.A., Danusevich I.N., Lazareva L.M., Nadeliaeva I.G., Belenkaia L.V., Atalyan A.V., Vilson N.I., Igumnov I.A., Ievleva K.D., Egorova I.Yu., Bairova T.A. The experience in the development and validation of method for testosterone measurement in blood serum of premenopausal women using HPLC-MS/MS. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(6): 92-101. doi: 10.29413/ABS.2022-7.6.9

Received: 23.05.2022
Accepted: 02.12.2022
Published: 29.12.2022

ВВЕДЕНИЕ

Исследование тестостерона является основным методом выявления биохимического гиперандрогенизма, одного из важных критериев диагностики синдрома поликистозных яичников (СПКЯ). Наряду с гиперандрогенизмом и специфичными изменениями структуры яичников, СПКЯ характеризуется нарушениями менструальной и репродуктивной функции, а также выраженными метаболическими расстройствами, которые коррелируют с тяжестью гиперандрогенизма [1–4]. СПКЯ считается самой распространённой эндокринопатией и выявляется, по различным данным, у 6–15 % женщин репродуктивного возраста [5, 6]. Одной из причин такой вариабельности распространённости СПКЯ, наряду с особенностями изучаемых популяций и используемых диагностических критериев, является отсутствие стандартных подходов к исследованию андрогенов [7]. Наиболее широко используемыми методами измерения уровня общего тестостерона в сыворотке или плазме крови являются радиоиммунный анализ (РИА) и иммуноферментный анализ (ИФА). Однако в настоящее время ИФА рекомендуется, в основном, для исследования уровня тестостерона у мужчин, так как для лиц, имеющих более низкие концентрации этого гормона, чувствительность и специфичность данного метода недостаточны [8]. Известно, что только 1–3 % тестостерона не связывается с белками плазмы, а наличие других стероидов схожей структуры может приводить к погрешностям в анализе. Методики, включающие экстракцию и хроматографию, обеспечивают несколько преимуществ, в частности, удаление белков и разделение перекрёстно реагирующих стероидов [9]. Доказано, что исследования тестостерона как с помощью РИА с экстракцией и хроматографией, так и с использованием жидкостной tandemной масс-спектрометрии (ЖХ-МС/МС), одинаково эффективны для диагностики СПКЯ, однако метод ЖХ-МС/МС предпочтительнее, учитывая относительную простоту его автоматизации [10]. В последнее десятилетие данный метод рассматривается в качестве «золотого стандарта» для определения тестостерона у женщин в клинической практике и научных исследованиях [11, 12]. Современные требования к проведению популяционных исследований распространённости СПКЯ, а также стандарты репортирования результатов изучения гиперандрогенизма в ведущих профильных научных журналах предполагают использование современных, высокоэффективных подходов для определения тестостерона [7, 13, 14]. При этом валидация методик исследования андрогенов рассматривается как совершенно необходимый этап, обеспечивающий точность и сопоставимость результатов, полученных в разных лабораториях [9, 15].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Разработка и валидация метода определения общего тестостерона в сыворотке крови с использованием высокоэффективной ЖХ-МС/МС для диагностики гиперандрогенизма при проведении эпидемиологического исследования распространённости синдрома поликистоза яичников и его фенотипов в Восточной Сибири (ESPEP STUDY) [16].

рандрогенизма при проведении эпидемиологического исследования распространённости синдрома поликистоза яичников и его фенотипов в Восточной Сибири (ESPEP STUDY) [16].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами были использованы аналитические стандарты тестостерона, приобретённые в компании Sigma Aldrich; изотопно-меченый [$^2\text{H}_3$]-Тестостерон (внутренний стандарт) приобретался в компании ALSACHIM (Франция). Все органические растворители имели квалификацию «MS-grade» или «особо чистый» (ОСЧ). Квалификация химических реактивов, использованных в работе, соответствовала стандартным требованиям к проведению биоаналитических исследований [17, 18].

Для приготовления контрольных и калибровочных растворов в «холостой» биологический материал помещали точно дозированное количество раствора аналитического стандарта. В ходе приготовления модельных смесей исходный биоматериал разбавляли не более чем на 5 % от его объёма, для того чтобы полученная смесь максимально соответствовала по составу реальной человеческой плазме или сыворотке крови. Сыворотка крови человека, свободная от тестостерона, была приготовлена самостоятельно из пулированной женской сыворотки крови, взятой от разных доноров репродуктивного возраста, с помощью пропускания через препаративную колонку-поглотитель, наполненную активированным углём [19]. Очистка производилась до получения хроматограммы «холостого» образца, не содержащей следов тестостерона. В среднем, для полноценной подготовки плазмы нам требовалось от 3 до 5 раз пропустить интактный биоматериал через стеклянную колонку длиной 200 мм и внутренним диаметром 6 мм, плотно наполненную гранулами активированного угля размером около 0,5 мм. Для ускорения процесса использовался вакуум водоструйного насоса, приложенный к приёмной колбе.

Хроматографическое разделение выполнено на системе Shimadzu Nexera X2 (Япония) с двумя насосами высокого давления и созданием градиента на стороне высокого давления. Детекция аналита осуществлялась с применением трёхквადрупольного tandemного масс-спектрометра LCMS-8060 (Shimadzu, Япония) в режиме положительной ионизации с гибридным сдвоенным источником ионизации (DUI) и применением техники мониторинга множественных реакций (MRM).

Разработка и оптимизация метода анализа

При подборе хроматографических условий для достижения наиболее эффективного разделения мы пробовали использовать ряд хроматографических колонок с сорбентами C18 (Kromasil, Luna), C8 (ACE C8) и бифенильными модификаторами (Raptor Biphenyl). В каждом случае мы пытались подобрать оптимальные условия для отделения тестостерона от эндогенных компонентов. Наличие эндогенных примесей было связано с при-

менением сравнительно простой, но дешёвой и экспрессной методикой пробоподготовки. Важным фактором при подборе условия являлось суммарное время хроматографирования, т. к. одной из наших задач являлось построение максимально простого и экспрессного метода. Приемлемые хроматографические параметры были получены с применением колонки Kromasil 100-2.5-C18 (2,1 мм × 100 мм; AkzoNobel, Нидерланды) при изократическом режиме элюирования со скоростью 0,35 мл/мин. Состав подвижной фазы – 80 : 20 (v : v) ацетонитрил : 0,1%-й водный раствор муравьиной кислоты. В колоночном термостате поддерживали температуру 40 °С. В этих условиях суммарное время проведения хроматографического определения составило 1,5 минуты.

Для детектирования тестостерона и внутреннего стандарта использовались следующие MRM переходы: m/z 289,00 > 97,30; 289,00 > 109,20; 289,00 > 79,15 – для тестостерона, и m/z 292,00 > 109,20; 292,00 > 79,15; 292,00 > 97,30 – для $[^2H_3]$ -тестостерона. Количественные расчёты производили по хроматограммам полного ионного тока (TIC).

Параметры квадрупольной системы: режим регистрации катионов, время сканирования – 50 мс, давление соударительного газа – 270 КПа, разрешение квадрупольной системы «юнит», энергия соударения по каналам тестостерона составила 21 В для переходов с m/z 289,00 > 97,30 и 289,00 > 109,20, и 46 В – для перехода 289,00 > 79,15. Для $[^2H_3]$ -тестостерона энергия соударения по каналам составила 29 В для перехода с m/z 292,00 > 109,20; 49 В – для перехода с m/z 292,00 > 79,15; и 46 В – для канала m/z 292,00 > 97,30.

Параметры ионного источника: напряжение капилляра ESI – 4000 В, напряжение коронарного разряда DUIS – 4500 В, температура ионного источника – 300 °С, поток газа-нагревателя – 10 л/мин, поток газа распылителя – 2 л/мин, поток газа завесы – 10 л/мин, температура линии десольватации – 250 °С.

Приготовление растворов стандартных образцов

Навеску стандарта тестостерона в количестве около 5,0 мг (точная навеска) помещали в центрифужную пробирку и разводили в соответствующем количестве ацетонитрила для получения раствора 1 мг/мл (сток-раствор). Разбавленные растворы готовились из сток-раствора путём разведения в ацетонитриле до получения соответствующих концентраций, удобных для построения калибровочной зависимости. Исходный сток-раствор тестостерона хранили при –20 °С, разбавленные растворы хранили не более 1 недели при температуре +4 °С.

Методика пробоподготовки

Модифицированный метод SALLE (Salting-out Assisted Liquid-Liquid Extraction) [20] был выбран как наиболее подходящий при разработке метода. Метод твёрдофазной экстракции показался нам недостаточно быстрым, тогда как классические методы осаждения белков и жидкостной экстракции не позволяли добиться приемлемых результатов по чувствительности и воспроизводимости.

Предварительно приготовленные пробы калибровочных стандартов и образцов контроля качества уравновешивались при комнатной температуре. В чистую пробирку типа Эппендорф объёмом 1,5 мл помещали 200 мкл биологического образца, 25 мкл рабочего раствора внутреннего стандарта, 600 мкл ацетонитрила, 200 мкл 3М водного раствора сульфата аммония и тщательно перемешивали на пробирочном вортексе при 2500 об./мин в течение 15 секунд. Далее пробирки центрифугировали при 2952 г в течение 2 мин при температуре 20 °С, отбирали 400 мкл верхнего слоя и переносили в вialу для хроматографического анализа. Количественное определение проводили методом внутреннего стандарта по соотношению площадей хроматографических пиков тестостерона и изотопно-меченого $[^2H_3]$ -тестостерона.

Калибровочные кривые

Девять ненулевых калибровочных стандартов в двух повторностях готовились для каждого аналитического цикла. Концентрации калибровочных стандартов составляли 5; 10; 30; 50; 70; 100; 200; 300 и 500 нг/дл. Все полученные данные аппроксимировались с использованием весового коэффициента $1 / C^2$, где C – концентрация аналита. Для аппроксимации использовалась функция второго порядка, а оценка правильности построения калибровочных кривых проводилась методом обратного расчёта.

Объекты исследования

Для апробации методики использованы образцы сыворотки крови 1138 женщин репродуктивного возраста (средний возраст – $34,3 \pm 6,3$ года), рекрутированных во время ежегодного профилактического осмотра по месту работы в период с 2016 по 2019 г. в Иркутской области и Республике Бурятия (Российская Федерация), отвечающих следующим критериям включения: возраст – от 18 до 45 лет, подписанное информированное согласие. Критериями исключения были: беременность или лактация в настоящее время, гистерэктомия или/и удаление придатков с обеих сторон, абляция эндометрия и/или эмболизация маточных артерий, приём гормональных препаратов и/или инсулиносенситайзеров.

Этическая экспертиза

Все процедуры, выполненные в исследовании с участием людей, соответствовали этическим стандартам Комитета по биомедицинской этике при ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ и Хельсинкской декларации 1964 г. с её последующими изменениями. Информированное добровольное согласие было получено от каждой участницы исследования.

Статистический анализ

Для оценки точности, воспроизводимости и оценки стабильности проб подсчитывались номинальные и средние значения концентрации, стандартное отклонение и коэффициент вариации. Значения концентрации тестостерона в выборке тестовой популяции представлены в виде медианы и перцентилей (5-го, 25-го, 75-го

и 95-го), поскольку распределение наблюдаемой величины не соответствовало закону нормального распределения (критерий Колмогорова – Смирнова).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Валидация метода

В ходе выполнения валидации метода экспериментально рассчитанные концентрации калибровочных стандартов находились в пределах $\pm 15\%$ номинальных значений (за исключением нижнего предела количественного определения, для которого это значение должно находиться в пределах $\pm 20\%$). Калибровочные кривые для тестостерона обладали необходимой точностью в диапазоне концентраций от 5 до 500 нг/дл, с коэффициентами детерминации (r^2) более 0,98. Репрезентативная калибровочная кривая приведена на рисунке 1. Для оценки селективности и специфичности сравнивали

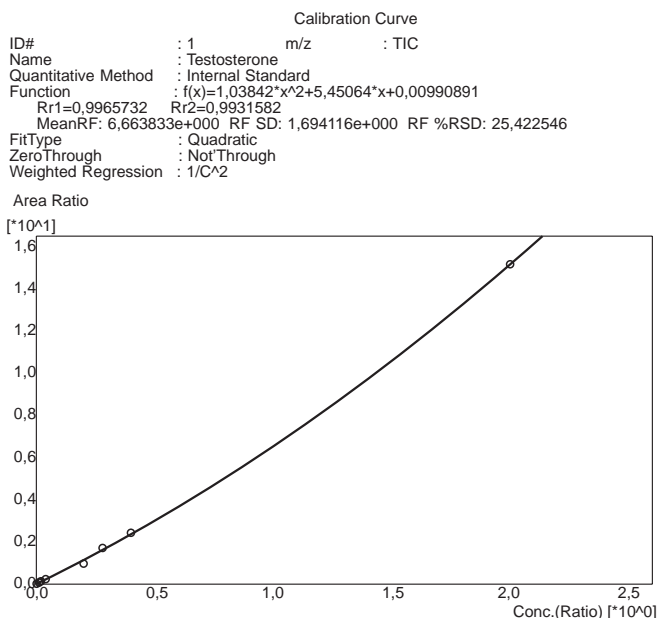


РИС. 1.

Калибровочная кривая. Quantitative method – способ количественного расчёта; Internal Standard – метод внутреннего стандарта; Function – вид аппроксимирующей калибровочной функции с коэффициентами; Rr1 – коэффициент корреляции r ; Rr2 – коэффициент детерминации r^2 ; Fit Type – математическое наименование аппроксимирующей функции; Zero Through – принудительное прохождение калибровочной функции через точку начала координат; Weight Regression – весовой коэффициент

FIG. 1.

Calibration curve. Quantitative method – a method of quantitative calculation; Internal Standard – internal standard method; Function – type of approximating calibration function with coefficients; Rr1 – correlation coefficient r ; Rr2 – coefficient of determination r^2 ; Fit Type – mathematical name of the approximating function; Zero Through – forced passage of the calibration function through the point of origin; Weight Regression – weight coefficient

хроматограммы «холостых» образцов из разных циклов подготовки биоматериала и хроматограммы проб с содержанием тестостерона на уровне 5 нг/дл. В соответствии с нормативами, определение выполнялось в 6 повторениях с использованием разных источников очищенной плазмы крови. Отдельно оценивалась возможность использования сыворотки и гемолизированной плазмы крови. Интерферирующие соединения давали пики на времени удерживания тестостерона, не превышающие 20 % от средней площади пика для калибровочного образца с низшей концентрацией. Типичные хроматограммы для подготовленной «холостой» пробы, образца «Зеро» (добавлен внутренний стандарт, но не добавлен аналит), пробы в нижнем и верхнем пределах количественного определения (НПКО и ВПКО соответственно) показаны на рисунке 2.

Нижний предел количественного определения

При оценке уровня НПКО в ходе обратного расчёта получены значения концентраций, варьирующиеся от 4,9 до 5,3 нг/дл. Коэффициенты вариации для повторных проб не превышали 20 %, а значение точности определения варьировалось от 97,3 до 106,3 %. Коэффициенты детерминации (r^2) находятся в пределах нормируемых погрешностей для всех пяти проведённых в рамках валидации аналитических циклов (0,9869–0,9967), таким образом, НПКО для данного метода может быть принят на уровне 5 нг/дл.

Точность, сходимость/воспроизводимость

Оценка внутрисерийной точности и прецизионности была проведена путём анализа нескольких приготовлений образцов с разными концентрациями тестостерона в плазме человека. Всего анализировали по 6 контрольных образцов на уровне НПКО (5 нг/дл), с низкой (КО НИЗК, 15 нг/дл), средней (КО СРЕДН, 150 нг/дл) и высокой (КО ВЫС, 350 нг/дл) концентрациями. Результаты оценки точности и воспроизводимости полностью соответствуют регуляторным требованиям, а метод является нормально воспроизводимым. Основные результаты оценки внутри- и межсерийной точности и воспроизводимости представлена в таблице 1.

Оценка стабильности проб

Оценка стабильности образцов производилась в стандартных условиях с использованием контрольных образцов с низкой и высокой концентрациями. Оценивали стабильность пробы при нахождении образца в течение суток в плазме при комнатной температуре, стабильность готового экстракта при нахождении его в течение суток в условиях автосамплера и долговременную стабильность проб в условиях хранения при температуре -40°C . Выявлено, что образцы тестостерона показывали приемлемую стабильность во всех тестах, а при определении долговременной стабильности показана возможность хранения проб при температуре -40°C в течение, по меньшей мере, одного месяца. Результаты оценки стабильности проб представлены в таблице 2.

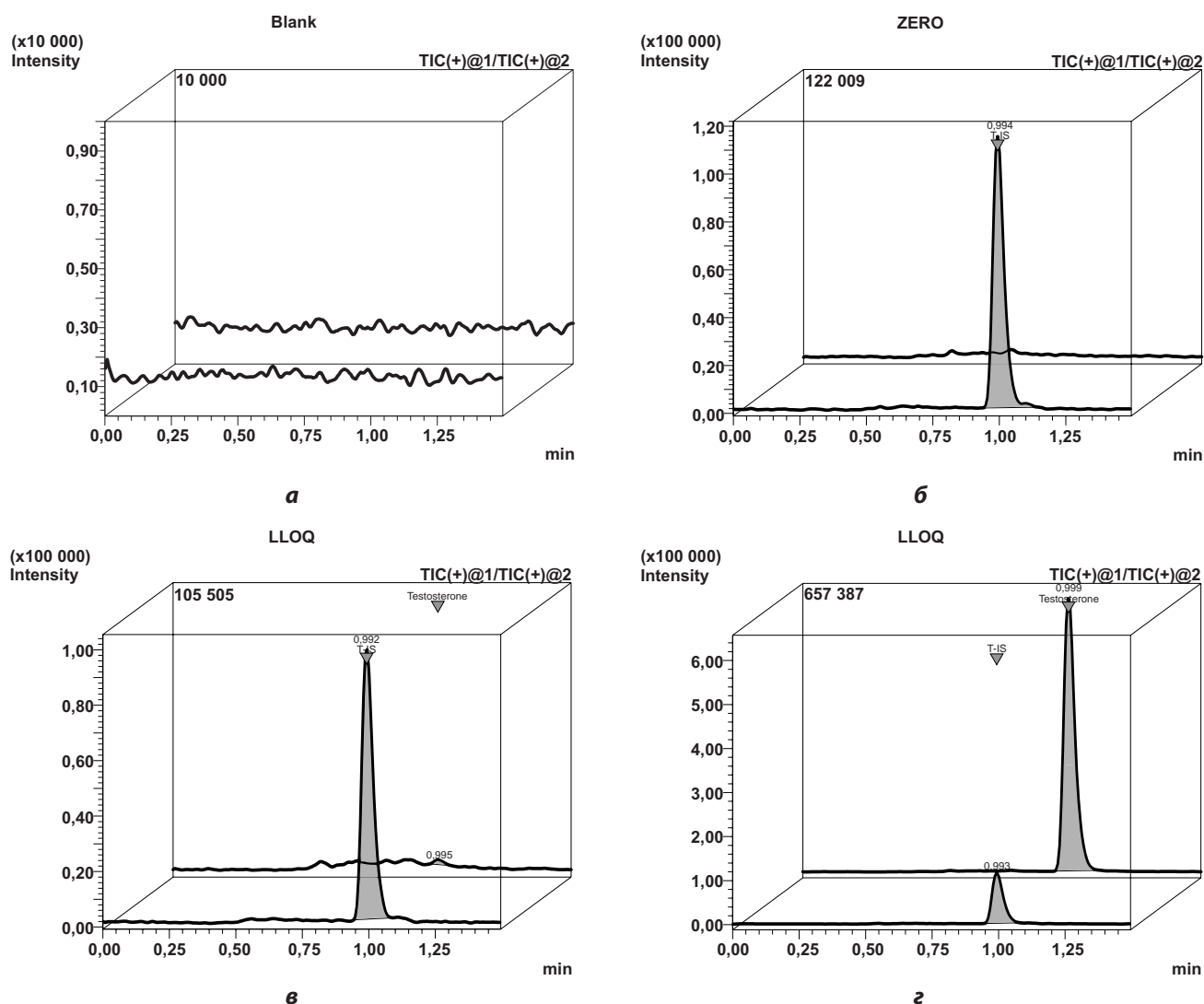


РИС. 2.

Хроматограммы холостого образца (а); «Зеро» (б); НПКО (в) и ВПКО (г). На переднем плане представлены хроматограммы записанные для внутреннего стандарта, на заднем – для тестостерона; НПКО (LLOQ) – нижний предел количественного определения; ВПКО (ULOQ) – верхний предел количественного определения

FIG. 2.

Chromatograms of the blank sample (a); «Zero» (б); LLOQ (в) and ULOQ (г). In the foreground – internal control peaks, on the background – testosterone peaks; LLOQ – lower limit of quantitation; ULOQ – upper limit of quantitation

ТАБЛИЦА 1
ВНУТРИСЕРИЙНАЯ И МЕЖСЕРИЙНАЯ ТОЧНОСТЬ
И ВОСПРОИЗВОДИМОСТЬ

Уровень	Номинал, нг/дл	Средняя концентрация, нг/дл (n = 6)	Стандартное отклонение	Коэффициент вариации, %
Внутрисерийная точность и воспроизводимость				
КО НИЗК	15	13,9	0,8	5,7
КО СРЕДН	150	147,7	5,1	3,5
КО ВЫС	350	352,1	5,3	1,5
Межсерийная точность и воспроизводимость				
КО НИЗК	15	14,4	0,8	5,2
КО СРЕДН	150	142,1	8,4	5,9
КО ВЫС	350	357,8	8,3	2,3

TABLE 1
INTRA BATCH AND INTER BATCH ACCURACY
AND REPRODUCIBILITY

ТАБЛИЦА 2
ОЦЕНКА СТАБИЛЬНОСТИ ПРОБ

Показатели	Кратковременная пост-препаративная стабильность		Кратковременная стабильность в матрице при комнатной температуре		Стабильность через месяц хранения при –40 °С	
Номинальная концентрация, нг/дл	15	350	15	350	15	350
Измеренная концентрация, нг/дл	15,1	332,3	14,9	340,9	15,4	350,2
Точность, %	100,8	94,9	99,9	97,4	102,6	100,1
Коэффициент вариации, %	8,8	7,1	6,4	6,7	8,5	6,9

Апробация метода

При апробации метода в тестовой популяционной выборке медиана концентрации тестостерона у женщин репродуктивного возраста составила 26,9 нг/дл, со значениями 5-го, 25-го, 75-го и 95-го перцентилей 6,0; 17,8; 37,7 и 74,6 нг/дл соответственно.

ОБСУЖДЕНИЕ

Предложенный и валидированный нами подход по своим рабочим параметрам не уступает литературным аналогам, но при этом использует простую и экспрессную методику пробоподготовки, которая с лёгкостью может быть автоматизирована. Верхние пределы количественного определения и рабочий диапазон концентраций тестостерона при использовании предложенного нами варианта ВЭЖХ-МС/МС соответствуют значениям, обсуждаемым в большинстве современных литературных источников. По показателю чувствительности метод не уступает описанным ранее аналогам или даже превосходит их. Так, в работе W.A. Salameh и соавт. (2010) сообщается о нижнем пределе количественного определения, равном 0,3 нг/мл (30 нг/дл) [21]. В. Trabert и соавт. добились чувствительности метода, несколько превышающей нашу – 0,01 нг/мл (1 нг/дл) [15]. Однако этими авторами использовались сравнительно большие количества биологического материала и не самая удобная пробоподготовка. S.N. Alvi и соавт. [22] также использовали метод жидкостной экстракции, однако им удалось добиться чувствительности на уровне 50 нг/дл для плазмы крови, что свидетельствует о невысокой селективности метода.

Метод определения НПКО сводится к оценке минимальной концентрации, при которой соотношение отклика по определяемому аналиту и отклика в «холостом» образце (от эндогенных компонентов) составляет не менее 5. Таким образом, есть два принципиальных способа увеличения чувствительности методов: увеличение селективности приборов и более эффективная очистка во время пробоподготовки. Если селективность прибора находится на приемлемом уровне, то увеличение степени чистоты полученного экстрак-

та – актуальная задача для каждого коллектива аналитиков, приступающих к разработке практически любого метода. В большинстве методов определения тестостерона используется относительно стандартная техника жидкостной экстракции, исторически отработанная со времён, когда основной диагностической матрицей являлась моча.

Так, В. Trabert и соавт. использовали стандартную экстракцию гексаном [15], а в работе M. van Nuland и соавт. применяется экстракция метил-трет-бутиловым эфиром [23]. Одним общим свойством этих методов является способность изолировать низкомолекулярную органическую фракцию от неорганической составляющей, существенно влияющей на качество масс-селективного детектирования. Важным обстоятельством является и то, что растворители, обычно используемые для такого типа экстракции, не применимы в обращённо-фазовой (ОФ) хроматографии, требуют упаривания и перерастворения образца, что неминуемо ведёт к потерям и погрешностям.

Преимуществом нашего подхода является то, что мы применили сравнительно новый метод жидкостной экстракции с высаливанием, позволяющий минимизировать потери на промежуточных аналитических этапах, так как экстрагентом является ацетонитрил и его можно сразу использовать для анализа в ОФ-хроматографии. Кроме того, как показано ранее, эффективность экстракции ацетонитрилом при сравнении с обычным осаждением белков значительно выше из-за увеличения площади соприкосновения фаз [20]. В перспективе при применении сравнительно простой методики можно добиться приемлемой степени извлечения для многих аналитов, включая обширные андрогенные панели. Также наш метод удобен для глубокой автоматизации и с успехом может быть использован в масштабных скрининговых проектах с участием тысяч субъектов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предлагаемый метод определения тестостерона в сыворотке крови женщин репродуктивного возраста

та с использованием высокоэффективной жидкостной обращённо-фазовой хроматографии с tandemной масс-селективной детекцией аналита обладает необходимой точностью и воспроизводимостью результатов, характеризуется простой и быстрой пробоподготовкой, легко адаптируемой для использования в автоматических станциях подготовки проб при потоковом анализе. Метод приемлем для верификации гиперандрогенемии при проведении популяционных эпидемиологических исследований распространённости СПКЯ и его фенотипов, а также в клинической практике.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности

Авторы выражают признательность Cristina Wang (Clinical and Translational Science Institute, LA Biomedical Research Institute, Division of Endocrinology, Department of Medicine, Harbor-Univ of Calif-LA Medical Center, Torrance, CA, USA) за консультативную помощь и предоставленную возможность стажировки, а также Frank Stanczyk (Department of Obstetrics and Gynecology, Keck School of Medicine, University of Southern California, Los Angeles, CA, USA.) за консультативную помощь при разработке и проведении валидации метода.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Lizneva D, Suturina L, Walker W, Brakta S, Gavrilova-Jordan L, Azziz R. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2016; 106(1): 6-15. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.05.003
2. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2018; 110(3): 364-379. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.05.004
3. Fauser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW, Legro RS, Balen AH, Lobo R, et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): The Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril*. 2012; 97(1): 28-38.e25. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.09.024
4. Lizneva D, Gavrilova-Jordan L, Walker W, Azziz R. Androgen excess: Investigations and management. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2016; 37: 98-118. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2016.05.003
5. Bozdog G, Mumusoglu S, Zengin D, Karabulut E, Yildiz BO. The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2016; 31(12): 2841-2855. doi: 10.1093/humrep/dew218
6. Boyle JA, Cunningham J, O'Dea K, Dunbar T, Norman RJ. Prevalence of polycystic ovary syndrome in a sample of Indigenous women in Darwin, Australia. *Med J Aust*. 2012; 196(1): 62-66. doi: 10.5694/mja11.10553
7. Azziz R, Kintziger K, Li R, Laven J, Morin-Papunen L, Merkin SS, et al. Recommendations for epidemiologic and phenotypic research in polycystic ovary syndrome: An androgen excess and PCOS society resource. *Hum Reprod*. 2019; 34(11): 2254-2265. doi: 10.1093/humrep/dez185
8. Chen Y, Yazdanpanah M, Hoffman BR, Diamandis EP, Wong PY. Rapid determination of serum testosterone by liquid chromatography-isotope dilution tandem mass spectrometry and a split sample comparison with three automated immunoassays. *Clin Biochem*. 2009; 42(6): 484-490. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2008.11.009
9. Rosner W, Auchus RJ, Azziz R, Sluss PM, Raff H. Position statement: Utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: An Endocrine Society position statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92(2): 405-413. doi: 10.1210/jc.2006-1864
10. Salameh WA, Redor-Goldman MM, Clarke NJ, Mathur R, Azziz R, Reitz RE. Specificity and predictive value of circulating testosterone assessed by tandem mass spectrometry for the diagnosis of polycystic ovary syndrome by the National Institutes of Health 1990 criteria. *Fertil Steril*. 2014; 101(4): 1135-1141.e2. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.12.056
11. Stanczyk FZ, Clarke NJ. Advantages and challenges of mass spectrometry assays for steroid hormones. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2010; 121(3-5): 491-495. doi: 10.1016/j.jsbmb.2010.05.001
12. Fanelli F, Gambineri A, Mezzullo M, Vicennati V, Pelusi C, Pasquali R, et al. Revisiting hyper- and hypo-androgenism by tandem mass spectrometry. *Rev Endocr Metab Disord*. 2013; 14(2): 185-205. doi: 10.1007/s11154-013-9243-y
13. Wierman ME, Auchus RJ, Haisenleder DJ, Hall JE, Handelsman D, Hankinson S, et al. Editorial: The new instructions to authors for the reporting of steroid hormone measurements. *Mol Endocrinol*. 2014; 28(12): 1917. doi: 10.1210/me.2014-1285
14. Tosi F, Fiers T, Kaufman JM, Dall'Alda M, Moretta R, Giagulli VA, et al. Implications of androgen assay accuracy in the phenotyping of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016; 101(2): 610-618. doi: 10.1210/jc.2015-2807
15. Trabert B, Xu X, Falk RT, Guillemette C, Stanczyk FZ, McGlynn KA. Assay reproducibility of serum androgen measurements using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2016; 155(PtA): 56-62. doi: 10.1016/j.jsbmb.2015.09.032
16. Suturina L, Lizneva D, Danusevich I, Lazareva L, Belenkaya L, Nadeliaeva I, et al. The design, methodology, and recruitment rate for the Eastern Siberia PCOS epidemiology&phenotype (ES-PEP) Study. *Abstracts of the 41st Annual Meeting of the Androgen Excess & PCOS Society*. Lorne, Victoria, Australia; 2016: 76.
17. Deshpande M, Kasture S, Mohan M, Chavan M. Bioanalytical method development and validation: A review. In: Muharrem L, Olcay Kaplan I (eds) *Recent Advances in Analytical Chemistry*. London: Intech Open; 2019.
18. Boterman M, Doig M, Breda M, Lowes S, Jersey J, Shoup R, et al. Recommendations on the interpretation of the new European Medicines Agency Guideline on Bioanalytical Method Validation by Global CRO Council for Bioanalysis (GCC). *Bioanalysis*. 2012; 4(6): 651-660. doi: 10.4155/bio.12.18
19. Fiandalo MV, Wilton JH, Mantione KM, Wrzosek C, Atwood KM, Wu Y, et al. Serum-free complete medium, an alternative medium to mimic androgen deprivation in human prostate cancer cell line models. *Prostate*. 2018; 78(3): 213-221. doi: 10.1002/pros.23459
20. Zhang J, Wu H, Kim E, El-Shourbagy TA. Salting-out assisted liquid/liquid extraction with acetonitrile: A new high through-

put sample preparation technique for good laboratory practice bioanalysis using liquid chromatography-mass spectrometry. *Biomed Chromatogr.* 2019; 23(4): 419-425. doi: 10.1002/bmc.1135

21. Salameh WA, Redor-Goldman MM, Clarke NJ, Reitz RE, Caulfield MP. Validation of a total testosterone assay using high-turbulence liquid chromatography tandem mass spectrometry: total and free testosterone reference ranges. *Steroids.* 2010; 75(2): 169-175. doi: 10.1016/j.steroids.2009.11.004

22. Alvi SN, Hammami MM. An improved method for measurement of testosterone in human plasma and saliva by ultra-

performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Adv Pharm Technol Res.* 2020; 11(2): 64-68. doi: 10.4103/japtr.JAPTR_162_19

23. van Nuland M, Venekamp N, Wouters WME, van Rossum HH, Rosing H, Beijnen JH. LC-MS/MS assay for the quantification of testosterone, dihydrotestosterone, androstenedione, cortisol and prednisone in plasma from castrated prostate cancer patients treated with abiraterone acetate or enzalutamide. *J Pharm Biomed Anal.* 2019; 170: 161-168. doi: 10.1016/j.jpba.2019.03.043

Сведения об авторах

Сутурина Лариса Викторовна – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории гинекологической эндокринологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: Lsutura@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6271-7803>

Бельских Алексей Владимирович – кандидат химических наук, инженер лаборатории персонализированной медицины, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: alex590750@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3678-7274>

Шолохов Леонид Федорович – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории физиологии и патологии эндокринной системы, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: lfshol@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3588-6545>

Рашидова Мария Александровна – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории физиологии и патологии эндокринной системы, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: rashidovama@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4730-5154>

Данусевич Ирина Николаевна – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории гинекологической эндокринологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: irinaemails@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-8862-5771>

Лазарева Людмила Михайловна – кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории гинекологической эндокринологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: lirken_@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7662-8529>

Наделяева Яна Геннадьевна – кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории гинекологической эндокринологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: ianadoc@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5747-7315>

Беленькая Лилия Васильевна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории физиологии и патологии эндокринной системы, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: drblv@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4904-3709>

Атляня Алина Валерьевна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории социально значимых проблем репродуктологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: alinaa@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3407-9365>

Вильсон Наталия Игоревна – младший научный сотрудник лаборатории физиологии и патологии эндокринной системы, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: miracle_909@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7604-6246>

Игумнов Илья Андреевич – младший научный сотрудник лаборатории гинекологической эндокринологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: iigumnov7@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-1078-3657>

Иевлева Ксения Дмитриевна – кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник лаборатории гинекологической эндокринологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: asiy91@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0177-234X>

Егорова Ирина Юрьевна – младший научный сотрудник лаборатории гинекологической эндокринологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: egorovairina1994@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-6847-9810>

Баирова Татьяна Ананьевна – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории персонализированной медицины, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: tbairova38@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3704-830X>

Information about the authors

Larisa V. Suturina – Dr. Sc. (Med.), Chief Research Officer at the Laboratory of Gynecological Endocrinology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: Lsutura@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6271-7803>

Aleksey V. Belskikh – Cand. Sc. (Chem.), Engineer at the Laboratory of Personalized Medicine, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: alex590750@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3678-7274>

Leonid F. Sholokhov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Leading Research Officer at the Laboratory of Physiology and Pathology of the Endocrine System, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: lfshol@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3588-6545>

Maria A. Rashidova – Cand. Sc. (Biol.), Research Officer at the Laboratory of Physiology and Pathology of the Endocrine System, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: rashidovama@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4730-5154>

Irina N. Danusevich – Dr. Sc. (Med.), Leading Research Officer at the Laboratory of Gynecological Endocrinology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8862-5771>

Lyudmila M. Lazareva – Cand. Sc. (Med.), Research Officer at the Laboratory of Gynecological Endocrinology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: lirken_@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7662-8529>

Iana G. Nadeliaeva – Cand. Sc. (Med.), Research Officer at the Laboratory of Gynecological Endocrinology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: ianadoc@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5747-7315>

Liliia V. Belenkaia – Cand. Sc. (Med.), Research Officer at the Laboratory of Physiology and Pathology of the Endocrine System, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: drblv@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4904-3709>

Alina V. Atalyan – Cand. Sc. (Biol.), Senior Research Officer at the Laboratory of Socially Significant Infections in Reproductive Medicine, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: alinaa@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3407-9365>

Natalia I. Vilson – Junior Research Officer at the Laboratory of Physiology and Pathology of the Endocrine System, Scientific Research Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: miracle_909@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7604-6246>

Ilia A. Igumnov – Junior Research Officer at the Laboratory of Gynecological Endocrinology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: iigumnov7@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-1078-3657>

Kseniia D. Ievleva – Cand. Sc. (Med.), Junior Research Officer at the Laboratory of Gynecological Endocrinology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: asiy91@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0177-234X>

Irina Yu. Egorova – Junior Research Officer at the Laboratory of Gynecological Endocrinology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: egorovairina1994@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-6847-9810>

Tatyana A. Bairova – Dr. Sc. (Med.), Leading Research Officer at the Laboratory of Personalized Medicine, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: tbairova38@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3704-830X>

ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЯ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ РЕАКТИВНОСТИ ОРГАНИЗМА У ПАЦИЕНТОВ С КОКСАРТРОЗОМ И ФАКТОРЫ, ИХ ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ

Дмитриева Л.А.¹,
Пивоваров Ю.И.¹,
Лебедев В.Ф.²

¹ ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, Россия)

² ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Дмитриева Людмила Аркадьевна,
e-mail: viciud2009@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Участие иммунных реакций в патогенезе дегенеративно-дистрофических заболеваний синовиальных суставов определяет целесообразность использования более рациональных подходов к оценке иммунного статуса пациентов с данной патологией. Несмотря на проводимые иммунологические исследования у пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями тазобедренного сустава, остаются вопросы, связанные с функционированием иммунной системы как единого целого, которые требуют дополнительных исследований.

Цель исследования: установить особенности взаимосвязей показателей иммунного статуса и выявить факторы, определяющие характер и выраженность иммунологических нарушений у больных коксартрозом.

Материал и методы. Исследование основано на результатах иммунологических показателей у 73 пациентов (средний возраст – $45,3 \pm 2,56$ года) с диспластическим коксартрозом III стадии. Полученные данные с помощью кластерного анализа позволили распределить пациентов на две группы. В первую клиническую группу вошли 46 пациентов, во вторую – 27 пациентов. Контрольную группу составили 28 клинически здоровых лиц. Математическую обработку результатов проводили с использованием пакета прикладных программ «Statistica 6.0» (StatSoft Inc., США) и математического пакета «Mathcad 2001 Pro» (MathSoft Inc., США).

Результаты. В качестве классификационных признаков, вносящих наибольший вклад в разделение исследуемых групп, определены уровни $CD4^+$ - и $CD8^+$ -клеток и IgA. На модельных экспериментах показано, что конкретное сочетание величины каждого из отмеченных факторов с определённой степенью вероятности позволяет оценить состояние исходной иммунологической реактивности и верифицировать характер и выраженность иммунологических расстройств.

Заключение. Полученная информация имеет большое значение, поскольку позволяет прогнозировать течение восстановительного периода после операции и оценить риск развития возможных послеоперационных осложнений у пациентов с тяжёлой суставной патологией.

Ключевые слова: коксартроз, иммунный статус, взаимосвязи, иммунологические факторы

Для цитирования: Дмитриева Л.А., Пивоваров Ю.И., Лебедев В.Ф. Особенности изменения иммунологической реактивности организма у пациентов с коксартрозом и факторы, их определяющие. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(6): 102-110. doi: 10.29413/ABS.2022-7.6.10

Статья получена: 29.07.2022

Статья принята: 16.11.2022

Статья опубликована: 29.12.2022

CHANGES IN THE IMMUNOLOGICAL REACTIVITY IN PATIENTS WITH COXARTHROSIS AND THE FACTORS THAT DETERMINE THEM

Dmitrieva L.A.¹,
Pivovarov Yu.I.¹,
Lebedev V.F.²

¹ Irkutsk Scientific Centre of Surgery
and Traumatology
(Bortsov Revolyutsii str. 1, Irkutsk 664003,
Russian Federation)

² Irkutsk State Medical University
(Krasnogo Vosstaniya str. 1, Irkutsk 664003,
Russian Federation)

Corresponding author:
Lyudmila A. Dmitrieva,
e-mail: viclud2009@mail.ru

ABSTRACT

Background. The participation of immune responses in the pathogenesis of degenerative-dystrophic diseases of the synovial joints determines the feasibility of using more rational approaches to assessing the immune status of patients with this pathology. Despite the ongoing immunological studies in patients with degenerative-dystrophic diseases of the hip joint, there are questions related to the functioning of the immune system as a whole, which require additional research.

The aim of the study was to establish the features of the relationship between the indicators of the immune status and to identify the factors that determine the nature and severity of immunological disorders in patients with coxarthrosis.

Material and methods. The study is based on the results of immunological parameters in 73 patients (mean age – 45.3 ± 2.56 years) with stage III dysplastic coxarthrosis. The data obtained using cluster analysis made it possible to distribute patients into two groups. The first clinical group included 46 patients, the second one – 27 patients. The control group consisted of 28 clinically healthy individuals. Mathematical processing of the results was carried out using the Statistica 6.0 software package (StatSoft Inc., USA) and the mathematical package Mathcad 2001 Pro (MathSoft Inc., USA).

Results. The levels of CD4⁺ and CD8⁺ cells and IgA were determined as the classification features that make the greatest contribution to the division of the studied groups. Model experiments have shown that a specific combination of the magnitude of each of the noted factors with a certain degree of probability makes it possible to assess the state of the initial immunological reactivity and verify the nature and severity of immunological disorders.

Conclusion. The information obtained is of great importance, since it allows predicting the course of the recovery period after surgery and assessing the risk of developing possible postoperative complications in patients with severe articular pathology.

Key words: coxarthrosis, immune status, relationships, immunological factors

Received: 29.07.2022
Accepted: 16.11.2022
Published: 29.12.2022

For citation: Dmitrieva L.A., Pivovarov Yu.I., Lebedev V.F. Changes in the immunological reactivity in patients with coxarthrosis and the factors that determine them. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(6): 102-110. doi: 10.29413/ABS.2022-7.6.10

ВВЕДЕНИЕ

Согласно данным литературы, иммунная система играет немаловажную роль на разных этапах развития патологического процесса при дегенеративно-дистрофических заболеваниях крупных суставов [1–5]. Участие иммунных реакций в патогенезе данных заболеваний определяет целесообразность использования более рациональных подходов к оценке иммунного статуса [6]. Общеизвестно, что исследование системы иммунитета по отдельно взятым показателям не позволяет оценить её как единое целое. Это связано с тем, что все компоненты иммунной системы, тесно взаимодействуя между собой, формируют своеобразный «буфер», корректирующий и приспособляющий организм к изменениям его функционального состояния. Каждый из взаимодействующих элементов прямо либо косвенно влияет на всю существующую структуру этих многомерных взаимосвязей. Нарушение взаимодействия различных компонентов является одним из важных механизмов дисфункции иммунной системы. Именно современные методы математического анализа с позиций доказательной медицины дают возможность наиболее эффективно оценить характер этих многогранных взаимосвязей и выявить так называемые факторы-детерминаторы, определяющие своеобразие функционального состояния иммунной системы [7]. Вместе с тем, несмотря на проводимые иммунологические исследования у пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями тазобедренного сустава, многие аспекты функционирования иммунной системы как единого целого остаются недостаточно изученными, что и определяет актуальность данного исследования.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Установить особенности взаимосвязей показателей иммунного статуса и выявить факторы, определяющие характер и выраженность иммунологических нарушений у больных коксартрозом.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования: моноцентровое открытое когортное проспективное исследование.

Данное исследование выполнено с соблюдением этических принципов медицинских исследований с участием человека, изложенных в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, согласно протоколу, одобренному комитетом по этике ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (протокол заседания № 9 от 09.11.2012).

Исследование основано на результатах иммунологических показателей у 73 пациентов (средний возраст – $45,3 \pm 2,56$ года) с диспластическим коксартрозом III стадии. Все обследуемые находились на лечении

в клинике и подписали информированное добровольное согласие на участие. Полученные данные с помощью кластерного анализа позволили распределить пациентов на две группы. В первую клиническую группу вошли 46 пациентов, во вторую – 27 пациентов. Контрольную группу составили 28 клинически здоровых лиц. Диагноз устанавливался на основании клинико-рентгенологических критериев. Тяжесть процесса у всех больных, включённых в исследование, соответствовала коксартрозу III стадии. Критерии исключения: хронические заболевания в стадии обострения и декомпенсации; острые и хронические инфекции; наличие в анамнезе указаний на использование иммунотропных лекарственных средств за 6 месяцев до начала проведения исследования.

В качестве материала для иммунологического исследования использовали гепаринизированную венозную кровь. С помощью проточной цитофлуориметрии провели иммунофенотипирование по следующим маркерам: CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD21⁺, CD95⁺. В сыворотке крови определили концентрацию иммуноглобулинов (Ig) классов G, A, M с помощью иммуноферментного анализа (тест-системы ЗАО «Вектор-Бест») и содержание циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) методом осаждения полиэтиленгликолем с молекулярной массой 6000.

Цитокиновый профиль оценивали по уровню продукции интерлейкина (IL) 1 β , IL-2, IL-4, интерферона гамма (INF- γ) и фактора некроза опухоли альфа (TNF α) в условиях *in vitro*. Для этого клеточную взвесь инкубировали при 37 °C с 5%-м CO₂ в культивационной среде RPMI-1640, содержащей 0,3 мг/мл L-глутамин и 100 мкг/мл гентамицина. Для стимуляции использовали фитогемагглютинин в концентрации 20 мкг/мл и липополисахарид в концентрации 10 мкг/мл. Сроки культивирования определяли для каждого цитокина индивидуально в соответствии с литературными данными о кинетике их синтеза [8]. После инкубации взвесь центрифугировали, надосадочную жидкость (супернатант) отбирали в отдельную пробирку и хранили в замороженном виде до момента исследования. Концентрацию цитокинов определяли методом иммуноферментного анализа (тест-системы «Протеиновый контур») на фотометре вертикального сканирования BIOTEK ELx 808 (США). Для каждого цитокина вычисляли индекс стимуляции (ИС) – соотношение стимулированной продукции цитокина к его спонтанному уровню [9].

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета прикладных программ «Statistica 6.0» (StatSoft Inc., США) и математического пакета «Mathcad 2001 Pro» (MathSoft Inc., США). Полученные данные анализировали с помощью либо t-теста, либо непараметрических критериев Вилкоксона (для зависимых переменных) и Манна – Уитни (для независимых переменных). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для исследования взаимосвязей переменных применяли многомерные методы дискриминантного, канонического и регрессионного анализов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Известно, что характер защитно-компенсаторных реакций организма при воздействии на него патогенных факторов во многом зависит от индивидуальных особенностей реактивности организма, в частности от возраста и пола. Учитывая это обстоятельство, нами была предпринята попытка выявить ключевые особенности иммунологической реактивности у больных ДКА разного пола и возраста с помощью дискриминантного анализа. Были выявлены наиболее информативные показатели, определяющие различие больных ДКА женского и мужского пола: величина соотношения $CD4^+/CD8^+$, уровень спонтанной продукции IL-4 и IgM. Однако низкий процент суммарного показателя классификации (СПК) групп (66 %) и высокая частная лямбда Уилкса (0,93–0,94) не позволили судить о существенной роли половой принадлежности в формировании особенностей иммунологической реактивности у больных ДКА III стадии.

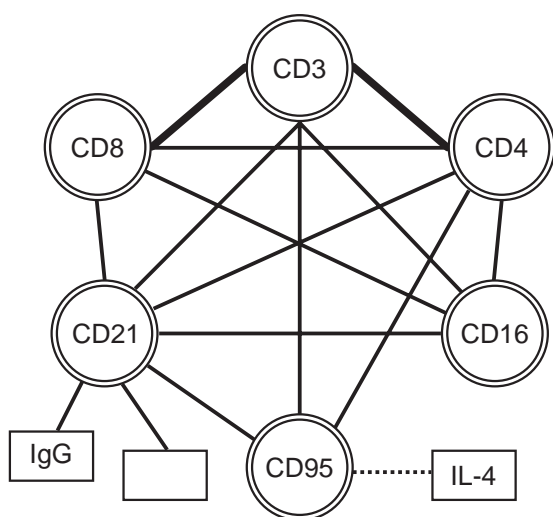
Поскольку дискриминантный анализ пациентов разного пола и возраста не дал выраженных групповых различий со стороны функционального состояния их иммунной системы, было проведено группирование всех пациентов с помощью кластерного анализа. Для нахождения меры взаимосвязи исследуемых переменных у лиц контрольной группы и пациентов 1-й и 2-й групп был проведён корреляционный анализ, который выявил существенные отличия в количестве и характере этих связей (рис. 1). Так, у лиц контрольной группы и пациентов 1-й группы отмечалось достаточно большое количество статистически значимых межклеточных связей. У больных 2-й группы происходила значимая их

потеря, как между лимфоидными клетками, так и между другими показателями, характеризующими состояние иммунной системы.

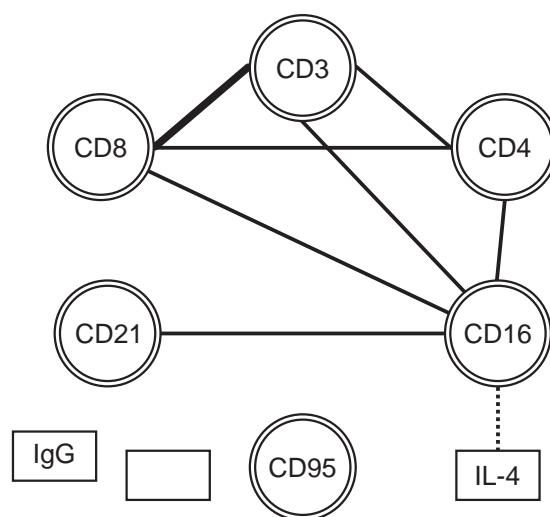
Анализ взаимосвязей между клеточным звеном иммунной системы и гуморальными факторами также выявил существенные отличия в количестве и характере этих связей (табл. 1). Так, у лиц контрольной группы отмечены корреляции, отражающие связь между физиологическим составом лимфоидных клеток и уровнем продукции цитокинов и иммуноглобулинов. Иначе выглядят функциональные взаимосвязи у пациентов 1-й и 2-й групп. В 1-й группе отмечалась утрата этих связей до 4, а у 2-й группы пациентов выявлена всего лишь одна отрицательная связь – между содержанием $CD16^+$ и уровнем спонтанной продукции IL-1 β .

Учитывая, что взаимодействие между факторами различной природы в организме происходит не изолированно, а в совокупности друг с другом, для определения характера многомерной взаимосвязи был использован канонический анализ, который позволил исследовать зависимость между двумя множествами переменных (табл. 2).

Как видно из таблицы 2, в контрольной группе содержание $CD4^+$, $CD21^+$, $CD16^+$ наиболее тесно коррелировало с концентрацией IgG, IgA и спонтанной продукцией IL-1 β . В первой группе пациентов эти же показатели клеточного звена имели тесную корреляцию с уровнем спонтанной продукции IL-1 β , IL-4 и INF- γ . Важно, что наибольший вклад в эту зависимость в 1-й группе вносили уровень регуляторных лимфоцитов с фенотипом $CD4^+$ и эффекторных клеток – $CD16^+$. У пациентов 2-й группы характер корреляционной зависимости между взвешенными суммами лимфоидных клеток и гу-



1-



2-

РИС. 1.

Корреляции между показателями иммунного статуса у пациентов 1-й и 2-й групп

FIG. 1.

Correlations between the immune status indicators in patients of the groups 1 and 2

ТАБЛИЦА 1
КОРРЕЛЯЦИИ МЕЖДУ СОДЕРЖАНИЕМ ЛИМФОИДНЫХ КЛЕТОК И ГУМОРАЛЬНЫМИ ФАКТОРАМИ У ЛИЦ КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЫ И ПАЦИЕНТОВ 1-Й И 2-Й ГРУПП

TABLE 1
CORRELATIONS BETWEEN THE CONTENT OF LYMPHOID CELLS AND HUMORAL FACTORS IN INDIVIDUALS OF THE CONTROL GROUP AND PATIENTS OF THE GROUPS 1 AND 2

Взаимосвязь между переменными		Контроль (n = 28)	1-я группа (n = 46)	2-я группа (n = 27)
CD21 ⁺	TNFα сп.	-0,45	–	–
	IgM	0,51	–	–
	IgG	–	0,34	–
	ЦИК	–	0,30	–
CD95 ⁺	IL-1β сп.	-0,38	–	–
	IgM	0,38	–	–
	ЦИК	0,40	–	–
	IL-4 сп.	–	-0,32	–
CD3 ⁺	IgM	0,46	–	–
CD4 ⁺	IgM	0,58	–	–
CD8 ⁺	IgM	0,39	0,36	–
CD16 ⁺	IL-1β сп.	–	–	-0,38

Примечание. сп. – спонтанный уровень; статистическая значимость коэффициентов ранговой корреляции Спирмена – $p < 0,05$.

ТАБЛИЦА 2
ХАРАКТЕР КАНОНИЧЕСКОЙ КОРРЕЛЯЦИИ МЕЖДУ ВЗВЕШЕННОЙ СУММОЙ ДВУХ МНОЖЕСТВ У ЛИЦ КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЫ И ПАЦИЕНТОВ 1-Й И 2-Й ГРУПП

TABLE 2
THE NATURE OF THE CANONICAL CORRELATION BETWEEN THE WEIGHTED SUM OF TWO SETS IN INDIVIDUALS OF THE CONTROL GROUP AND PATIENTS OF THE GROUPS 1 AND 2

Группы	Взвешенные суммы (X, Y)	Rcan (X, Y)
Контроль	$X = 0,8 \cdot CD4^+ + 1,02 \cdot CD21^+ - 1,08 \cdot CD16^+$ $Y = 0,73 \cdot IgG - 0,52 \cdot IgA - 0,86 \cdot IL-1\beta \text{ сп.}$	$R = 0,81$ $p = 0,002$
1-я группа	$X = 0,96 \cdot CD4^+ + 0,37 \cdot CD21^+ - 0,79 \cdot CD16^+$ $Y = 0,20 \cdot IL-1\beta \text{ сп.} - 0,45 \cdot IL-4 \text{ сп.} + 0,85 \cdot INF-\gamma \text{ сп.}$	$R = 0,72$ $p = 0,0003$
2-я группа	$X = 0,35 \cdot CD8^+ - 0,88 \cdot CD16^+ - 0,61 \cdot CD95^+$ $Y = -0,71 \cdot IgM + 0,82 \cdot IL-1\beta \text{ сп.} + 0,84 \cdot IL-2 \text{ сп.}$	$R = 0,74$ $p = 0,018$

Примечание. X – левое множество; Y – правое множество переменных; жирным шрифтом выделены коэффициенты, переменные которых вносят наибольший вклад в зависимость между двумя множествами.

моральными факторами значительно отличался. В этой группе уровни CD8⁺, CD16⁺, CD95⁺ были более тесно связаны с концентрацией IgM и уровнем спонтанной продукции IL-1β и IL-2.

Дальнейшая обработка данных с помощью дискриминантного анализа позволила определить наиболее информативные факторы и оптимальным образом разделить все исследуемые группы между собой. Было выявлено 9 информативных показателей, из которых наибольший вклад в это разделение вносили стимулированный и спонтанный уровни продукции TNFα, содержание CD8⁺-клеток и IgA, так как эти показатели имели наименьшую частную лямбду Уилкса. СПК составил 93,1 %. На представленной диаграм-

ме распределения трёх исследуемых групп (рис. 2), полученной при каноническом анализе двух дискриминантных функций, видно, что лица контрольной группы распределились слева, т. е. этой группе соответствовали меньшие значения первой канонической переменной (K1). Больные 2-й группы, напротив, расположились справа от группы контроля, а в центре – пациенты 1-й группы. Поэтому наибольшее расстояние между центроидами контрольной группы и 2-й группы пациентов определяла 1-я дискриминантная функция. В то же время 2-я дискриминантная функция (K2) в большей степени отражала различие между 1-й группой пациентов и двумя другими группами.

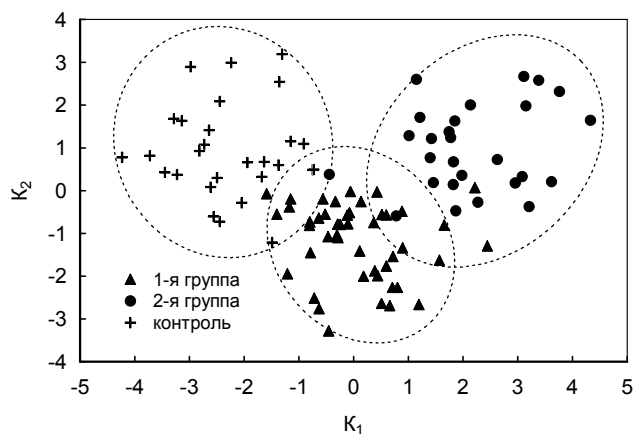


РИС. 2.

Диаграмма распределения трёх исследуемых групп, полученная при каноническом анализе двух дискриминантных функций

FIG. 2.

Distribution diagram of the three studied groups, obtained by canonical analysis of two discriminant functions

При дискриминации двух групп пациентов была получена матрица функции классификации. СПК составил 94,5 %, $D^2 = 7,6$; $p = 0,0000$. Наблюдение приписывается той группе, для которой классификационная функция имеет наибольшее значение.

$$F_{1\text{-я группа}} = -6,21 + 5,57 \cdot CD4 + 12,8 \cdot CD8 + 2,39 \cdot IgA$$

$$F_{2\text{-я группа}} = -19,2 + 12,9 \cdot CD4 + 20,6 \cdot CD8 + 3,91 \cdot IgA$$

В результате проведённого регрессионного анализа была получена статистически значимая модель логит-регрессии, которая позволила определить независимые переменные и опытным путём оценить степень их влияния на вероятность принадлежности больных с коксартозом к одной из двух исследуемых групп. Статистические данные модели представлены в таблице 3, из которой видно, что в неё вошли три независимые переменные: $CD4^+$, $CD8^+$ и IgA. При построении итогового урав-

нения бинарной логит-регрессии общий χ^2 составил 73,3 при уровне значимости $p = 0,0000$.

Для определения параметров вероятности с помощью этой модели была сформирована матрица по 50 экспериментальных данных для трёх отмеченных независимых переменных. Причём для каждой переменной выставлялись показатели в диапазоне от минимальных до максимальных значений, которые определялись у всех 73 пациентов. Программное формирование матрицы и последующие расчёты проводились в системе компьютерной программы «Mathcad 2001 Pro» (MathSoft Inc., США).

Экспериментальные результаты показали, что вероятность принадлежности больных ко 2-й группе будет тем выше, чем больше у них будет уровень $CD4^+$, $CD8^+$ и IgA. При снижении этих показателей наблюдается обратная картина – повышается вероятность принадлежности к 1-й группе. На рисунке 3 показан фрагмент результатов полученной вероятности при разном уровне предикторов.

Из представленных на рисунке 3 графиков наглядно показано, что если у пациента определялись средние показатели $CD4^+$, $CD8^+$ и IgA, которые были обнаружены у 73 больных (соответственно 0,59, 0,44 и 2,44), то с 82%-й вероятностью этот пациент может быть отнесён к 1-й группе. В то же время если эти показатели превысят их средние уровни соответственно на 39 %, 29 % и 25 %, то вероятность принадлежности пациента ко 2-й группе достигнет 92 %.

Таким образом, модельные эксперименты показали, что определённое сочетание величины каждого из отмеченных факторов может являться классификационным признаком для пациентов 1-й или 2-й группы. Дополнительные расчёты по общепринятым формулам Н.У. Тица выявили, что диагностическая чувствительность (ДЧ) данной логит-регрессионной модели составила 85,2 %, диагностическая специфичность (ДС) – 91,3 %, а информативность теста (ИТ) – 88,5 %.

В свою очередь выявленные нами переменные, играющие роль классификационных факторов, имели множественную регрессионную связь с другими исследуемыми показателями. Так, в 1-й группе уровень $CD4^+$ имел

ТАБЛИЦА 3

СТАТИСТИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ МОДЕЛИ БИНАРНОЙ ЛОГИТ-РЕГРЕССИИ ДЛЯ ОЦЕНКИ ВЕРОЯТНОСТИ ПРИНАДЛЕЖНОСТИ БОЛЬНЫХ К ОДНОЙ ИЗ ДВУХ ГРУПП

TABLE 3

STATISTICAL INDICATORS OF THE BINARY LOGIT REGRESSION MODEL FOR ASSESSING THE PROBABILITY OF PATIENTS BELONGING TO ONE OF TWO GROUPS

Зависимые бинарные переменные	Независимые переменные	Coeff.	Std. err.	p-level	χ^2 Vald's	p-level	χ^2 общ.	p-level
1-я группа 2-я группа	Константа	b0	-18,58	5,80	0,002	10,2	0,001	73,3 0,0000
	$CD4^+$	b1	10,60	3,87	0,008	7,50	0,006	
	$CD8^+$	b2	15,31	6,79	0,027	5,10	0,024	
	IgA	b3	1,658	0,74	0,029	5,00	0,026	

Примечание. Coeff. – коэффициенты моделей логит-регрессии, Std. err. – стандартная ошибка.

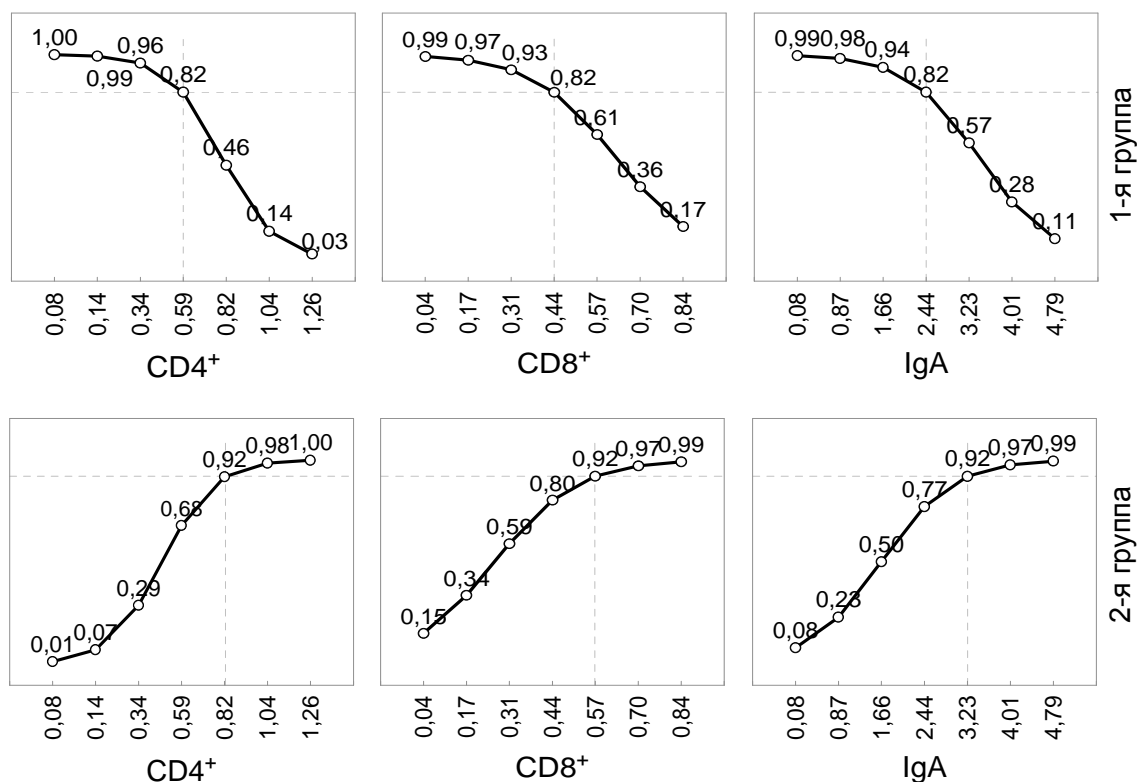


РИС. 3.

Вероятность принадлежности пациента к одной из исследуемых групп при разном уровне предикторов логит-регрессионной модели

FIG. 3.

The probability of a patient belonging to one of the studied groups at different levels of predictors of the logistic regression model

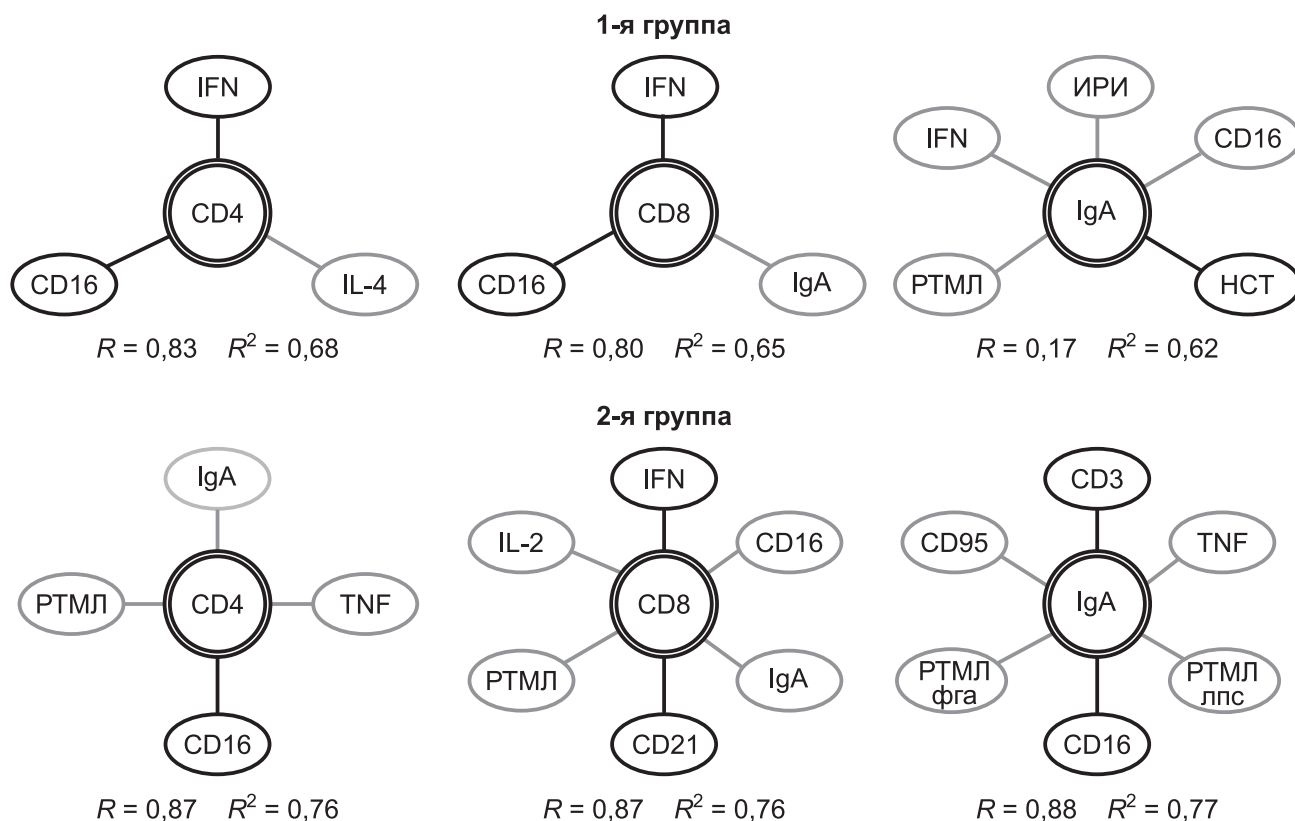


РИС. 4.

Множественная регрессионная связь зависимых переменных (CD4, CD8 и IgA)

FIG. 4.

Multiple regression relationship of dependent variables (CD4, CD8 and IgA)

наиболее тесные положительные связи с уровнем CD16⁺ и спонтанной продукцией INF- γ и отрицательную связь с уровнем спонтанной продукции IL-4. Во 2-й группе данная зависимая переменная также имела положительную связь с уровнем CD16⁺ и отрицательную с IgA. При этом полученные модели множественной регрессии показали, что зависимые переменные (CD4, CD8 и IgA) в разных группах имели различный характер регрессионных связей не только в качественном, но и в количественном отношении. Кроме того, в 1-й группе эти связи были более согласованными (R^2 от 0,76 до 0,78), чем во 2-й группе (R^2 от 0,62 до 0,68) (рис. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

Для нахождения меры взаимосвязей исследуемых показателей у лиц контрольной группы и двух групп больных использовался корреляционный и канонический анализ, дающий возможность оценить зависимость между множеством переменных. В результате проведенного анализа нами было установлено, что при нормально функционирующей иммунной системе наблюдается достаточное количество связей между показателями, характеризующими состояние различных её компонентов, что указывает на согласованное их взаимодействие. При патологии для обеспечения полноценного и сбалансированного функционирования иммунной системы число взаимосвязей между её отдельными составляющими должно целесообразно возрасти [10, 11]. Формирование патологической системы [12] происходит у пациентов обеих групп, но у 1-й группы наблюдается умеренное увеличение количества и качества согласованных взаимосвязей между различными показателями иммунной системы у пациентов. В то же время во 2-й группе наблюдалось их обеднение и отсутствие корреляции между регуляторными и эффекторными клетками, что отражает процессы дисрегуляции и дисфункции компонентов иммунной системы. Количество парных корреляций между показателями клеточного звена и гуморальными факторами также указывает на более высокую их сопряженность у лиц контрольной группы и пациентов 1-й группы. Важно, что наибольший вклад в эту зависимость в 1-й группе вносили уровень регуляторных лимфоцитов с фенотипом CD4⁺ и эффекторных клеток – CD16⁺. Известно, что в организме с нормально функционирующей иммунной системой CD4⁺-клетки являются доминирующей субпопуляцией циркулирующих Т-лимфоцитов, и их уровень напрямую зависит от степени активации или депрессии иммунной системы [13]. CD4⁺ дифференцируются на Тх1- и Тх2-клетки, синтезирующие определённый спектр цитокинов и участвующие в регуляции различных типов иммунных реакций. При адекватной работе иммунной системы имеется определённый баланс взаимодействия между Тх1- и Тх2-клетками. Изменение количественного содержания этих клеток и их функциональной активности приводит к серьёзным неблагоприятным последствиям в функционировании иммунной системы в целом. У па-

циентов 2-й группы в данной корреляционной зависимости отмечается появление проапоптотического фактора CD95⁺, что можно рассматривать как маркер негативной активации иммунологических процессов [14, 15]. Обработка полученных нами данных с помощью дискриминантного анализа позволила определить наиболее информативные факторы, разделяющие изучаемые группы между собой и дающие возможность отнести объект с определённым набором признаков к одной из двух исследуемых групп.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вся совокупность полученных данных позволила нам ранжировать по силе влияния на иммунную систему факторы, объективно вносящие свой вклад в формирование изменённой иммунологической реактивности организма у пациентов с тяжёлыми формами коксартроза, а также верифицировать характер и выраженность иммунологических нарушений. Поскольку основным методом лечения таких пациентов является хирургический, то полученная информация может быть полезной по ряду причин. Во-первых, позволяет оценить риск развития возможных послеоперационных осложнений, во-вторых, прогнозировать течение восстановительного периода после операции, и в-третьих, выбрать правильную тактику ведения пациентов с тем, чтобы минимизировать риск развития осложнений и, соответственно, улучшить результаты хирургического лечения.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чепелева М.В., Швед Н.С. Иммунологические особенности остеоартроза крупных суставов различной этиологии. *Гений ортопедии*. 2012; 2: 107-111.
2. Мамонова И.А., Пучиньян Д.М., Гладкова Е.В., Бабушкина И.В., Норкин И.А. Особенности клеточного иммунитета у больных с коксартрозом. *Медицинская иммунология*. 2015; 17(5): 337.
3. Lotz M, Martel-Pelletier J, Christiansen C, Brandi M-L, Bruyère O, Chapurlat R, et al. Value of biomarkers in osteoarthritis: Current status and perspectives. *Ann Rheum Dis*. 2013; 72(11): 1756-1763. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203726
4. Papalia R, Vadalà G, Torre G, Perna M, Saccone L, Cannata F, et al. The cytokinome in osteoarthritis, a new paradigm in diagnosis and prognosis of cartilage disease. *J Biol Regul Homeost Agents Dis*. 2016; 30(4): 77-83.
5. Mabey T, Honsawek S, Tanavalee A, Yuktanandana P, Wilairatana V, Poovorawan Y. Plasma and synovial fluid inflammatory cytokine profiles in primary knee osteoarthritis. *Biomarkers*. 2016; 21(7): 639-644. doi: 10.3109/1354750X.2016.1171907
6. Парахонский А.П. Методологические принципы изучения иммунной системы человека. *Наука 21 века: вопросы, гипотезы, ответы*. 2014; 3: 21-26.

7. Останин А.А., Гельфгат Е.Л., Леплина О.Ю., Шевела Е.Я., Черных Е.Р. Оценка состояния иммунитета и баланса цитокинов методами системного математического анализа (на примере больных с гнойно-хирургической патологией). *Медицинская иммунология*. 2000; 2(3): 279-290.

8. Симбирцев А.С. *Цитокины в патогенезе и лечении заболеваний человека*. СПб.: Фолиант; 2018.

9. Дмитриева Л.А., Пивоваров Ю.И., Лебедев В.Ф., Арсентьева М.Л. Адаптационные возможности иммунной системы у пациентов с коксартрозом после эндопротезирования тазобедренного сустава. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2019; 8: 54-59.

10. Веселов А.А. Иммунная система человека. *Наука, образование и инновации: сборник статей международной научно-практической конференции*. 2016: 145-147.

11. Черешнев В.А., Юшков Б.Г., Черешнева М.В. Иммунная система с позиции теории функциональных систем П.К. Анохина. *Материалы XXIII съезда Физиологического общества им. И.П. Павлова с международным участием*. 2017: 2169-2170.

12. Крыжановский Г.Н. *Основы общей патофизиологии регуляции*. М.: Медицинское информационное агентство; 2011.

13. Hirahara K, Nakayama T. CD4⁺ T-cell subsets in inflammatory diseases: beyond the Th1/Th2 paradigm. *Int Immunol*. 2016; 28(4): 163-171. doi: 10.1093/intimm/dxw006

14. Fas S, Fritzsching B, Suru-Payer E, Krammer PH. Death receptor signaling and its function in the immune system. *Curr Dir Autoimmun*. 2006; 9: 13-19. doi: 10.1159/000090767

15. Сепиашвили Р.И., Шубич М.Г., Колесникова Н.В., Славянская Т.А., Ломтатидзе Л.В. Апоптоз в иммунологических процессах. *Аллергология и иммунология*. 2015; 16(1): 101-107.

Current status and perspectives. *Ann Rheum Dis*. 2013; 72(11): 1756-1763. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203726

4. Papalia R, Vadalà G, Torre G, Perna M, Saccone L, Cannata F, et al. The cytokinome in osteoarthritis, a new paradigm in diagnosis and prognosis of cartilage disease. *J Biol Regul Homeost Agents Dis*. 2016; 30(4): 77-83.

5. Mabey T, Honsawek S, Tanavalee A, Yuktanandana P, Wilairatana V, Poovorawan Y. Plasma and synovial fluid inflammatory cytokine profiles in primary knee osteoarthritis. *Biomarkers*. 2016; 21(7): 639-644. doi: 10.3109/1354750X.2016.1171907

6. Parakhonsky AP. Methodological principles of studying the human immune system. *Nauka 21 veka: voprosy, gipotezy, otvety*. 2014; 3: 21-26. (In Russ.).

7. Ostanin AA, Gelfgat EL, Leplina OYu, Shevela EYa, Chernykh ER. Evaluation of immunity and cytokine balance by methods of systemic mathematical analysis (on an example of the surgical patients with purulent infection). *Medical Immunology (Russia)*. 2000; 2(3): 279-290. (In Russ.).

8. Simbirtsev AS. *Cytokines in the pathogenesis and treatment of human diseases*. Saint Petersburg: Foliant; 2018. (In Russ.).

9. Dmitrieva LA, Pivovarov Yul, Lebedev VF, Arsentieva ML. Adaptive capabilities of the immune system in patients with coxarthrosis after hip arthroplasty. *Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. 2019; 8: 54-59. (In Russ.).

10. Veselov AA. The human immune system. *Nauka, obrazovanie i innovatsii: sbornik statei mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii*. 2016: 145-147. (In Russ.).

11. Chereshevnev VA, Yushkov BG, Cheresheva MV. The immune system from the standpoint of the P.K. Anokhin theory of functional systems. *Materialy XXIII sjezda Fiziologicheskogo obshchestva im. I.P. Pavlova s mezhdunarodnym uchastiem*. 2017: 2169-2170. (In Russ.).

12. Kryzhanovsky GN. *Fundamentals of general pathophysiology of regulation*. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2011. (In Russ.).

13. Hirahara K, Nakayama T. CD4⁺ T-cell subsets in inflammatory diseases: beyond the Th1/Th2 paradigm. *Int Immunol*. 2016; 28(4): 163-171. doi: 10.1093/intimm/dxw006

14. Fas S, Fritzsching B, Suru-Payer E, Krammer PH. Death receptor signaling and its function in the immune system. *Curr Dir Autoimmun*. 2006; 9: 13-19. doi: 10.1159/000090767

15. Sepiashvili RI, Shubich MG, Kolesnikova NV, Slavyanskaya TA, Lomtadze LV. Apoptosis in immunological processes. *Allergology and Immunology*. 2015; 16(1): 101-107. (In Russ.).

REFERENCES

1. Chepeleva MV, Shved NS. Immunological special features of large joint osteoarthritis of different etiology. *Genij ortopedii*. 2012; (2): 107-111. (In Russ.).

2. Mamonova IA, Puchinyan DM, Gladkova EV, Babushkina IV, Norkin IA. Features of cellular immunity in patients with coxarthrosis. *Medical Immunology (Russia)*. 2015; 17(35): 337. (In Russ.).

3. Lotz M, Martel-Pelletier J, Christiansen C, Brandi M-L, Bruyère O, Chapurlat R, et al. Value of biomarkers in osteoarthritis:

Сведения об авторах

Дмитриева Людмила Аркадьевна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», e-mail: viclud2009@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6725-3377>

Пивоваров Юрий Иванович – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», <https://orcid.org/0000-0002-6094-3583>

Лебедев Виктор Фёдорович – кандидат медицинских наук, доцент, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: viclud2009@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0296-1342>

Information about the authors

Lyudmila A. Dmitrieva – Cand. Sc. (Med.), Senior Research Officer, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, e-mail: viclud2009@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6725-3377>

Yuri I. Pivovarov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Leading Research Officer, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, <https://orcid.org/0000-0002-6094-3583>

Viktor F. Lebedev – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor, Irkutsk State Medical University, e-mail: viclud2009@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0296-1342>

МИКРОБИОЛОГИЯ И ВИРУСОЛОГИЯ MICROBIOLOGY AND VIROLOGY

ГЕНОТИПИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КОЛЛЕКЦИОННЫХ ШТАММОВ ЧУМНОГО МИКРОБА ИЗ ПРИРОДНЫХ ОЧАГОВ ЧУМЫ КАЗАХСТАНА

Мека-Меченко Т.В.¹,
Избанова У.А.¹,
Абдел З.Ж.¹,
Накисбеков Н.О.²,
Лухнова Л.Ю.¹,
Байтурсын Б.¹,
Далибаев Ж.С.¹,
Умарова С.К.¹

¹ Национальный научный центр особо
опасных инфекций имени М. Айкимбаева
(050054, г. Алматы, ул. Жахангер, 14,
Казахстан)

² Казахский национальный медицинский
университет имени С.Д. Асфендиярова
(050000, г. Алматы ул. Толе Би, 94,
Казахстан)

Автор, ответственный за переписку:
**Мека-Меченко Татьяна
Владимировна,**
e-mail: tmekamechenko@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Обоснование. При эпидемиологическом и эпизоотологическом мониторинге природных очагов чумы необходим комплексный подход решения проблем с учётом фенотипической и генетической вариабельности *Y. pestis* и районирования природных очагов чумы. Внедрение новой молекулярно-генетической методологии, направленной на изучение геномного полиморфизма возбудителя чумы, обеспечивает получение достоверных результатов для дифференциации не только групп, но и отдельных штаммов.

Цель исследования. Определение генотипов чумного микроба из разных автономных очагов Республики Казахстан.

Материалы и методы. Изучены 105 штаммов *Y. pestis*, выделенных из различных природных очагов чумы Казахстана в 1951–2015 гг. Фенотипические свойства штаммов изучены стандартными микробиологическими методами. Применялась полимеразная цепная реакция (ПЦР) на выявление фрагментов генов *cafI*, *pst* и *YPO2088*. MLVA-анализ (multilocus variable number tandem repeat (VNTR) analysis) проводили по 25 VNTR-локусам.

Результаты. Предварительно изучены фенотипические характеристики штаммов и проведено тестирование штаммов чумного микроба на специфичность с помощью тест-системы «Pest-Quest» (Казахстан). Исследование методом ПЦР подтвердило видоспецифическую принадлежность штаммов *Y. pestis*. Выявлено разнообразие штаммов при типичных фенотипических характеристиках. Методом MLVA-анализа по 25 ключевым локусам установлено, что исследуемые штаммы чумного микроба филогенетически наиболее близки к представителям биовара *Mediavalis*. Получено филогенетическое дерево изученных штаммов. Установлено, что на территории Казахстана циркулируют 9 генотипов, и выявлено их распределение по определённым природным очагам чумы.

Заключение. Полученная кластеризация свидетельствует о связи групп штаммов, полученных на дендрограмме методом MLVA25, с территориями определённых природных очагов чумы.

Ключевые слова: генотипирование, штаммы, *Y. pestis*, генотипы

Статья поступила: 16.05.2022

Статья принята: 14.12.2022

Статья опубликована: 29.12.2022

Для цитирования: Мека-Меченко Т.В., Избанова У.А., Абдел З.Ж., Накисбеков Н.О., Лухнова Л.Ю., Байтурсын Б., Далибаев Ж.С., Умарова С.К. Генотипические свойства коллекционных штаммов чумного микроба из природных очагов чумы Казахстана. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(6): 111–118. doi: 10.29413/ABS.2022-7.6.11

GENOTYPIC PROPERTIES OF COLLECTION PLAGUE MICROBES STRAINS FROM THE NATURAL PLAGUE FOCI OF KAZAKHSTAN

Meka-Mechenko T.V.¹,
Izbanova U.A.¹,
Abdel Z.Zh.¹,
Nakisbekov N.O.²,
Lukhnova L.Yu.¹,
Baitursyn B.¹,
Dalibayev Zh.S.¹,
Umarova S.K.¹

¹ M. Aikimbayev's National Scientific Center for Especially Dangerous Infections (Zhakhanger str. 14, Almaty 050054, Kazakhstan)

² Asfendiyarov Kazakh National Medical University (Tole bi str. 94, Almaty 050012, Kazakhstan)

Corresponding author:

Tatyana V. Meka-Mechenko,

e-mail: tmekamechenko@gmail.com

ABSTRACT

Background. Epidemiological and epizootological monitoring of natural plague foci requires an integrated approach to solving problems, taking into account the phenotypic and genetic variability of *Y. pestis* and zoning of natural plague foci. The introduction of a new molecular genetic methodology aimed at studying the genomic polymorphism of the plague pathogen provides reliable results for the differentiation of not only groups, but also individual strains.

The aim. To determine the genotypes of the plague microbe from different autonomous foci of the Republic of Kazakhstan.

Materials and methods. 105 strains of *Y. pestis* isolated from various natural plague foci of Kazakhstan in 1951–2015 were studied. The phenotypic properties of the strains were studied using standard microbiological methods. A polymerase chain reaction (PCR) was used to detect fragments of the *cafI*, *pst* and *YPO2088* genes. Multilocus variable number tandem repeat (VNTR) analysis (MLVA) was performed for 25 VNTR loci.

Results. The phenotypic properties of the strains were preliminarily studied and the strains of the plague microbe were tested for specificity using the Pest-Quest test system (Kazakhstan). The PCR study confirmed the species-specific affiliation of *Y. pestis* strains. A variety of strains with typical phenotypic characteristics was revealed. MLVA for 25 key loci (MLVA25) revealed that the studied strains of the plague microbe are phylogenetically closest to the *Mediaevalis* biovar representatives. A phylogenetic tree of the studied strains has been obtained. It was found that 9 genotypes circulate on the territory of Kazakhstan, and their distribution in certain natural plague foci was determined.

Conclusions. The resulting clustering indicates the relationship between the strain groups obtained on the dendrogram by the MLVA25 method and the territories of certain natural plague foci.

Key words: genotyping, strains, *Y. pestis*, genotypes

For citation: Meka-Mechenko T.V., Izbanova U.A., Abdel Z.Zh., Nakisbekov N.O., Lukhnova L.Yu., Baitursyn B., Dalibayev Zh.S., Umarova S.K. Genotypic properties of collection plague microbes strains from the natural plague foci of Kazakhstan. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(6): 111-118. doi: 10.29413/ABS.2022-7.6.11

Received: 16.05.2022

Accepted: 14.12.2022

Published: 29.12.2022

Фенотипическая дифференциация отдельных штаммов *Yersinia pestis* затруднена ввиду низкой степени внутривидового разнообразия отдельных штаммов этого патогена. Это связано и с относительно недавним происхождением *Y. pestis* [1]. При различных условиях культивирования обнаруживается разная степень экспрессии отдельных генов, что затрудняет сравнительный анализ полученных результатов [2]. Серо- и фаготипирование широко применяется для многих грамотрицательных бактерий, но особое строение липополисахарида чумного микроба не позволяет использовать эти методы [3, 4].

В каждом природном очаге чумы циркулирует свой вариант возбудителя чумы, наследственные свойства которого формируются и изменяются в организме носителя. Для *Y. pestis* в настоящее время характерна полиморфность, свидетельствующая об эволюции различных географических групп возбудителя и накоплении разнообразия генотипических и фенотипических свойств. Отличительные особенности популяций штаммов позволяют дифференцировать их филогенетически по регионам и очагам [5–8].

Постоянно происходит изменение генома *Y. pestis*, которое первоначально происходило из-за его увеличения в связи с горизонтальным переносом генов: плазмид и хромосомных генов [9, 10].

Фенотипическая и генетическая изменчивость, характерная для штаммов чумного микроба из одного природного очага, описана в литературе, включая вариативность плазмидного профиля [11].

На данный момент выявлено более 430 MLVA25-типов (multilocus variable number tandem repeat (VNTR) analysis for 25 key loci) *Y. pestis*: установлено, что на территориях стран СНГ и Монголии циркулируют как минимум 352 MLVA25-типа; определено распределение MLVA25-типов *Y. pestis* по отдельным природным очагам чумы. MLVA25-кластеры/подкластеры, включающие близкие генотипы, соответствуют определённым природным очагам [11].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить генотипы чумного микроба из разных автономных очагов Республики Казахстан **для определения** закономерностей территориального распределения геновариантов патогенов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для изучения на генном уровне штаммов чумного микроба выделяли ДНК с использованием коммерческих наборов EasyPure Bacteria Genomic DNA Kit (TransGen Biotech, Китай) и набора QIAamp (Qiagen, Германия), согласно инструкции производителей. Для проведения тестирования штаммов чумного микроба была использована тест-система «PEST-QUEST» (Казахстан) для диагностики чумы в полимеразной цепной реак-

ции, состоящая из набора праймеров, которые выявляют фрагменты генов *cafI*, *pst* и *YPO2088*.

MLVA проводили по 25 VNTR-локусам по методу P. Le Flèche и соавт. [12]. Полученные в ходе исследования 25 MLVA-локусов генетические профили были обработаны при помощи программного обеспечения Ridom MLVA Compare (Ridom GmbH, Германия). Кластерный анализ осуществлялся методом попарного невзвешенного кластрирования с арифметическим усреднением (UPGMA, unweighted pair-group method using arithmetic averages). Анализ приуроченности кластеров к определённым территориям, объектам и срокам изоляции штаммов проводили с использованием программы ArcGIS 9.1 (ESRI, США).

Для изучения генотипических и фенотипических свойств были отобраны 105 штаммов *Y. pestis*, выделенных из различных природных очагов чумы Казахстана в 1951–2015 гг. В качестве контрольных штаммов использованы вакцинный штамм чумного микроба *Y. pestis* EV НИИЭГ и *Y. pseudotuberculosis* 2841, *Y. pestis* 69-Д, *Y. pestis* 68-III.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведено тестирование штаммов чумного микроба с помощью тест-системы «Pest-Quest» (Казахстан) на специфичность. Исследование методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) подтвердило видоспецифическую принадлежность штаммов *Y. pestis* (рис. 1).

При ПЦР-анализе установлено, что 88 изолятов имеют все три целевых гена, типичных для *Y. pestis*. 16 изолятов не имели ампликона, соответствующего гену *pst*, что может указывать на отсутствие у них плазмиды *pPCP1*. Один изолят не имел ампликона, соответствующего гену *cafI*, что может говорить об отсутствии у него плазмиды *pMT1*. 11 изолятов имели ампликоны, соответствующие хромосомному гену *YPO-2088*, тогда как ампликоны плазмидных генов и, вероятно, сами плазмиды у них отсутствовали.

При эпидемиологическом и эпизоотологическом мониторинге природных очагов чумы необходим комплексный подход решения проблем с учётом фенотипической и генетической вариативности *Y. pestis* и районирования природных очагов чумы.

Проведена предварительная амплификация контрольных образцов с целью оптимизации всех этапов проведения MLVA-типирования методом ПЦР с последующей детекцией результатов амплификации методом электрофореза в 2%-м агарозном геле. Использованы 25 переменных локусов: ms01, ms04, ms05, ms06, ms07, ms09, ms15, ms20, ms21, ms35, ms38, ms40, ms41, ms44, ms45, ms46, ms51, ms54, ms56, ms62, ms69, ms70, ms71, ms73, ms74. Прямые и обратные праймеры для данных локусов были синтезированы согласно C. Pourcel и соавт. [13] и материалам интернет-ресурса MLVAnet Support Site (<https://mlva.u-psud.fr/MLVAnet>). Олигонуклеотидные праймеры, использованные в данном исследовании для проведения MLVA-анализа, были синтезированы на ДНК-синтезаторе ASM-800 (ООО «БИОССЕТ», Россия).

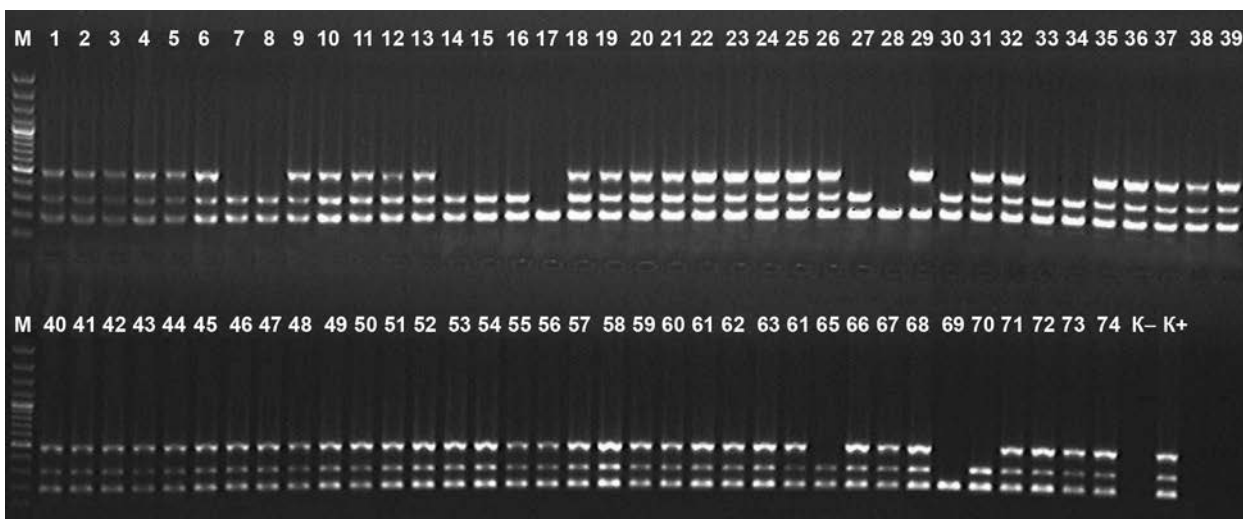


РИС. 1.

Видоспецифическая принадлежность изученных штаммов *Y. pestis*: «М» – молекулярный маркер; 1–74 – штаммы *Y. pestis*, «K+» – положительный контроль; «K–» – отрицательный контроль

FIG. 1.

Species-specific affiliation of the studied *Y. pestis* strains: «M» – molecular marker; 1–74 *Y. pestis* strains, «K+» – positive control; «K–» – negative control

Оценку соответствия размеров полученных ПЦР-фрагментов числу содержащихся в них повторов проводили согласно опубликованным данным [13]. Генотип каждого штамма отображали как числовой код, где каждая цифра соответствует числу копий соответствующего тандемного повтора в вариабельном локусе (рис. 2).

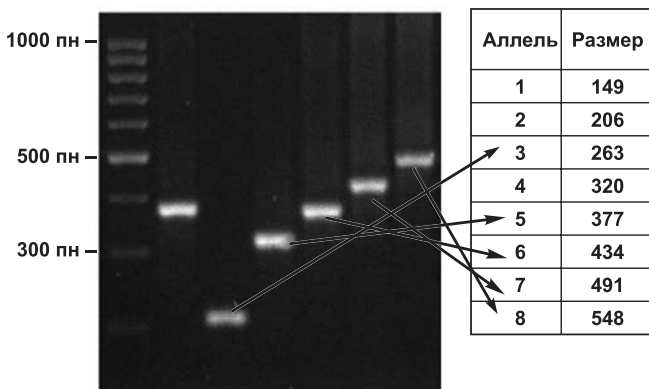


РИС. 2.

Перевод экспериментальных данных в цифровой код

FIG. 2.

Conversion of experimental data into a digital code

Оценку дискриминирующей способности MIRU (mycobacterial interspersed repetitive unit) VNTR-анализа и аллельного разнообразия проводили на основании индекса Хантера – Гастона (HGI, Hunter – Gaston index).

Филогенетический анализ с последующей визуализацией полученных данных, а также идентификацию штаммов и генетических семейств проводили при помощи онлайн-базы данных MLVA Bank, содержащей генетические профили микроорганизмов, идентифицированных в различных странах мира.

Кластерный анализ с построением дерева филогенетического родства проводили с использованием критерия UPGMA. Образцы были генотипированы по 25 MLVA-локусам. Значения HGI для всех локусов заметно отличались друг от друга. Наибольший индекс разнообразия в данном исследовании был отмечен для локусов ms07, ms09, ms46, ms56, ms70. Локус ms15 оказался абсолютно не вариабельным для данной выборки.

Полученные в ходе исследования 25 MLVA-локусов генетические профили были обработаны при помощи программного обеспечения Ridom MLVA Compare (Ridom GmbH, Германия). По результатам анализа профилей изолятов было построено филогенетическое дерево с использованием метода UPGMA (рис. 3). Кластерный анализ осуществлялся методом UPGMA.

Установлено, что все исследуемые изоляты чумного микроба являются представителями биовара *Mediavalis*. Три образца имеют генетические профили, сходные с профилями *Yersinia pseudotuberculosis*.

В результате исследования была построена дендрограмма, отображающая степень филогенетического родства штаммов (рис. 4).

На территории Казахстана циркулируют 9 генотипов чумного микроба. Выделяются два крупных кластера: А (штаммы псевдотуберкулёза) и В (две ветви). Первая ветвь (BI) состоит из двух групп: группа BI-1 – 6 изолятов из Таласского горного очага чумы и *Y. pestis* EV НИИЭГ; группа BI-2 – 9 штаммов из Сарыджазского, Прибалхашского и Урало-Эмбенского очагов. Вторая ветвь (BII) представлена 90 штаммами, которые образуют две группы. Группа BII-1 сформирована 14 штаммами из Мангышлакского, Волго-Уральского песчаного, Волго-Уральского степного и штаммом из Устьюртского очага. Группу BII-2 образуют две подгруппы – BII-2-1 и BII-2-2. Приведённая кластеризация свидетельствует о приуроченности сформированных на дендрограмме

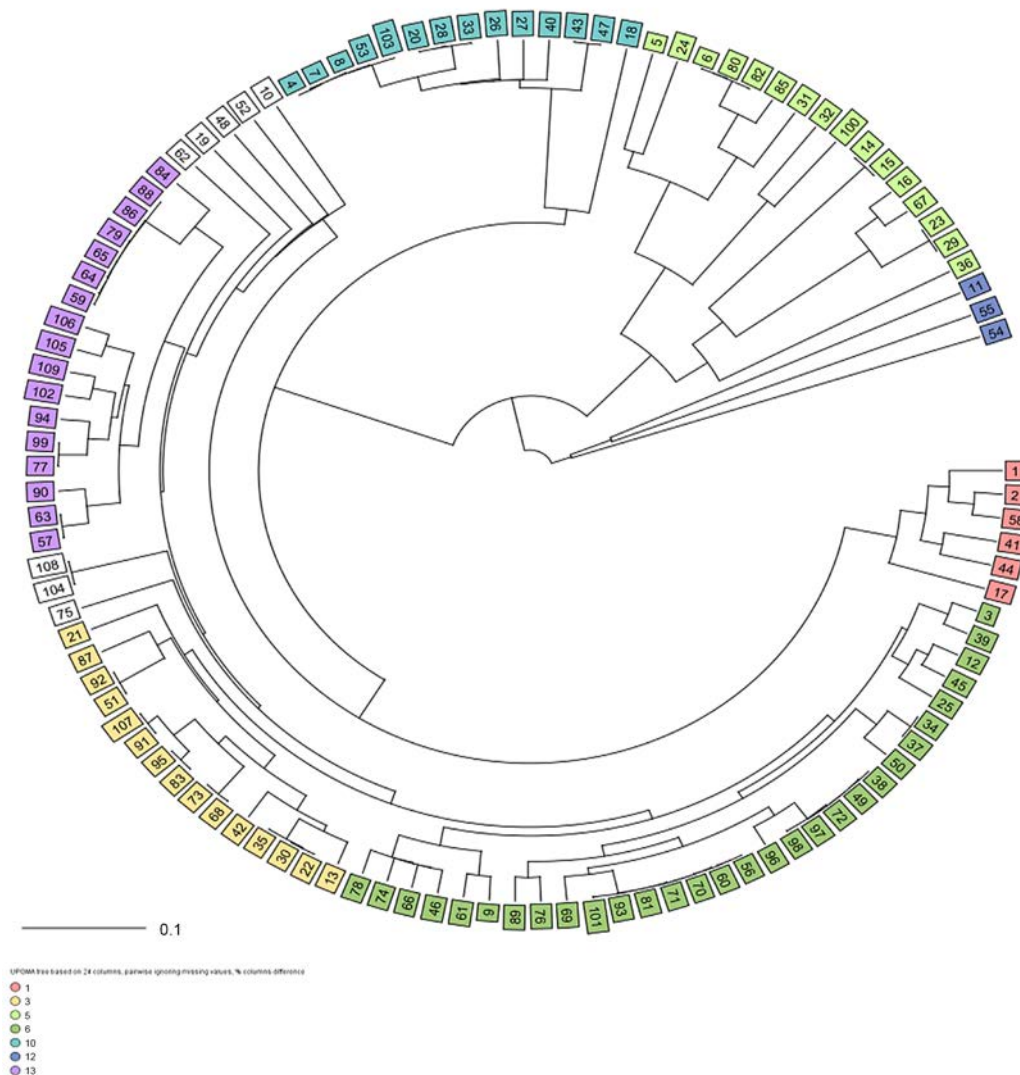


РИС. 3.

Филогенетическое дерево, построенное на основе результатов MLVA-типирования изолятов *Yersinia* sp. по 25 локусам

FIG. 3.

Phylogenetic tree based on the results of MLVA typing of *Yersinia* sp. isolates by 25 loci

групп MLVA25 к определённым территориям природного очага чумы.

Сформированы группы MLVA25-типов разных уровней дискриминации на основании анализа результатов филогенетического дерева.

Возможности решения задач эпидемиологической направленности существенно расширяются с применением MLVA25 ввиду высокой дискриминирующей способности этого метода.

Впервые в Казахстане проведено молекулярное типирование штаммов *Y. pestis*, 105 изолятов чумного микроба из разных природных очагов чумы Казахстана, методом мультилокусного VNTR-анализа по 25 ключевым локусам. Выявлено, что все исследуемые изоляты чумного микроба филогенетически наиболее близки к представителям биовара *Mediaevalis*. Получено филогенетическое дерево изученных штаммов. Все образцы помечены уникальными кодами и внесены в электронный каталог. Анализ кластеризации генетических про-

филей изучаемых изолятов показал, что ряд образцов имеют идентичные генотипы, что может свидетельствовать об их происхождении из одного и того же очага.

Таким образом, выявлено разнообразие штаммов при типичных фенотипических характеристиках. Установлено, что 82 штамма имеют все три целевых гена, являются типичными представителями вида *Y. pestis*; 16 штаммов не имеют ампликона, соответствующего гену *pst*, что может указывать на отсутствие у них плазмиды *pPCP1*. Один штамм не имеет ампликона, соответствующего гену *caf1*, что может говорить об отсутствии у него плазмиды *pMT1*. 6 штаммов не имели ампликонов, соответствующих хромосомному гену *YPO-2088*, тогда как ампликоны плазмидных генов и, вероятно, сами плазмиды у них отсутствовали.

Методом мультилокусного VNTR-анализа по 25 ключевым локусам установлено, что исследуемые штаммы чумного микроба филогенетически наиболее близки к представителям биовара *Mediaevalis*. Получено филогенетическое дерево изученных штаммов.

Выявлено, что на территории Казахстана циркулируют 9 генотипов; установлено распределение по определённым природным очагам чумы.

Создан постоянно пополняемый электронный каталог «молекулярных портретов» (MLVA25-генотипов), включающий информацию о 105 штаммах *Y. pestis*.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявлено разнообразие штаммов при типичных фенотипических характеристиках. Методом мультилокусного VNTR-анализа по 25 ключевым локусам установлено, что исследуемые штаммы чумного микроба филогенетически наиболее близки к представителям биовара Mediaevalis. Получено филогенетическое дерево изученных штаммов.

Выявлено, что на территории Казахстана циркулируют 9 генотипов; установлено распределение по определённым природным очагам чумы.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа была выполнена в рамках НТП «Разработка и научное обоснование технологий общественного здравоохранения, биологической безопасности для воздействия на профилактику опасных инфекционных заболеваний» (2021–2023 гг.) Министерства здравоохранения Республики Казахстан; ИРН BR11065207.

ЛИТЕРАТУРА

1. Achtman M, Zurth K, Morelli G, Torrea G, Guiyoule A, Carniel E. *Yersinia pestis*, the cause of plague, is a recently emerged clone of *Yersinia pseudotuberculosis*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999; 96(24): 14043-14048. doi: 10.1073/pnas.96.24.14043
2. Qiu J, Guo Z, Liu H, Zhou D, Han Y, Yang R. DNA microarray-based global transcriptional profiling of *Yersinia pestis* in multicellularity. *J Microbiol*. 2008; 46(5): 557-563. doi: 10.1007/s12275-008-0140-0
3. Knirel YA, Dentovskaya SV, Senchenkova SN, Shaikhutdinova RZ, Kocharova NA, Anisimov AP. Structural features and structural variability of the lipopolysaccharide of *Yersinia pestis*, the cause of plague. *J Endotoxin Res*. 2006; 12(1): 3-9. doi: 10.1179/096805105X67283
4. Ruiz M, Rodríguez JC, Sirvent E, Escibano I, Cebrián L, Royo G. Usefulness of different techniques in the study of the epidemiology of salmonellosis. *APMIS*. 2003; 111(9): 848-856. doi: 10.1034/j.1600-0463.2003.1110903.x
5. Ерошенко Г.А., Одинокоев Г.Н., Куклева Л.М., Павлова А.И., Краснов Я.М., Шавина Н.Ю., и др. Стандартный алгоритм молекулярного типирования штаммов *Yersinia pestis*. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2012; 3: 25-35.
6. Куклева Л.М., Шавина Н.Ю., Одинокоев Г.Н., Оглодин Е.Г., Носов Н.Ю., Виноградова Н.А., и др. Анализ разнообразия

и определение геновариантов штаммов возбудителя чумы из Монголии. *Генетика*. 2015; 51(3): 298-305. doi: 10.1134/S1022795415010068

7. Cui Y, Yu C, Yan Y, Li D, Li Y, Jombart T, et al. Historical variation in mutational rate in an epidemic pathogen *Yersinia pestis*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013; 110(2): 577-582. doi: 10.1073/pnas.1205750110

8. Eroshenko GA, Kuttyrev VV. Biochemical and genetic peculiarities and the phylogenetic relationship of the non-main subspecies in the general scheme of the plague agent evolution. *Adv Exp Med Biol*. 2012; 954(1): 45-51. doi: 10.1007/978-1-4614-3561-7_6

9. Ян Г., Евченко Ю.М., Грижебовский Г.М., и др. Диагностика, лечение и профилактика опасных инфекционных болезней. *Биотехнология. Ветеринария*. 1998: 408-409.

10. Платонов М.Е., Евсеева В.В., Дентовская С.В., Анисимов А.П. Молекулярное типирование *Yersinia pestis*. *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология*. 2013; (2): 3-11. doi: 10.3103/S0891416813020067

11. Смирнова Н.И., Кутырев В.В. Сравнительный анализ молекулярно-генетических особенностей генома и их эволюционных преобразований у возбудителей холеры, чумы и сибирской язвы. *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология*. 2006; (2): 9-19.

12. Le Flèche P, Hauck Yo, Onteniente L, Prieur A, Denoeud F, Ramiise V, et al. A tandem repeats database for bacterial genomes: Application to the genotyping of *Yersinia pestis* and *Bacillus anthracis*. *BMC Microbiology*. 2001; 1(2): 2180-2193. doi: 10.1186/1471-2180-1-2

13. Pourcel C, André-Mazeaud F, Neubauer H, Ramiise F, Vergnaud G. Tandem repeats analysis for the high resolution phylogenetic analysis of *Yersinia pestis*. *BMC Microbiol*. 2004; 4: 22. doi: 10.1186/1471-2180-4-22

REFERENCES

1. Achtman M, Zurth K, Morelli G, Torrea G, Guiyoule A, Carniel E. *Yersinia pestis*, the cause of plague, is a recently emerged clone of *Yersinia pseudotuberculosis*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999; 96(24): 14043-14048. doi: 10.1073/pnas.96.24.14043
2. Qiu J, Guo Z, Liu H, Zhou D, Han Y, Yang R. DNA microarray-based global transcriptional profiling of *Yersinia pestis* in multicellularity. *J Microbiol*. 2008; 46(5): 557-563. doi: 10.1007/s12275-008-0140-0
3. Knirel YA, Dentovskaya SV, Senchenkova SN, Shaikhutdinova RZ, Kocharova NA, Anisimov AP. Structural features and structural variability of the lipopolysaccharide of *Yersinia pestis*, the cause of plague. *J Endotoxin Res*. 2006; 12(1): 3-9. doi: 10.1179/096805105X67283
4. Ruiz M, Rodríguez JC, Sirvent E, Escibano I, Cebrián L, Royo G. Usefulness of different techniques in the study of the epidemiology of salmonellosis. *APMIS*. 2003; 111(9): 848-856. doi: 10.1034/j.1600-0463.2003.1110903.x
5. Eroshenko GA, Odinokov GN, Kukleva LM, Pavlova AI, Krasnov YaM, Shavina NYu, et al. Standard algorithm for molecular typing of *Yersinia pestis* strains. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2012; 3: 25-35. (In Russ.).
6. Kukleva LM, Shavina NYu, Odinokov GN, Oglodin EG, Nosov NYu, Vinogradova NA, et al. Analysis of diversity and identifica-

tion of the genovariants of plague agent strains from Mongolian foci. *Russian Journal of Genetics*. 2015; 51(3): 298-305. (In Russ.). doi: 10.1134/S1022795415010068

7. Cui Y, Yu C, Yan Y, Li D, Li Y, Jombart T, et al. Historical variation in mutational rate in an epidemic pathogen *Yersinia pestis*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013; 110(2): 577-582. doi: 10.1073/pnas.1205750110

8. Eroshenko GA, Kuttyrev VV. Biochemical and genetic peculiarities and the phylogenetic relationship of the non-main subspecies in the general scheme of the plague agent evolution. *Adv Exp Med Biol*. 2012; 954(1): 45-51. doi: 10.1007/978-1-4614-3561-7_6

9. Yan G, Evchenko YuM, Grizhebovsky GM, et al. Diagnosis, treatment and prevention of dangerous infectious diseases. *Biotehnologiya. Veterinariya*. 1998: 408-409. (In Russ.).

10. Platonov ME, Evseeva VV, Dentovskaya SV, Anisimov AP. Molecular typing of *Yersinia pestis*. *Molecular Genetics, Micro-*

biology and Virology. 2013; (2): 3-11. (In Russ.). doi: 10.3103/S0891416813020067

11. Smirnova NI, Kuttyrev VV. A comparative analysis of molecular-genetic peculiarities, of the genomes of cholera, plague and anthrax agents and their evolutionary transformations. *Molecular Genetics, Microbiology and Virology*. 2006; (2): 9-19. (In Russ.).

12. Le Flèche P, Hauck Yo, Onteniente L, Prieur A, Denoeud F, Ramisse V, et al. A tandem repeats database for bacterial genomes: Application to the genotyping of *Yersinia pestis* and *Bacillus anthracis*. *BMC Microbiology*. 2001; 1(2): 2180-2193. doi: 10.1186/1471-2180-1-2

13. Pourcel C, André-Mazeaud F, Neubauer H, Ramisse F, Vergnaud G. Tandem repeats analysis for the high resolution phylogenetic analysis of *Yersinia pestis*. *BMC Microbiol*. 2004; 4: 22. doi: 10.1186/1471-2180-4-22

Сведения об авторах

Мека-Меченко Татьяна Владимировна – главный научный сотрудник лаборатории чумы, Национальный научный центр особо опасных инфекций имени М. Айкимбаева, e-mail: tmekamechenko@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6322-0065>

Избанова Уйнкуль Айтеновна – заведующая лабораторией зоонозных бактериальных инфекций, Национальный научный центр особо опасных инфекций имени М. Айкимбаева, e-mail: uincul71@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4616-8728>

Абдел Зият Жумадилович – ведущий научный сотрудник лаборатории чумы, Национальный научный центр особо опасных инфекций имени М. Айкимбаева, e-mail: abdelziyat767@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-2738-6818>

Накисбеков Наримжан Окапович – ведущий научный сотрудник, Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, e-mail: nnarym@gmail.com

Лухнова Лариса Юрьевна – главный научный сотрудник лаборатории зоонозных бактериальных инфекций, Национальный научный центр особо опасных инфекций имени М. Айкимбаева, e-mail: larissa.lukhnova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5818-8021>

Байтурсын Болатбек – заведующий лабораторией чумы, Национальный научный центр особо опасных инфекций имени М. Айкимбаева, e-mail: b.bola-1993@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9278-4353>

Далибаев Жандос Сатыбалдиевич – научный сотрудник лаборатории чумы, Национальный научный центр особо опасных инфекций имени М. Айкимбаева, e-mail: DOper-1@nscedi.kz, <https://orcid.org/0000-0002-6567-2225>

Умарова Сауле Кадырбековна – учёный секретарь, Национальный научный центр особо опасных инфекций имени М. Айкимбаева, e-mail: Dscience-1@nscedi.kz, <https://orcid.org/0000-0002-1750-8105>

Information about authors

Tatyana V. Meka-Mechenko – Chief Research Officer at the Laboratory of Plague, M. Aikimbayev's National Scientific Center for Especially Dangerous Infections, e-mail: tmekamechenko@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6322-0065>

Uinkul A. Izbanova – Head of the Laboratory of Zoonotic Bacterial Infections, M. Aikimbayev's National Scientific Center for Especially Dangerous Infections, e-mail: uincul71@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4616-8728>

Ziyat Zh. Abdel – Leading Research Officer at the Laboratory of Plague, M. Aikimbayev's National Scientific Center for Especially Dangerous Infections, e-mail: abdelziyat767@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-2738-6818>

Narimzhan O. Nakisbekov – Leading Research Officer, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, e-mail: nnarym@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-7544-0463>

Larisa Yu. Lukhnova – Chief Research Officer at the Laboratory of Zoonotic Bacterial Infections, M. Aikimbayev's National Scientific Center for Especially Dangerous Infections, e-mail: larissa.lukhnova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5818-8021>

Bolatbek Baitursyn – Head of the Laboratory of Plague, M. Aikimbayev's National Scientific Center for Especially Dangerous Infections, e-mail: b.bola-1993@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9278-4353>

Zhandos S. Dalibayev – Research Officer at the Laboratory of Plague, M. Aikimbayev's National Scientific Center for Especially Dangerous Infections, e-mail: DOper-1@nscedi.kz, <https://orcid.org/0000-0002-6567-2225>

Saule K. Umarova – Scientific Secretary, M. Aikimbayev's National Scientific Center for Especially Dangerous Infections, e-mail: Dscience-1@nscedi.kz, <https://orcid.org/0000-0002-1750-8105>

РАЗРАБОТКА ПОДХОДОВ К СЕЛЕКЦИИ ДНК-АПТАМЕРОВ НА ОСНОВЕ МЕМБРАННОЙ УЛЬТРАФИЛЬТРАЦИИ КОМПЛЕКСА АПТАМЕР – МИШЕНЬ

Соловаров И.С.,
Хаснатинов М.А.,
Ляпунова Н.А.,
Кондратов И.Г.,
Данчинова Г.А.

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

Автор, ответственный за переписку:
Соловаров Иннокентий Сергеевич,
e-mail: keschass@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Аптамеры – небольшие одноцепочечные молекулы ДНК или РНК, обладающие аффинностью к определённой молекуле-мишени. Основным методом получения аптамеров является их отбор с помощью технологии систематической эволюции лигандов с экспоненциальным обогащением (SELEX) к целевой молекуле. Однако способ получения аптамеров зависит от целевого агента и подбирается и оптимизируется каждым исследователем самостоятельно. В данной статье описано получение аптамеров к изоляту вируса клещевого энцефалита (ВКЭ) сибирского суб-типа с помощью фильтрационных колонок Vivaspin 6 (Sartorius, Германия) с отсекающей массой 100 кДа. Разработанная методика получения аптамеров позволила получить пул аффинных аптамеров к ВКЭ.

Цель исследования. Разработать метод отбора ДНК-аптамеров, пригодный для получения аптамеров к живой, неочищенной вирусной суспензии вируса клещевого энцефалита, получаемой наработкой от клеточной культуры.

Методы. Отбор аптамеров осуществляли на основе модифицированной технологии SELEX с использованием полупроницаемой мембраны. Обогащение специфичного пула аптамеров выполняли с помощью полимеразной цепной реакции с детекцией результатов в режиме реального времени. Расшифровку нуклеотидных последовательностей аптамеров производили с помощью секвенирования по Сенгеру. Прямое вирулицидное действие аптамеров определяли по снижению титра инфекционного вируса после инкубирования с аптамером.

Результаты. Разработан метод проведения отбора аффинных ДНК-аптамеров к ВКЭ с использованием центрифугирования на фильтрационных колонках Vivaspin 6 (Sartorius, Германия) с отсекающей массой 100 кДа. Проверка ингибирующих свойств ДНК-аптамеров против ВКЭ четырёх выбранных последовательностей не показала активности.

Заключение. Описанный метод получения ДНК-аптамеров с использованием колонок Vivaspin может быть успешно применён для получения аптамеров к живой вирусной культуре для вирусов, сопоставимых по размерам с ВКЭ, или крупнее.

Ключевые слова: аптамер, SELEX, вирус клещевого энцефалита, противовирусные средства, мембранная ультрафильтрация

Статья поступила: 14.09.2022

Статья принята: 05.12.2022

Статья опубликована: 29.12.2022

Для цитирования: Соловаров И.С., Хаснатинов М.А., Ляпунова Н.А., Кондратов И.Г., Данчинова Г.А. Разработка подходов к селекции ДНК-аптамеров на основе мембранной ультрафильтрации комплекса аптамер – мишень. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(6): 119-127. doi: 10.29413/ABS.2022-7.6.12

DEVELOPMENT OF DNA APTAMER SELECTION APPROACH BASED ON MEMBRANE ULTRAFILTRATION OF APTAMER/TARGET COMPLEX

Solovarov I.S.,
Khasnatinov M.A.,
Liapunova N.A.,
Kondratov I.G.,
Danchinova G.A.

Scientific Centre for Family Health
and Human Reproduction Problems
(Timiryazeva str. 16, Irkutsk 664003,
Russian Federation)

Corresponding author:
Innokentii S. Solovarov,
e-mail: keschass@mail.ru

ABSTRACT

Background. Aptamers are small single-stranded DNA or RNA molecules that have an affinity for a specific target molecule. The main method of aptamers construction is the technology of systematic evolution of ligands with exponential enrichment (SELEX). However, the exact approach depends on the nature of target molecules, and is selected and optimized by each researcher independently. The article describes the technique of production of aptamers to the tick-borne encephalitis virus (TBEV) using membrane ultrafiltration with a molecular weight cut-off of 100 kDa. As a result, the pool of aptamers with observable affinity for TBEV is successfully selected and enriched.

The aim. To develop the technique suitable for selection of specific DNA aptamers to a live, crude TBEV suspension directly in cell culture supernatant.

Materials and methods. The selection of aptamers was carried out using a modified SELEX DNA aptamer technology in combination with semipermeable membrane ultrafiltration using Vivaspin 6 (Sartorius, Germany) concentrators of molecular weight cut-off of 100 kDa. Enrichment of a specific pool of aptamers was performed using real time polymerase chain reaction. Aptamers were sequenced with automated Sanger sequencing method. The direct virucidal effect of the aptamers was determined by the decrease in the titer of the infectious virus after incubation with the aptamer.

Results. The pool of aptamers to TBEV was selected and enriched. This aptamer pool expressed affinity both to the infectious TBEV and to the TBEV antigen. Sixteen aptamers were sequenced from this pool and four of them were synthesized and tested for antiviral activity against TBEV. No antiviral activity was observed.

Conclusions. The technique developed that can be successfully used to select aptamers to a live virus culture for the viruses comparable in size to TBEV or larger.

Key words: aptamer, SELEX, tick-borne encephalitis virus, antivirals, membrane ultrafiltration

Received: 14.09.2022
Accepted: 05.12.2022
Published: 29.12.2022

For citation: Solovarov I.S., Khasnatinov M.A., Liapunova N.A., Kondratov I.G., Danchinova G.A. Development of DNA aptamer selection approach based on membrane ultrafiltration of aptamer/target complex. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(6): 119-127. doi: 10.29413/ABS.2022-7.6.12

ОБОСНОВАНИЕ

Аптамеры – короткие фрагменты ДНК или РНК, способные специфично связываться с молекулой-мишенью. С момента открытия метода получения аптамеров в 1990 г. и до настоящего времени опубликовано свыше 14000 статей [1]. Примеры аптамеров известны и в живых системах: так, существуют 5'-НТО элементы РНК, способные специфически связываться с молекулами мишени. Результатом такого взаимодействия может служить изменение конформации нижележащей экспрессионной платформы РНК. В свою очередь, изменение конформации приводит либо к активации (доступности различным белковым факторам, участвующим в транскрипции и трансляции молекулы РНК), либо к инактивации функциональных свойств РНК (переключение). Вследствие этого данные элементы получили название – рибопереклюкатели или рибосвитчи [2].

В сравнении с антителами аптамеры имеют ряд преимуществ, которые позволят им стать достойной заменой некоторых антител. Производство и отбор аптамеров происходят *in vitro*, без использования культур клеток и животных. При этом условиями синтеза и отбора аптамеров можно манипулировать так, чтобы получать аптамеры с наиболее удобными свойствами. В отличие от иммуноглобулинов, аптамеры не обладают необратимой денатурацией. Аптамеры неприхотливы к условиям хранения и могут транспортироваться при комнатной температуре (при соблюдении стерильности), не требуя охлаждения. Процедура отбора аптамера к молекуле-мишени занимает меньше времени, чем для антител [3]. Поэтому аптамеры в качестве *in vivo* терапии являются многообещающими аффинными агентами, сопоставимыми с антителами [4–6].

Аптамеры с аффинными свойствами к молекулам мишеням могут стать достойной заменой как в проведении диагностических исследований, так и при решении научных задач. Существуют примеры, показывающие возможность замены иммуноглобулинов на аптамеры в методе иммуноферментного анализа, вестерн-блоттинге, флуоресцентной гибридизации *in situ* [7–9]. Создание чипов для диагностики с одновременной детекцией целевых белков из смеси является вполне перспективной и реализуемой стратегией по замене иммуноглобулинов. К этому можно добавить и возможность аффинной очистки молекул-мишеней, а также специфического ингибирования белков-мишеней [10]. На сегодняшний день только два аптамера получили разрешение от Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA, Food and Drug Administration) на применение в качестве терапевтического средства. Это аптамеры для лечения дегенерации жёлтого пятна и пегапганиб (блокирующий фактор роста эндотелия сосудов, Masugen); другие аптамеры находятся на стадии клинических испытаний [4, 11, 12].

Ранее показано, что на основе аптамеров могут быть получены высокоэффективные и очень специфичные ингибиторы белков-мишеней [13, 14]. В качестве мишеней могут выступать различные факторы роста, гормо-

ны, ферменты, рецепторы на клеточной поверхности, токсины, белки вирусов и патогенных микроорганизмов [15–18].

Метод отбора высокоаффинных молекул к молекуле-мишени разработан двумя независимыми группами в 1990 г. Он получил название «систематическая эволюция лигандов при экспоненциальном обогащении» (SELEX, systematic evolution of ligands by exponential enrichment), а нуклеиновые кислоты, которые селективно связывались с мишенью, стали называть аптамерами [4]. Существует огромное множество разновидностей данного метода по способу контрселекции и проведения разделения связавшихся аптамеров от несвязанных [7, 12, 15]. Кроме того, аффинный аптамер, полученный в процессе отбора, может быть различными методами модифицирован в целях увеличения свойств аффинности или ингибирования функций мишени.

Стандартной процедуры получения аптамеров в настоящее время не существует, поскольку каждая целевая молекула обладает своими определёнными ограничениями в работе. Поэтому каждый исследователь адаптирует процедуру отбора под свои конкретные объекты. Используемый в нашей работе принцип селекции и контрселекции аптамеров основан на проницаемости низкомолекулярных молекул, входящих в состав культуральной среды, через полупроницаемую мембрану центрифужных концентраторов. При этом происходит удаление аффинных аптамеров к низкомолекулярным побочным молекулам, а также аптамеров, не связавшихся с частицами вируса. Поскольку только аффинные к частицам ВКЭ останутся в объёме верхней камеры фильтрационной колонки, остальные молекулы с молекулярным весом ниже 100 кДа будут удалены в нижнюю камеру под действием гравитации через полупроницаемую мембрану. Контрселекцию аптамера к фильтрационной колонке проводили на второй, четвёртый и шестой раунды, перед стадией внесения аптамера к изоляту вируса.

В качестве модельного объекта мы выбрали ВКЭ, который до настоящего времени является актуальной природно-очаговой инфекцией [19, 20]. При этом спектр лекарственных средств для специфического лечения и профилактики КЭ ограничен единственным препаратом – донорским иммуноглобулином человека [21]. Несмотря на доказанную эффективность препаратов иммуноглобулина, они обладают целым рядом критических недостатков [19, 22–24], что обуславливает необходимость разработки альтернативных лекарственных средств. Поэтому аптамеры представляются перспективным объектом исследований в целях разработки новых противовирусных препаратов [25].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Разработка метода отбора ДНК-аптамеров, пригодного для получения аптамеров к живой, неочищенной вирусной суспензии вируса клещевого энцефалита, получаемой наработкой от клеточной культуры.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Работа основана на использовании метода отбора коротких аффинных молекул ДНК к ВКЭ. Для этого исходную библиотеку инкубировали с вирусной суспензией ВКЭ с последующей отмывкой от не связавшихся последовательностей. Последовательности аптамеров, которые обладали аффинностью к вирусным частицам, амплифицировали посредством метода полимеразной цепной реакции (ПЦР). После проведения отбора последовательности ДНК расшифровали и оценили на аффинность к молекуле-мишени. Несколько одноцепочечных ДНК-аптамеров проверили на способность к прямому вирулицидному действию на вирус. Исследования проводили в лаборатории трансмиссивных инфекций ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (Иркутск), лицензированной для работ с возбудителями инфекционных заболеваний II–IV групп патогенности.

SELEX

Для проведения отбора аптамеров на основе технологии SELEX использовали одноцепочечную ДНК (оцДНК) библиотеку аптамеров. Длина исходной молекулы оцДНК составила 80 нуклеотидов. Исходный пул синтетических ДНК-олигонуклеотидов (библиотека) был получен путём прямого химического синтеза (ЗАО Евроген, Москва). Концентрация исходной одноцепочечной библиотеки, взятая в первый раунд отбора, составила 1200 пМоль. Центральным рандомизированным фрагментом длиной 40 нуклеотидных оснований (н. о.) фланкирован адаптерами последовательностями в 20 н. о., под праймеры (Forward Aptamer Primer – 5'-CTCCTCTGACTGTAACCACG-3', Reverse Aptamer Primer – 5'-GGCTTCTGGCTACCTATGC-3'). В качестве мишени для позитивной селекции использовали изолят ВКЭ сибирского субтипа 92М [26]. Перед первым раундом отбора оцДНК библиотеку термически денатурировали в течение 5 мин при 96 °С в фосфатно-солевом буфере, после чего проводили ренатурацию в ледяной бане в течение 5 минут. Перед непосредственной инкубацией с мишенью денатурированную библиотеку ДНК инкубировали при комнатной температуре в течение 15 мин.

Синтетическую библиотеку вырожденных олигонуклеотидов объёмом 24 мкл и концентрацией 50 пМоль/мкл растворяли в 150 мкл фосфатно-солевого буфера (ФСБ; pH = 7,4), содержащего 20 мМоль HEPES, 3 мМоль MgCl₂. Далее библиотеку в буфере для инкубации нагревали до 96 °С в течение 3 мин, затем раствор переносили в ледяную баню на 5 мин. Затем следовала инкубация при комнатной температуре в течение 15 мин. Подготовленный раствор пула аптамеров переносили в 1 мл культуральной жидкости RPMI с изолятом ВКЭ 92М. Инкубация протекала 30 мин при 37 °С. После этого получившийся объём переносили в центрифужные концентраторы Vivaspin 6 (Sartorius, Германия) с отсекающей массой 100 кДа. Объём смеси доводили до 6 мл 1х раствором ФСБ (pH = 7,4) и центрифугировали при 2700 об./мин на настольной центрифуге ЦЛМН-Р10-01 (Электрон, Россия) в течение 15 мин. Объём верхней камеры доводили

до 6 мл 1х раствором ФСБ (pH = 7,4), пипетировали и проводили центрифугирование. Раунды отмывки/центрифугирования повторяли 6 раз. Итоговый объём концентрата в верхней камере концентратора составлял 150 мкл. Для обогащения пула специфичных аптамеров 5 мкл концентрата раститировывали в соотношении 1:20 и использовали в качестве матрицы в ПЦР с детекцией результатов в режиме реального времени (рвПЦР). Реакционная смесь объёмом 25 мкл содержала Forward Aptamer Primer и Reverse Aptamer Primer в количестве 0,5 пМоль на реакцию. Условия амплификации включали предварительный прогрев смеси при 96 °С в течение 3 мин с последующими 25 циклами ПЦР: 96 °С в течение 10 с; 50 °С в течение 10 с; 60 °С в течение 1 мин. ПЦР проводили с помощью набора «Encyclo PCR» (ЗАО Евроген, Москва) в объёме 25 мкл в соответствии с инструкцией производителя. По завершении реакции амплификации проводили электрофорез в 2%-м агарозном геле с использованием маркера молекулярного веса (100 bp DNA Ladder, Invitrogen, США), в Трис-борат-ЭДТА буфере (ТБЭ), при напряжении 50 В/см. Фрагмент с ожидаемой длиной 80 н. о. вырезали и использовали в качестве матрицы для наработки одноцепочечного ДНК аптамера. Нарработку оцДНК проводили методом неравновесной ПЦР с 50-кратным преобладанием праймера Forward Aptamer Primer. Фрагмент оцДНК очищали от реакционной смеси с помощью электрофореза в 2%-м агарозном геле и набора для очистки ДНК QIAquick Gel Extraction Kit (QIAGEN, Германия).

Процедуру SELEX суммарно проводили семь раз. Восьмой раунд отбора проведён к вирусу в колодцах планшета через иммобилизованные моноклональные антитела к ВКЭ (тест-система «ВектоВКЭ-антиген», Вектор-Бест, Новосибирск). Для этого 100 мкл суспензии вируса вносили в лунку и инкубировали 1 ч на термощейке 400 об./мин при температуре 26 °С. После этого лунки промывали 5 раз 400 мкл буфером для промывок, добавляли 100 мкл оцДНК аптамера, проводили инкубацию с иммобилизованным на планшет вирусом 30 мин при 37 °С и несвязанные последовательности отмывали буфером для промывок. Связавшиеся последовательности аптамера выделяли с планшета с помощью комплекта для выделения РНК/ДНК из клинического материала «РИБО-преп» (ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва). Осадок после выделения нуклеиновых кислот растворяли в 100 мкл diH₂O. Выделенная проба нуклеиновых кислот служила матрицей для амплификации двухцепочечной ДНК (дцДНК) аптамера. Продукт амплификации ПЦР электрофоретически разделяли, а фрагмент дцДНК с необходимой длиной клонировали в вектор.

Клонирование дцДНК и секвенирование аптамеров

Клонирование проводили с помощью набора CloneJET PCR Cloning Kit (Thermo Fisher Scientific, США) в химически компетентные клетки *E. coli*, 10 мкл лигазной смеси. Для этого к 6,5 мкл очищенного продукта ПЦР добавляли 2 мкл пятикратного буфера для лигирования, далее вносили 1 мкл вектора pJET1.2/blunt и 0,5 мкл фермента лигазы. Реакционную смесь оставляли на 1 ч при ком-

натной температуре, после чего проводили трансформацию клеток. Трансформированные клетки высевали на чашки с ампициллином, которые оставляли в термостате при 37 °С. Отдельные клоны бактериальных колоний с чашек переносили в 50 мкл 1х ТБЭ. 1 мкл суспензии клонов использовали на 25 мкл ПЦР смеси. Реакцию амплификации проводили с плазмидными праймерами к pJET1.2/blunt (Forward Sequencing Primer – 5'-CGACTCACTATAGGGAGAGCGGC-3', Reverse Sequencing Primer – 5'-AAGAACATCGATTTTCATGGCAG-3'). Условия амплификации включали предварительный прогрев смеси при 95 °С в течение 3 мин с последующими 34 циклами ПЦР: 95 °С в течение 10 с; 58 °С в течение 20 с; 72 °С в течение 30 с. Полученные от амплификации ПЦР продукты разделяли в 2%-м агарозном геле, ДНК-фрагменты нужной длины вырезали и использовали в качестве матрицы для секвенирования. Для определения нуклеотидной последовательности аптамеров использовали плазмидные праймеры (pJET1.2/blunt), а также набор соответствующих реагентов для секвенирования по методу Сенгера с помощью капиллярного секвенатора Нанофор 05 и набора красителей BigDye (Thermo Fisher Scientific, США). Амплификация включала предварительный прогрев смеси при 95 °С в течение 3 мин с последующими 30 циклами ПЦР: 95 °С в течение 20 с; 60 °С в течение 1 мин. Ампликоны осаждали этанолом в присутствии солей ацетата натрия. Пробы растворяли в 10 мкл SLS-буфера.

Методы регистрации исходов

Детекцию накопления ПЦР ампликона выполняли в режиме реального времени на амплификаторе CFX96 Touch (Bio-Rad, США) с детекцией интеркалирующего красителя SYBR Green (Sigma, США) по каналу FAM. Реакцию амплификации осуществляли до насыщения второй раститровки. Учёт значений ОП проводили на спектрофотометре Immunochem 2100 (Вектор-Бест, Новосибирск) при длине волны 450 нм. Оценку результатов проводили в соответствии с инструкцией к тест-системе (АГ ВКЭ, Вектор Бест, Новосибирск).

Определение прямого вирулицидного действия

Оценку вирулицидного действия аптамеров на ВКЭ проводили согласно Э. Гоулду [27]. Одноцепочечные последовательности выбранных последовательностей тестируемых аптамеров получены с помощью химического синтеза (ЗАО Евrogen, Москва). Концентрация аптамеров в 100 мкл составляла 100 пМоль. Перед непосредственной инкубацией аптамера с вирусом его подвергли термической денатурации в течение 3 мин при 96 °С. По завершении инкубации пробирку с пулом аптамера сразу переносили на лёд на 5 мин, после чего аптамер выдерживали 15 мин при комнатной температуре. Далее 100 мкл суспензии вируса (1×10^5 БОЕ ВКЭ) смешивали со 100 мкл аптамера. В качестве положительного контроля использован донорский иммуноглобулин G человека против ВКЭ (ФГУС «НИЦ Микроген», Томск) в концентрации 1 мг/мл. Стерильная бидистиллированная вода взята в качестве контрольного образца. Смесь ви-

руса и образец инкубировали в течение 30 мин при 37 °С. Культивирование клеточной линии почки эмбриона свиньи СПЭВ (ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России, Санкт-Петербург) проводили в течение 3–5 суток в CO₂-инкубаторе при 37 °С. Поддержание культуры клеток осуществляли на среде RPMI1640 (БиоЛот, Москва), после этого клетки фиксировали 10%-м формалином. Окрашивание монослоя культуры клеток СПЭВ проводили 0,05%-м раствором кристаллического фиолетового. Вирулицидную активность оценивали как разницу титров ВКЭ (в логарифмическом выражении) в референс-образце и в образце, обработанном исследуемым аптамером. Каждый эксперимент проводили в трёх независимых повторях. Для оценки вариабельности наблюдений рассчитывали стандартное отклонение средних значений. Оценку статистической значимости межгрупповых различий между двумя независимыми выборками проводили с помощью U-критерия Манна – Уитни; различия считали значимыми при $p < 0,05$. Корреляционный анализ проводили по методу r Пирсона. Расчёты осуществляли с помощью программы MS Office Excel (Microsoft Corp., 2007), а также программы MaxStat Lite (MaxStat Software, Германия).

Этическая экспертиза

В работе не использовали лабораторных животных или материалы от людей.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Отбор специфичных аптамеров произведён в ходе восьми раундов процедуры SELEX. Следует отметить, что разработанный метод не требует наличия специальной ультрацентрифуги для предварительной очистки вируса от компонентов суспензии. Нарботанную оцДНК обогащённого пула аптамеров после восьмого раунда проверяли на аффинность к ВКЭ. При проверке аффинности пула аптамеров суспензию 1 мл ВКЭ очищали и концентрировали до объёма ~150 мкл. Раститровки ВКЭ прикрепляли к планшету (тест-система «АГ ВКЭ», Вектор-Бест, Новосибирск) через иммобилизованные иммуноглобулины G. Параллельно эксперименту по проверке аффинности пула аптамеров иммобилизованные в лунки планшета вирусные частицы ВКЭ были проверены на наличие антигеновых детерминант. Вирус вносили в концентрации: 1 – 0 БОЕ; 2 – 1×10^4 БОЕ; 3 – 10^5 БОЕ; 4 – 10^6 БОЕ на одну реакционную лунку планшета. Для контроля успешной иммобилизации вирусных частиц в лунках планшета проводили оценку антигеновых детерминант ВКЭ в параллели раститровок вируса с помощью вышеуказанной тест-системы. Получены следующие значения оптической плотности: 1 – 0,173; 2 – 0,944; 3 – 5,671; 4 – 10,386. Экспериментальные лунки с иммобилизованным в них вирусом инкубировали с подготовленным пулом оцДНК аптамеров. По завершении инкубации лунки с вирусом и аптамером промывали 400 мкл буфера для промывки 15 раз. Выделение нуклеиновых кислот из лунок тестируемого планшета осуществили с помощью набора для выделения РНК/ДНК из клинического материала «РИБО-преп» (ФБУН

ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва). Выделенные образцы служили матрицей в ПЦР. В результате получены следующие Cq-значения: 1 – 22,62; 2 – 22,54; 3 – 22,25; 4 – 18,63 (рис. 1). Корреляционный анализ выявил сильную обратную корреляцию между концентрацией вирусных частиц и концентрацией молекул аптамера ($r = -0,8$). Это позволяет предположить, что значительная часть аптамеров, составляющих SELEX-обогащённый пул, специфично сорбируется на поверхности вирусных частиц ВКЭ. Коэффициент корреляции по Пирсону составил $r = -0,89$. С ростом концентрации вирусных частиц

в лунке снижается пороговое значение ПЦР, что означает нарастание концентрации аптамеров (рис. 1). Таким образом, нами отмечена пропорциональная зависимость концентрации аптамера, выделенного из лунок полистиролового планшета, от концентрации антигена ВКЭ, иммобилизованных на планшете.

Результаты секвенирования последовательностей пула аптамеров после восьмого раунда отбора представлены на рисунке 2. Всего получено 16 последовательностей аптамеров. По своей структуре все представленные последовательности были разнородны. Общих

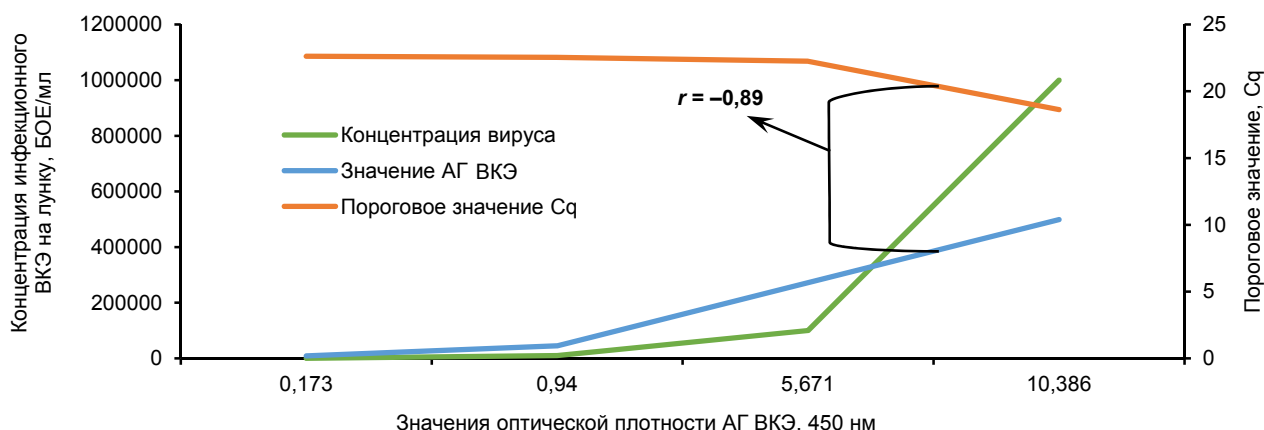


РИС. 1.

Диаграмма зависимости концентрации аптамеров (Cq) от концентрации иммобилизованного вируса клещевого энцефалита на полистироловый планшет. По вспомогательной оси отмечены пороговые значения (Cq) и значения оптической плотности (450 нм). Коэффициент корреляции по Пирсону составил $r = -0,89$

FIG. 1.

Diagram of the dependence of the concentration of aptamers (Cq) on the concentration of immobilized tick-borne encephalitis virus on a polystyrene plate. The minor axis shows threshold values (Cq) and optical density values (450 nm). Pearson correlation coefficient was $r = -0.89$

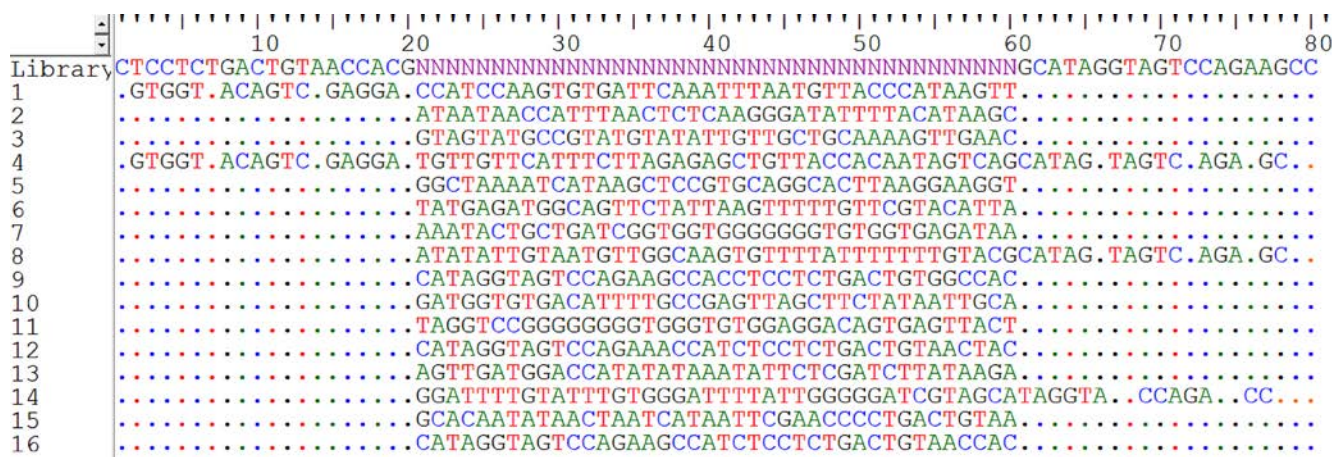


РИС. 2.

Нуклеотидная структура аптамеров, полученных в результате отбора к вирионам вируса клещевого энцефалита. Forward Primer – 5'-CTCCTCTGACTGTAACCACG-3' (позиция с 1 по 20 н. о.); Reverse Primer – 5'-GCATAGGTAGTCCAGAAGCC-3' (позиция с 60 по 80 н. о.). Позиции вариабельного региона исходной библиотеки аптамеров обозначены символом «N»; точками отмечены нуклеотиды, идентичные структуре исходной библиотеки

FIG. 2.

Nucleotide sequence of aptamers selected to tick-borne encephalitis virus virions. The forward primer sequence is 5'-CTCCTCTGACTGTAACCACG-3' (1 to 20 nt); the reverse primer sequence is 5'-GCATAGGTAGTCCAGAAGCC-3' (60 to 80 nt). The variable region of the original library of aptamers is indicated with 40-N sequence (20 to 60 nt). The nucleotides identical to the structure of the original library are replaced by dots in the alignment

структур или последовательностей внутри центрального региона аптамера не отмечено. У большинства секвенированных последовательностей количество нуклеотидных оснований внутри центрального региона сохранилось (40 н. о.). При этом у двух клонов – № 3 и № 6 – центральный регион составил 39 пар нуклеотидов. Ещё у одного клона – № 12 – центральный регион составил 37 н. о. Праймерные регионы аптамеров 1, 4, 8 и 14 оказались отличными от праймерных регионов исходной библиотеки.

Из 16 полученных последовательностей ДНК-аптамеров нами были выбраны 4 последовательности, которые были проверены на ингибирующую активность в отношении ВКЭ. Результаты проверки не выявили прямого ингибирования в отношении ВКЭ (рис. 3).

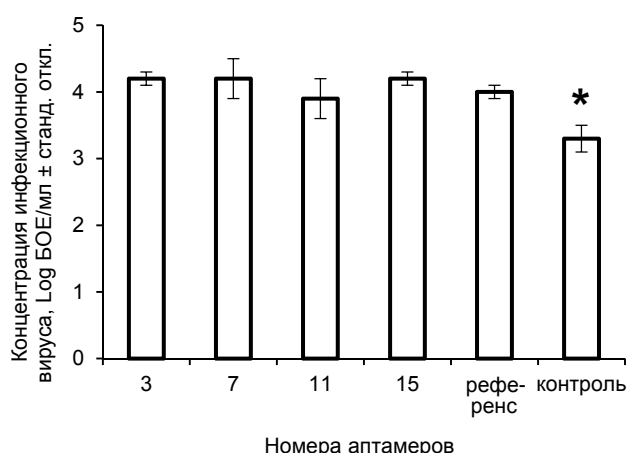


РИС. 3.

Прямое вирулицидное действие аптамеров 3, 7, 11, 15 на ВКЭ. Планки погрешностей отражают стандартное отклонение по результатам трёх независимых воспроизведений. Референс – стерильная бидистиллированная вода; контроль – иммуноглобулин человека против ВКЭ (ФГУС «НИЦ Микроген», Томск) в концентрации 1 мг/мл. Вирулицидное действие определяли по снижению инфекционной активности в сравнении с референс-образцом. * – статистически значимые отличия от референс-образца ($p < 0,05$).

FIG. 3.

Direct virucidal action of aptamers 3, 7, 11, 15 on TBEV. Error bars reflect the standard deviation based on the results of 3 independent reproductions. Референс (reference) – sterile bidistilled water; контроль (control) – human immunoglobulin against TBEV (Research Center Microgen, Tomsk) at a concentration of 1 mg/ml. The virucidal effect was determined by the decrease in infectious activity in comparison with the reference sample. * – statistically significant differences from the reference sample ($p < 0.05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате исследования на модели ВКЭ была оптимизирована методика получения аффинных аптамеров к вирусным частицам диаметром 40–65 нм на основе технологии SELEX в сочетании с технологией мембранной ультрафильтрации и контрселекции к низкомолеку-

лярным компонентам культуральной среды. Использование разработанной методики позволило сформировать пул аптамеров, способных специфично связываться с вирионами ВКЭ.

Выражение признательности

В работе использовано оборудование ЦКП «Центр разработки прогрессивных персонализированных технологий здоровья» ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека».

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Tuerk C, Gold L. Systematic evolution of ligands by exponential enrichment: RNA ligands to bacteriophage T4 DNA polymerase. *Science*. 1990; 249(4968): 505-510. doi: 10.1126/science.2200121
2. Garst AD, Edwards AL, Batey RT. Riboswitches: Structures and mechanisms. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2011; 3(6): a003533. doi: 10.1101/cshperspect.a003533
3. Jellinek D, Green LS, Bell C, Janjić N. Inhibition of receptor binding by high-affinity RNA ligands to vascular endothelial growth factor. *Biochemistry*. 1994; 33(34): 10450-10456. doi: 10.1021/bi00200a028
4. Kaur H, Bruno JG, Kumar A, Sharma TK. Aptamers in the therapeutics and diagnostics pipelines. *Theranostics*. 2018; 8(15): 4016-4032. doi: 10.7150/thno.25958
5. Jain RK. The next frontier of molecular medicine: delivery of therapeutics. *Nat Med*. 1998; 4(6): 655-657. doi: 10.1038/nm0698-655
6. Winkler J. Therapeutic oligonucleotides with polyethylene glycol modifications. *Future Med Chem*. 2015; 7(13): 1721-1731. doi: 10.4155/fmc.15.94
7. Huang Y, Zhang L, Li Z, Gopinath SCB, Chen Y, Xiao Y. Aptamer-17 β -estradiol-antibody sandwich ELISA for determination of gynecological endocrine function. *Biotechnol Appl Biochem*. 2020; 68(4): 881-888. doi: 10.1002/bab.2008.
8. Lobigs M, Lee E, Ng ML, Pavy M, Lobigs P. A flavivirus signal peptide balances the catalytic activity of two proteases and thereby facilitates virus morphogenesis. *Virology*. 2010; 401(1): 80-89. doi: 10.1016/j.virol.2010.02.008
9. Wang Y, Li Z, Yu H. Aptamer-based western blot for selective protein recognition. *Front Chem*. 2020; 8: 570528. doi: 10.3389/fchem.2020.570528
10. Пеньевская Н.А. Этиотропные препараты для экстренной профилактики клещевого энцефалита: перспективные разработки и проблемы эпидемиологической оценки эффективности. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2010; 1(50): 39-45.
11. Eyetech Study Group. Anti-vascular endothelial growth factor therapy for subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration: Phase II study results. *Ophthalmology*. 2003; 110(5): 979-986. doi: 10.1016/S0161-6420(03)00085-X

12. Nimjee SM, White RR, Becker RC, Sullenger BA. Aptamers as therapeutics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2017; 57: 61-79. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-010716-104558

13. Gold L, Polisky B, Uhlenbeck O, Yarus M. Diversity of oligonucleotide functions. *Annu Rev Biochem*. 1995; 64: 763-797. doi: 10.1146/annurev.bi.64.070195.003555

14. Thomas M, Chédin S, Carles C, Riva M, Famulok M, Sentenac A. Selective targeting and inhibition of yeast RNA polymerase II by RNA aptamers. *J Biol Chem*. 1997; 272(44): 27980-27986. doi: 10.1074/jbc.272.44.27980

15. Brody EN, Gold L. Aptamers as therapeutic and diagnostic agents. *J Biotechnol*. 2000; 74(1): 5-13. doi: 10.1016/s1389-0352(99)00004-5

16. Nimjee SM, Rusconi CP, Harrington RA, Sullenger BA. The potential of aptamers as anticoagulants. *Trends Cardiovasc Med*. 2005; 15(1): 41-45. doi: 10.1016/j.tcm.2005.01.002

17. Proske D, Blank M, Buhmann R, Resch A. Aptamers-basic research, drug development, and clinical applications. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2005; 69(4): 367-374. doi: 10.1007/s00253-005-0193-5

18. Zhang Z, Blank M, Schluesener HJ. Nucleic acid aptamers in human viral disease. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2004; 52(5): 307-315.

19. Болотова Н.А., Хаснатинов М.А., Ляпунов А.В., Манзарова Э.Л., Соловаров И.С., Данчинова Г.А. Многолетние тенденции изменения поражаемости населения Прибайкалья иксодовыми клещами. *Acta biomedica scientifica*. 2017; 2(1): 89-93. doi: 10.12737/article_5955e6b5c91407.50206187

20. Suss J. Tick-borne encephalitis in Europe and beyond – The epidemiological situation as of 2007. *Euro Surveill*. 2008; 13(26): 18916.

21. Dörrbecker B, Dobler G, Spiegel M, Hufert FT. Tick-borne encephalitis virus and the immune response of the mammalian host. *Travel Med Infect Dis*. 2010; 8(4): 213-222. doi: 10.1016/j.tmaid.2010.05.010

22. Лучинина С.В., Семенов А.И., Степанова О.Н., Погодина В.В., Герасимов С.Г., Щербинина М.С., и др. Вакцинопрофилактика клещевого энцефалита в Челябинской области: масштабы вакцинации, популяционный иммунитет, анализ случаев заболевания привитых. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2016; 1(86): 67-76.

23. Погодина В.В., Левина Л.С., Скрынник С.М., Травина Н.С., Карань Л.С., Колясникова Н.М., и др. Клещевой энцефалит с молниеносным течением и летальным исходом у многократно вакцинированного пациента. *Вопросы вирусологии*. 2013; 58(2): 33-37.

24. Субботин А.В., Семенов В.А., Смирнов В.Д., Щербинина М.С., Погодина В.В. Случай развития хронического клещевого энцефалита у вакцинированного пациента. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2014; 3: 76.

25. Соловаров И.С., Хаснатинов М.А., Данчинова Г.А., Ляпунов А.В., Болотова Н.А., Манзарова Э.Л., и др. Оценка вируснейтрализующих свойств ДНК-аптамеров и экстрактов лекарственных растений в отношении вируса клещевого энцефалита. *Acta biomedica scientifica*. 2017; 2(1): 84-88. doi: 10.12737/article_5955e6b5aad2e3.30269730

26. Хаснатинов М.А., Данчинова Г.А., Злобин В.И., Ляпунов А.В., Арбатская Е.В., Чапоргина Е.А., и др. Вирус клещевого энцефалита в Монголии. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2012; 111(4): 9-12.

27. Gould EA, Clegg JCS. Growth, titration and purification of togaviruses. In: Mahy BWJ (ed.). *Virology: A practical approach*. Oxford; 1985: 43-48.

REFERENCES

1. Tuerk C, Gold L. Systematic evolution of ligands by exponential enrichment: RNA ligands to bacteriophage T4 DNA polymerase. *Science*. 1990; 249(4968): 505-510. doi: 10.1126/science.2200121

2. Garst AD, Edwards AL, Batey RT. Riboswitches: Structures and mechanisms. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2011; 3(6): a003533. doi: 10.1101/cshperspect.a003533

3. Jellinek D, Green LS, Bell C, Janjić N. Inhibition of receptor binding by high-affinity RNA ligands to vascular endothelial growth factor. *Biochemistry*. 1994; 33(34): 10450-10456. doi: 10.1021/bi00200a028

4. Kaur H, Bruno JG, Kumar A, Sharma TK. Aptamers in the therapeutics and diagnostics pipelines. *Theranostics*. 2018; 8(15): 4016-4032. doi: 10.7150/thno.25958

5. Jain RK. The next frontier of molecular medicine: delivery of therapeutics. *Nat Med*. 1998; 4(6): 655-657. doi: 10.1038/nm0698-655

6. Winkler J. Therapeutic oligonucleotides with polyethylene glycol modifications. *Future Med Chem*. 2015; 7(13): 1721-1731. doi: 10.4155/fmc.15.94

7. Huang Y, Zhang L, Li Z, Gopinath SCB, Chen Y, Xiao Y. Aptamer-17 β -estradiol-antibody sandwich ELISA for determination of gynecological endocrine function. *Biotechnol Appl Biochem*. 2020; 68(4): 881-888. doi: 10.1002/bab.2008.

8. Lobigs M, Lee E, Ng ML, Pavy M, Lobigs P. A flavivirus signal peptide balances the catalytic activity of two proteases and thereby facilitates virus morphogenesis. *Virology*. 2010; 401(1): 80-89. doi: 10.1016/j.virol.2010.02.008

9. Wang Y, Li Z, Yu H. Aptamer-based western blot for selective protein recognition. *Front Chem*. 2020; 8: 570528. doi: 10.3389/fchem.2020.570528

10. Penievskaia NA. Etiotropic preparations for post-exposure tick-borne encephalitis prevention: perspective development and problems of epidemiological effectiveness evaluation. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2010; 1(50): 39-45. (In Russ.).

11. Eyetech Study Group. Anti-vascular endothelial growth factor therapy for subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration: Phase II study results. *Ophthalmology*. 2003; 110(5): 979-986. doi: 10.1016/S0161-6420(03)00085-X

12. Nimjee SM, White RR, Becker RC, Sullenger BA. Aptamers as therapeutics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2017; 57: 61-79. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-010716-104558

13. Gold L, Polisky B, Uhlenbeck O, Yarus M. Diversity of oligonucleotide functions. *Annu Rev Biochem*. 1995; 64: 763-797. doi: 10.1146/annurev.bi.64.070195.003555

14. Thomas M, Chédin S, Carles C, Riva M, Famulok M, Sentenac A. Selective targeting and inhibition of yeast RNA polymerase II by RNA aptamers. *J Biol Chem*. 1997; 272(44): 27980-27986. doi: 10.1074/jbc.272.44.27980

15. Brody EN, Gold L. Aptamers as therapeutic and diagnostic agents. *J Biotechnol*. 2000; 74(1): 5-13. doi: 10.1016/s1389-0352(99)00004-5

16. Nimjee SM, Rusconi CP, Harrington RA, Sullenger BA. The potential of aptamers as anticoagulants. *Trends Cardiovasc Med*. 2005; 15(1): 41–45. doi: 10.1016/j.tcm.2005.01.002
17. Proske D, Blank M, Buhmann R, Resch A. Aptamers-basic research, drug development, and clinical applications. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2005; 69(4): 367–374. doi: 10.1007/s00253-005-0193-5
18. Zhang Z, Blank M, Schluesener HJ. Nucleic acid aptamers in human viral disease. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2004; 52(5): 307–315.
19. Bolotova NA, Khasnatinov MA, Liapunov AV, Manzarova EL, Solovarov IS, Danchinova GA. Long-term trends of changes in infestation rate of the Baikal region population by ixodic ticks. *Acta biomedica scientifica*. 2017; 2(1): 89–93. (In Russ.). doi: 10.12737/article_5955e6b5c91407.50206187
20. Suss J. Tick-borne encephalitis in Europe and beyond – The epidemiological situation as of 2007. *Euro Surveill*. 2008; 13(26): 18916.
21. Dörrbecker B, Dobler G, Spiegel M, Hufert FT. Tick-borne encephalitis virus and the immune response of the mammalian host. *Travel Med Infect Dis*. 2010; 8(4): 213–222. doi: 10.1016/j.tmaid.2010.05.010
22. Luchinina SV, Semenov AI, Stepanova ON, Pogodina VV, Gerasimov SG, Shcherbinina MS, et al. Vaccinal prevention of tick-borne encephalitis in Chelyabinsk region: Dynamics of vaccination, population immunity, analysis of TBE cases in vaccinated persons. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2016; 1(86): 67–76. (In Russ.).
23. Pogodina VV, Levina LS, Skrynnik SM, Travina NS, Karan LS, Kolyasnikova NM et al. Tick-borne encephalitis with fulminant course and lethal outcome in patients after plural vaccination. *Problems of Virology*. 2013; 58(2): 33–37. (In Russ.).
24. Subbotin AV, Semenov VA, Smirnov VD, Shcherbinina MS, Pogodina VV. A case of chronic tick-borne encephalitis in vaccinated person. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2014; 3: 76. (In Russ.).
25. Solovarov IS, Khasnatinov MA, Danchinova GA, Liapunov AV, Bolotova NA, Manzarova EL, et al. Assessment of neutralizing properties of DNA-aptamers and extracts of medicinal herbs against the tick-borne encephalitis virus. *Acta biomedica scientifica*. 2017; 2(1): 84–88. (In Russ.). doi: 10.12737/article_5955e6b5aad2e3.30269730
26. Khasnatinov MA, Danchinova GA, Zlobin VI, Liapunov AV, Arbatskaya EV, Tchaporgina EA. Tick-borne encephalitis virus in Mongolia. *Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2012; 111(4): 9–12. (In Russ.).
27. Gould EA, Clegg JCS. Growth, titration and purification of togaviruses. In: Mahy BWJ (ed.). *Virology: A practical approach*. Oxford; 1985: 43–48.

Сведения об авторах

Соловаров Иннокентий Сергеевич – младший научный сотрудник лаборатории трансмиссивных инфекций, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: keschass@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9936-5330>

Хаснатинов Максим Анатольевич – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории трансмиссивных инфекций, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: khasnatinov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8441-3640>

Лиapunova Наталья Андреевна – кандидат биологических наук, младший научный сотрудник лаборатории трансмиссивных инфекций, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: nataly2193@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6039-0854>

Кондратов Илья Геннадьевич – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории эпидемиологически и социально значимых инфекций, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: kondratovig@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2631-4724>

Данчинова Галина Анатольевна – доктор биологических наук, главный научный сотрудник, руководитель лаборатории трансмиссивных инфекций, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: dan-chin@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6705-3970>

Information about the authors

Innokentii S. Solovarov – Junior Research Officer at the Laboratory of Arthropod-Borne Infections, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: keschass@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9936-5330>

Maxim A. Khasnatinov – Dr. Sc. (Biol.), Leading Research Officer at the Laboratory of Arthropod-Borne Infections, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: khasnatinov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8441-3640>

Natalia A. Liapunova – Cand. Sc. (Biol.), Junior Research Officer at the Laboratory of Arthropod-Borne Infections, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: nataly2193@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6039-0854>

Ilya G. Kondratov – Cand. Sc. (Biol.), Research Officer at the Laboratory of Epidemiologically and Socially Significant Infections, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: kondratovig@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2631-4724>

Galina A. Danchinova – Dr. Sc. (Biol.), Head of the Laboratory of Arthropod-Borne Infections, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: dan-chin@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6705-3970>

МОРФОЛОГИЯ, ФИЗИОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ MORPHOLOGY, PHYSIOLOGY AND PATHOPHYSIOLOGY

НАРУШЕНИЯ МАКРО- И МИКРОГЕМОДИНАМИКИ КАК ФАКТОРЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА

Дзампаева Ж.В.,
Такоева Е.А.

Институт биомедицинских
исследований – филиал ФГБУН
Федерального научного центра
«Владикавказский научный центр
Российской академии наук» (362025,
г. Владикавказ, ул. Пушкинская, 47,
Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Дзампаева Жанна Валерьевна,
e-mail: dzhanaeva_1991@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Ожирение – «эпидемия» XXI века – ассоциировано с высоким риском возникновения сердечно-сосудистых заболеваний. Поэтому актуальной задачей профилактической медицины является поиск маркеров, свидетельствующих о раннем развитии сердечно-сосудистой патологии у лиц молодого возраста с целью разработки профилактических мероприятий.

Цель исследования. Изучение макро- и микрогемодинамики у лиц молодого возраста при нормальном и повышенном индексе массы тела (ИМТ).

Методы. После получения информированного согласия оценивали микрогемодинамику ультразвуковой доплерографией на аппарате «Ангиодин-ПК» (BIOSS, Россия; датчик 16 МГц) и макрогемодинамику суточным мониторингом артериального давления (МнСДП-3, BPLab, ООО «Пётр Телегин», Россия) у студентов в возрасте $20,05 \pm 1,46$ года, не занимающихся спортом, в период 2019–2021 г. Испытуемых разделили на две группы по индексу массы тела: 1-я группа (контроль) – ИМТ ≤ 25 (средний возраст – $20,5 \pm 0,7$ года; средний вес – $59,47 \pm 8,26$ кг); 2-я группа – ИМТ ≥ 25 (средний возраст – $20,12 \pm 1,73$ года; средний вес – $83,8 \pm 9,59$ кг).

Результаты. Доказано, что уже в молодом возрасте повышенный ИМТ неблагоприятно влияет на эластичность сосудов. Выявлено статистически значимое повышение индекса периферического сопротивления (индекс Пулселло; RI) ($p = 0,022$) и индекса Стюарта (SD) ($p = 0,0034$), отражающих ремоделирование сосудистой стенки. Также доказано статистически значимое увеличение среднего артериального давления (АД) за сутки, день/ночь на фоне повышенного ИМТ; отмечается недостаточная степень ночного снижения систолического АД, а также происходит увеличение нагрузки давлением и вариабельности АД.

Заключение. Так как изменения структуры и функции сосудов микроциркуляторного русла являются предшественником доклинических нарушений системного кровотока, внедрение в протокол обследования лиц с метаболическим синдромом высокочастотной ультразвуковой доплерографии позволит оценить функциональный статус крупных и мелких артерий, выявить ранние сосудистые нарушения.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, микроциркуляция, метаболический синдром, ожирение

Статья поступила: 27.05.2022
Статья принята: 14.11.2022
Статья опубликована: 29.12.2022

Для цитирования: Дзампаева Ж.В., Такоева Е.А. Нарушения макро- и микрогемодинамики как факторы сердечно-сосудистого риска у лиц молодого возраста с избыточной массой тела. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(6): 128-136. doi: 10.29413/ABS.2022-7.6.13

MACRO- AND MICROHEMODYNAMIC DISORDERS AS CARDIOVASCULAR RISK FACTORS IN OVERWEIGHT YOUNG PEOPLE

Dzampaeva Zh.V.,
Takoeva E.A.

Institute of Biomedical Investigations –
Branch of Vladikavkaz Scientific
Centre, Russian Academy of Sciences
(Pushkinskaya str. 47, Vladikavkaz 362025,
Russian Federation)

Corresponding author:
Zhanna V. Dzampaeva,
e-mail: dzhanaeva_1991@mail.ru

ABSTRACT

Obesity is associated with a high risk of cardiovascular diseases. Therefore, an urgent task of preventive medicine is to search for markers indicating the early development of cardiovascular pathology in young people in order to develop preventive measures.
The aim of the study. To study macro- and microhemodynamics in young people with normal and elevated body mass index (BMI).

Methods. After receiving informed consent, we evaluated microhemodynamics using Doppler ultrasound (Angiodin-PC (BIOSS, Russia); 16 MHz sensor) and macrohemodynamics by daily blood pressure monitoring (MnSDP-3 (BPLab, Peter Telegin LLC, Russia)) in students (20.05 ± 1.46 years old) who did not play sports in the period from 2019 to 2021. The subjects were divided into 2 groups according to their BMI: group 1 (control) – BMI ≤ 25 (average age 20.5 ± 0.7 years; average weight 59.47 ± 8.26 kg); group 2 – BMI ≥ 25 (average age 20.12 ± 1.73 years; average weight 83.8 ± 9.59 kg).

Results. It has been proven that already at a young age, an increased BMI adversely affects the elasticity of the vascular wall. We registered a statistically significant increase in the peripheral resistance index (RI; Purcello index) ($p = 0.022$), and the Stewart index (SD) ($p = 0.0034$) which are reflecting vascular wall remodeling. There is also a statistically significant increase in average blood pressure per day, day/night against the background of increased BMI. An insufficient degree of nocturnal decrease in systolic blood pressure is revealed, as well as an increase in pressure load and blood pressure variability.

Conclusion. Since changes in the structure and function of the vessels of the micro-circulatory bed are a precursor to preclinical disorders of systemic blood flow, the introduction of high-frequency Doppler ultrasound into the protocol of examination of people having metabolic syndrome will allow us to assess the functional status of large and small arteries and to identify early vascular disorders.

Key words: arterial hypertension, microcirculation, metabolic syndrome, obesity

Received: 27.05.2022
Accepted: 14.11.2022
Published: 29.12.2022

For citation: Dzampaeva Zh.V., Takoeva E.A. Macro- and microhemodynamic disorders as cardiovascular risk factors in overweight young people. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(6): 128-136. doi: 10.29413/ABS.2022-7.6.13

ВВЕДЕНИЕ

От 39 до 49 % населения мира (2,8–3,5 млрд человек) имеют избыточный вес или ожирение. Метаболический синдром (МС) включает абдоминальное ожирение, артериальную гипертензию, резистентность к инсулину, атерогенную дислипидемию [1]. Высокая смертность лиц с метаболическим синдромом (41 %) вызвана связанными с ним ожирением и осложнениями со стороны сердечно-сосудистой системы [2, 3].

Системная дисфункция эндотелия (СДЭ) при ожирении вызывает значительный интерес в последние годы, особенно в качестве прогностического фактора будущих сердечно-сосудистых осложнений [4]. Этот интерес во многом обусловлен тем, что СДЭ появляется очень рано. Доказано, что при МС кровоток в микрососудах отрицательно коррелирует с резистентностью к инсулину, наличием ожирения и диабета 2-го типа [5]. Сосудистый эндотелий является ключевым регулятором сосудистого гомеостаза, играет центральную роль в регуляции сложного баланса между веществами, обладающими сосудорасширяющей/антитромботической активностью и сосудосуживающими/протромботическими свойствами. Эта функция обеспечивается выработкой широкого спектра веществ, регулирующих сосудистый тонус, клеточную адгезию, тромбозрезистентность, пролиферацию гладкомышечных клеток и системное воспаление низкой интенсивности в ответ на физические и химические сигналы [6].

Избыток висцерального жира, обладающий эндо- и паракринной функцией (в отличие от подкожного жира), является основным источником провоспалительного состояния, характеризующегося повышением циркулирующих фактора некроза опухоли альфа (TNF- α , tumor necrosis factor α), интерлейкина (IL) 1, IL-6, ингибитора активатора плазминогена 1 (PAI-1, plasminogen activator inhibitor-1), C-реактивного белка, что усиливает окислительный стресс. Всё вышеперечисленное приводит к дегенерации эндотелия сосудов и адгезии лейкоцитов с дальнейшей закупоркой мельчайших сосудов [7].

Нарушения микроциркуляции являются маркером системной эндотелиальной дисфункции, которая проявляется изменением упруго-эластических свойств сосудистой стенки, приводя к её утолщению и вазоконстрикции [5, 8].

Одним из ключевых критериев оценки здоровья населения является функциональное состояние сердечно-сосудистой системы. Негативное воздействие внешних факторов приводит к недостаточности защитно-компенсаторных механизмов организма человека, срыву адаптации и патологическим изменениям в органах и тканях даже у лиц молодого возраста [7]. В связи с этим актуальной задачей профилактической медицины является поиск маркеров, которые бы служили ранним диагностическим критерием развития сердечно-сосудистой патологии у лиц молодого возраста, у которых более выражены процессы адаптации к факторам окружающей среды, чем у лиц среднего и пожилого возраста, с целью разработки целенаправленных профилактических мероприятий.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение макро- и микрогемодинамики у лиц молодого возраста при нормальном и повышенном индексе массы тела (ИМТ), а также оценка риска развития артериальной гипертензии и осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование получило одобрение Этического комитета Института биомедицинских исследований – Филиала ФГБУН Федерального научного центра «Владикавказский научный центр Российской академии наук» (протокол № 7 от 20.02.2019). Исследование проводилось в соответствии с этическими нормами, установленными Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (2013).

В исследовании приняли участие студенты-медики 3-го курса ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России очной формы обучения. После получения информированного согласия проведено исследование микрогемодинамики и суточное мониторирование артериального давления (СМАД) у 77 студентов-медиков в возрасте $20,05 \pm 1,46$ года, не занимающихся спортом, в период 2019–2021 гг. (табл. 1). Обследованные 1-й и 2-й групп не имеют статистически значимых различий в возрасте и росте, но отмечаются различия с высокой степенью статистической значимости в весе и ИМТ.

ТАБЛИЦА 1
АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ ОБСЛЕДОВАННЫХ ГРУПП

TABLE 1
ANTHROPOMETRIC DATA OF THE EXAMINED GROUPS

Показатели	1-я группа (n = 38)	2-я группа (n = 39)	p
Возраст, лет	20 (19; 21)	19,5 (19; 20)	0,411
Рост, см	168 (164; 175)	170 (168; 176)	0,533
Вес, кг	60 (54; 65)	83 (75; 89)	0,000
ИМТ, кг/см ²	20 (19,8; 22,77)	26,73 (25,42; 29,05)	0,000

Критерии включения: лица мужского и женского пола в возрасте 18–25 лет; отсутствие диагностированной артериальной гипертензии (АГ) и других нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы. Лица, участвующие в исследовании, не принимали антигипертензивные препараты.

В исследование не включались участники в возрасте меньше 18 и старше 25 лет; с сахарным диабетом 2-го типа; с поражением органов-мишеней; злоупотребляющие алкоголем. Критерии исключения: инфекционные болезни; беременность; доказанная онкологическая патология; сахарный диабет 1-го типа.

Индекс массы тела рассчитывался по следующей формуле:

$$\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м}^2\text{)}$$

Испытуемых разделили на 2 группы по индексу массы тела:

1-я группа – контрольная – ИМТ ≤ 25 (средний возраст – $20,5 \pm 0,7$ года; средний вес – $59,47 \pm 8,26$ кг);

2-я группа – ИМТ ≥ 25 (средний возраст – $20,12 \pm 1,73$ года; средний вес – $83,8 \pm 9,59$ кг).

Ультразвуковую доплерографию на аппарате «Ангиодин-ПК» (BIOSS, Россия; датчик 16 МГц) использовали для оценки параметров микрогемодинамики. Оценивались: Vas – максимальная систолическая скорость кровотока; Vam – средняя скорость кровотока; Vakd – конечная диастолическая скорость кровотока; PI – индекс пульсации (индекс Гослинга); RI – индекс периферического сопротивления (индекс Пурселло); SD – индекс Стюарта, – отражающие упруго-эластические свойства сосудов. Исследовали перфузию тканей в сосудах ногтевого ложа пальцев обеих рук (наиболее информативный участок для оценки микрогемодинамики).

Параметры макрогемодинамики оценивали с помощью СМАД на приборе МнСДП-3 (BPLab, ООО «Пётр Телегин», Нижний Новгород) с сохранением привычного ритма жизни обследованных.

Изучали дневные, ночные и суммарные за сутки показатели артериального давления. Интервалы измерения: днём – 15 мин, ночью – 30 мин. Произведён анализ систолического (САД), диастолического (ДАД), пульсового (ПД) артериального давления, частоты сердечных сокращений (ЧСС), вариабельности (В), индекса времени (ИВ) САД и ДАД и ночного снижения (НС) САД и ДАД.

Анализ полученных данных проводился с использованием программного обеспечения Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Нормальность распределения переменных проверяли с помощью критерия Шапиро – Уилка. Вследствие небольшого количества вариантов в выборке применяли непараметрическую статистику. Обе выборки независимы, объёмы выборок совпадают. Для сравнения независимых групп использовался критерий Крускала – Уоллиса. Корреляционный анализ проводился по методу Спирмена. Данные были представлены в виде Ме (Q1; Q3). Значение $p < 0,05$ было принято как статистически значимое.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При сравнении показателей микроциркуляции в исследуемых группах у лиц молодого возраста были получены статистически значимые различия в показателях систолической (Vas) ($p = 0,028$; $H = 4,812$, критерий Кра-

скела – Уоллиса) скорости кровотока между 1-й и 2-й группами (табл. 2).

Повышенный индекс массы тела оказывает неблагоприятное влияние на структуру артерий малого сопротивления за счёт увеличения толщины артериальной стенки. Это приводит к гипертрофическому процессу – ремоделированию сосудистой стенки. Поэтому при анализе микрогемодинамики отмечалось закономерное повышение сосудистого сопротивления, отражённого в статистически значимом повышении индекса периферического сопротивления (индекса Пурселло) ($p = 0,022$; $H = 16,42$, критерий Крускала – Уоллиса) и индекса Стюарта ($p = 0,0034$; $H = 8,55$, критерий Крускала – Уоллиса), отражающих упруго-эластические свойства сосудов (табл. 2).

ТАБЛИЦА 2
ПОКАЗАТЕЛИ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ ОБСЛЕДОВАННЫХ ГРУПП, МЕ (Q1; Q3)

TABLE 2

MICROCIRCULATION PARAMETERS OF THE EXAMINED GROUPS, ME (Q1; Q3)

Показатели	1-я группа	2-я группа
Vas, мм/с	5,6 (5,3; 6,2)	5,4 (4,8; 5,67)
$p_{1-2} = 0,028$ (критерий Крускала – Уоллиса); $p_{1-2} = 0,01$ (U-критерий Манна – Уитни)		
Vam, мм/с	4,44 (3,87; 4,8)	4 (3,73; 4,47)
Vakd, мм/с	3,3 (2,8; 3,5)	3 (2,69; 3,52)
PI	0,49 (0,43; 0,6)	0,54 (0,48; 0,59)
$p_{1-2} = 0,022$ (критерий Крускала – Уоллиса); $p_{1-2} = 0,003$ (U-критерий Манна – Уитни)		
RI	0,4 (0,35; 0,45)	0,44 (0,42; 0,49)
SD	1,67 (1,56; 1,71)	1,82 (1,67; 1,98)
$p_{1-2} = 0,003$ (критерий Крускала – Уоллиса); $p_{1-2} = 0,000$ (U-критерий Манна – Уитни)		

Примечание. p_{1-2} – статистическая значимость различий в показателях микроциркуляции между группами ($p < 0,05$).

Для оценки функциональных связей между параметрами микрогемодинамики был проведён корреляционный анализ по Спирмену. Выявлено, что у лиц молодого возраста с повышенным индексом массы тела нарушаются функциональные связи на уровне сосудистых параметров. При проведении корреляционного анализа между параметрами микроциркуляции и ИМТ также было выявлено, что нарушения происходят на уровне индексов, отражающих упруго-эластические свойства сосудов (табл. 3).

ТАБЛИЦА 3
ВНУТРИ- И МЕЖСИСТЕМНЫЙ РАНГОВЫЙ
КОРРЕЛЯЦИОННЫЙ АНАЛИЗ ПАРАМЕТРОВ
МИКРОГЕМОДИНАМИКИ И ИМТ У ВСЕХ
ОБСЛЕДОВАННЫХ ЛИЦ ПО СПИРМЕНУ ($p < 0,05$)

TABLE 3
INTRA- AND INTERSYSTEM RANK CORRELATION ANALYSIS
OF MICROHEMODYNAMIC PARAMETERS AND BMI IN ALL
EXAMINED INDIVIDUALS ACCORDING TO SPEARMAN
($p < 0.05$)

Ранговые корреляции	1-я группа		2-я группа	
	R	p	R	p
Vas & Vakd	0,684	0,000	0,827	0,000
Vas & Vam	0,756	0,000	0,927	0,000
Vakd & Vam	0,889	0,000	0,923	0,000
Vakd & RI	-0,384	0,022	-0,154	0,434
PI & RI	0,606	0,000	0,196	0,318
RI & SD	0,342	0,044	0,133	0,499
PI & ИМТ	-0,535	0,018	0,242	0,277
RI & ИМТ	-0,5316	0,019	0,089	0,695

При анализе параметров макрогемодинамики было выявлено следующее: в дневное время средние показатели САД у волонтеров 2-й группы показали более высокие значения ($p = 0,0001$) относительно контроля. В контрольной группе показатель САД соответствовал оптимальным значениям. Норма САД в программном обеспечении BPLab составила ≤ 135 мм рт. ст. Во 2-й группе повышено ДАД по отношению к контролю ($p = 0,002$) (табл. 4).

В результате анализа индекса времени гипертензии во 2-й группе выявлено повышение показателей нагрузки давлением в дневное время – ИВ САД ($p = 0,0003$) и ИВ ДАД ($p = 0,0017$) относительно контроля (табл. 4).

Вариабельность артериального давления – физиологические колебания АД (естественные) в течение суток. С возрастом этот показатель растёт. Днём нормальным показателем вариабельности САД считается 11,9 мм рт. ст., он зависит от тормозных и возбуждающих процессов в коре больших полушарий (регуляция центрального нервного механизма). Во 2-й группе вариабельность САД повышена относительно контроля ($p = 0,000$), как и вариабельность ДАД ($p = 0,004$) (табл. 4). Увеличение вариабельности АД имеет высокую прогностическую ценность при постановке диагноза и оценке эффективности проводимой терапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (повышение показателя вариабельности АД на фоне терапии свидетельствует о нестойком эффекте гипотензивных препаратов) [8, 9].

ТАБЛИЦА 4
ПОКАЗАТЕЛИ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ
АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ОБСЛЕДОВАННЫХ ГРУПП
В ДНЕВНОЕ ВРЕМЯ, МЕ (Q1; Q3)

TABLE 4
PARAMETERS OF DAILY BLOOD PRESSURE MONITORING
OF THE EXAMINED GROUPS IN THE DAYTIME, ME (Q1; Q3)

Показатели	1-я группа (n = 35)	2-я группа (n = 30)
Ср. САД	113 (109; 122)	138 (129; 143)
$p_{1-2} = 0,000$ (критерий Краскела – Уоллиса); $p_{1-2} = 0,000$ (U-критерий Манна – Уитни)		
Ср. ДАД	71 (63; 75)	77 (73; 82)
$p_{1-2} = 0,002$ (критерий Краскела – Уоллиса); $p_{1-2} = 0,000$ (U-критерий Манна – Уитни)		
ИВ САД	1 (0; 4)	14 (5; 44)
$p_{1-2} = 0,000$ (критерий Краскела – Уоллиса); $p_{1-2} = 0,000$ (U-критерий Манна – Уитни)		
ИВ ДАД	0 (0; 2)	6 (2; 10)
$p_{1-2} = 0,0017$ (критерий Краскела – Уоллиса); $p_{1-2} = 0,002$ (U-критерий Манна – Уитни)		
Вар. САД	9 (8; 10)	11 (10; 13)
$p_{1-2} = 0,000$ (критерий Краскела – Уоллиса); $p_{1-2} = 0,000$ (U-критерий Манна – Уитни)		
Вар. ДАД	8 (7; 10)	11 (9; 13)
$p_{1-2} = 0,004$ (критерий Краскела – Уоллиса); $p_{1-2} = 0,004$ (U-критерий Манна – Уитни)		

Примечание. Ср. – среднее значение; Вар. – вариабельность.

Анализ величины ночного снижения САД и ДАД (суточных индексов) выявил следующее. В 1-й группе дипперы – 63,16 %, нон-дипперы – 36,8 %, найт-пикеры и гипердипперы не зафиксированы. Во 2-й группе патологические варианты (с точки зрения риска развития сердечно-сосудистых осложнений) суточных колебаний АД выявлены в 61,49 % случаев: нон-дипперы – в 42,3 %, гипердипперы – в 15,34 %, найт-пикеры – в 3,85 %. Только в 38,51 % случаев был зафиксирован нормальный суточный профиль АД (диппер) (рис. 1).

Показатели ИВ САД и ИВ ДАД ночью у студентов были также статистически значимо выше относительно контроля ($p = 0,0011$ и $p = 0,0218$ соответственно). Превышение ИВ больше 30 % говорит о, несомненно, повышенном артериальном давлении в ночные часы (табл. 5).



РИС. 1.
Суточные кривые АД

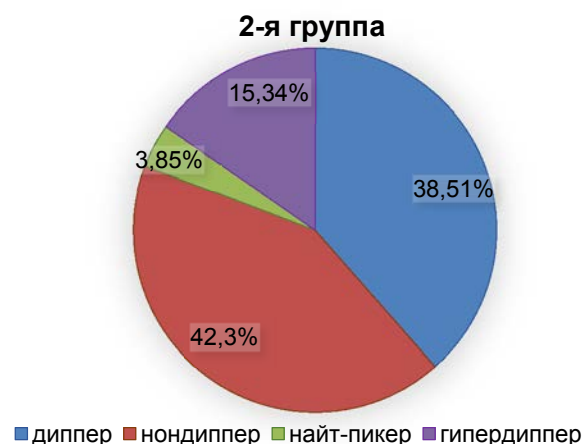


FIG. 1.
Daily curves of blood pressure

ТАБЛИЦА 5
ПОКАЗАТЕЛИ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ
АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ОБСЛЕДОВАННЫХ ГРУПП
В НОЧНОЕ ВРЕМЯ, МЕ (Q1; Q3)

TABLE 5
PARAMETERS OF DAILY BLOOD PRESSURE MONITORING
OF THE EXAMINED GROUPS AT NIGHT, ME (Q1; Q3)

Показатели	1-я группа	2-я группа
Ср. САД	103 (97; 108)	122 (118; 126)
$p_{1-2} = 0,000$ (критерий Краскела – Уоллиса); $p_{1-2} = 0,000$ (U-критерий Манна – Уитни)		
Ср. ДАД	59 (55; 65)	68 (63; 73)
$p_{1-2} = 0,000$ (критерий Краскела – Уоллиса); $p_{1-2} = 0,000$ (U-критерий Манна – Уитни)		
ИВ САД	0 (0; 0)	16 (4; 49)
$p_{1-2} = 0,000$ (критерий Краскела – Уоллиса); $p_{1-2} = 0,000$ (U-критерий Манна – Уитни)		
ИВ ДАД	0 (0; 3)	5 (3; 22)
$p_{1-2} = 0,000$ (критерий Краскела – Уоллиса); $p_{1-2} = 0,002$ (U-критерий Манна – Уитни)		
Вар. САД	7 (5; 8)	11 (8; 11)
$p_{1-2} = 0,000$ (критерий Краскела – Уоллиса); $p_{1-2} = 0,000$ (U-критерий Манна – Уитни)		
Вар. ДАД	6 (6; 8)	9 (7,5; 10)
$p_{1-2} = 0,001$ (критерий Краскела – Уоллиса); $p_{1-2} = 0,002$ (U-критерий Манна – Уитни)		

Примечание. Ср. – среднее значение; Вар. – вариабельность.

Статистически значимо повышенная вариабельность ДАД ночью отмечена только у студентов с повышенным ИМТ. Вариабельность АД в ночное время обладает высокой прогностической ценностью и говорит о высоком риске возникновения артериальной гипертензии.

ТАБЛИЦА 6
СРЕДНИЕ ПОКАЗАТЕЛИ СУТОЧНОГО
МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ
ОБСЛЕДОВАННЫХ ГРУПП, МЕ (Q1; Q3)

TABLE 6
AVERAGE PARAMETERS OF DAILY BLOOD PRESSURE
MONITORING OF THE EXAMINED GROUPS, ME (Q1; Q3)

Показатели	1-я группа	2-я группа
Ср. САД	112 (107; 119)	127 (122; 137)
$p_{1-2} = 0,000$ (критерий Краскела – Уоллиса); $p_{1-2} = 0,000$ (U-критерий Манна – Уитни)		
Ср. ДАД	69 (62; 72)	72 (70; 76)
$p_{1-2} = 0,04$ (критерий Краскела – Уоллиса); $p_{1-2} = 0,047$ (U-критерий Манна – Уитни)		
Ср. АД	83 (78; 88)	91 (87; 95)
$p_{1-2} = 0,002$ (критерий Краскела – Уоллиса); $p_{1-2} = 0,002$ (U-критерий Манна – Уитни)		
Пульсовое АД	43 (41; 46)	57 (50; 62)
$p_{1-2} = 0,000$ (критерий Краскела – Уоллиса); $p_{1-2} = 0,000$ (U-критерий Манна – Уитни)		
Частота пульса	81 (78; 88)	78 (73; 83)
$p_{1-2} = 0,144$ (критерий Краскела – Уоллиса); $p_{1-2} = 0,147$ (U-критерий Манна – Уитни)		

Примечание. Ср. – среднее значение.

Среднесуточные значения САД у студентов с повышенным ИМТ (2-я группа) повышены ($p = 0,0001$) относительно контроля, однако во 2-й группе доверительные интервалы САД ($p = 0,0001$) и ДАД ($p = 0,0064$) укладываются в пределы нормальных колебаний, что, возможно, связано с тем, что структурные и функциональные изменения макрососудов, сопровождающие МС в более молодом возрасте, нивелированы компенсаторными механизмами для поддержания кровотока в нормальных пределах (табл. 6).

Для оценки функциональных связей между параметрами макрогемодинамики был проведён корреляционный анализ по Спирмену. Выявлено, что у лиц молодого возраста с повышенным ИМТ функциональные связи параметров макрогемодинамики статистически значимо не изменяются относительно контроля. При проведении корреляционного анализа между параметрами макрогемодинамики и ИМТ были выявлены слабые корреляционные связи с параметрами СМАД, однако функциональные связи ИМТ со средним САД, средним ДАД, средним АД, пульсовым АД приняли противоположное направление (табл. 7).

ТАБЛИЦА 7
ВНУТРИ- И МЕЖСИСТЕМНЫЙ РАНГОВЫЙ
КОРРЕЛЯЦИОННЫЙ АНАЛИЗ ПАРАМЕТРОВ
МАКРОГЕМОДИНАМИКИ (СРЕДНИЕ ЗА СУТКИ)
И ИНДЕКСА МАССЫ ТЕЛА У ВСЕХ ОБСЛЕДОВАННЫХ
ЛИЦ ПО СПИРМЕНУ ($p < 0,05$)

TABLE 7
INTRA- AND INTERSYSTEM RANK CORRELATION
ANALYSIS OF MICROHEMODYNAMIC PARAMETERS
(DAILY AVERAGES) AND BODY MASS INDEX IN ALL
EXAMINED INDIVIDUALS ACCORDING TO SPEARMAN
($p < 0,05$)

Ранговые корреляции	1-я группа		2-я группа	
	R	p	R	p
Внутрисистемный анализ				
Ср. САД & Ср. ДАД	0,621	0,004	0,687	0,000
Ср. САД & Ср. АД	0,906	0,000	0,895	0,000
Ср. САД & Пульс. АД	0,659	0,002	0,684	0,000
Ср. САД & ЧП	0,238	0,326	0,106	0,611
Межсистемный анализ				
Ср. САД & ИМТ	0,356	0,134	-0,143	0,493
Ср. ДАД & ИМТ	0,137	0,575	-0,010	0,962
Ср. АД & ИМТ	0,204	0,402	-0,024	0,908
Пульс. АД & ИМТ	-0,176	0,112	-0,374	0,404
ЧП & ИМТ	-0,014	0,954	-0,074	0,724

Примечание. Ср. – среднее значение; Пульс. – пульсовое; ЧП – частота пульса.

ОБСУЖДЕНИЕ

Доказано, что уже в молодом возрасте повышенный ИМТ неблагоприятно влияет на эластичность сосудов. Выявлено статистически значимое повышение индекса периферического сопротивления ($p = 0,022$) и индекса Стюарта ($p = 0,0034$), которые отражают ремоделирование сосудистой стенки. Также доказано статистически значимое увеличение среднего АД за сутки, день/ночь на фоне повышенного ИМТ; отмечается недостаточная степень ночного снижения систолического артериального давления, а также происходит увеличение нагрузки давлением и вариабельности АД. Полученные данные подтвердили взаимосвязь повышенного ИМТ с функциональным состоянием сердечно-сосудистой системы здоровых студентов.

Многие исследователи считают, что сложные условия внешней и внутренней среды современного социума, особенно у молодых лиц, формируют из молодёжи группу риска развития артериальной гипертензии. Ранее исследования, направленные на выявление микроциркуляторных нарушений в разных возрастных группах, не проводились. Однако знание чётких критериев микроциркуляторных нарушений у лиц молодого возраста с повышенным индексом массы тела поможет в ранней диагностике метаболических нарушений, а также в выявлении эффективности проводимых лечебно-профилактических мероприятий.

Степень нарушений перфузии тканей влияет на поглощение кислорода и инсулин-опосредованную утилизацию глюкозы, что подтверждается нарушениями микрогемодинамики у лиц 2-й группы (с ИМТ ≥ 25) по сравнению с контролем [9–13]. Гипоксия может стать причиной некроза клеток и инфильтрации макрофагами. Адипоцитокينات (ФНО- α , протромботический медиатор ингибитор активатора плазминогена 1, ИЛ-6) играют значительную роль в патогенезе инсулинорезистентности и сахарного диабета 2-го типа [14–17].

Слабые функциональные связи индекса массы тела и параметров системной гемодинамики при межсистемном корреляционном анализе по Спирмену, возможно, связаны со снижением степени корреляции вследствие неоднородности данных. Доминирование парасимпатической нервной системы при избыточной массе тела отражается в отрицательных корреляциях показателей гемодинамики с параметрами пульсовой волны (пульсовое артериальное давление и частота пульса). Тот факт, что отклонения артериального давления с увеличением ИМТ у людей, страдающих ожирением, имеют отрицательную направленность, представляет интерес и требует дополнительных исследований для формирования чётких количественных критериев риска развития сердечно-сосудистых патологий. Предполагаем, что выявленная закономерность является проявлением адаптивной реакции сердечно-сосудистой системы молодых людей с ожирением на повышенное сосудистое сопротивление движению крови (подтверждённое статистически значимыми изменениями микрогемодинамики), когда кровоснабжение тканей обеспечивается за счёт повышения пульсового давления, что влияет на сердечную нагрузку.

ВЫВОД

Так как изменения структуры и функции сосудов микроциркуляторного русла являются предшественниками доклинических нарушений системного кровотока, внедрение в протокол обследования лиц с МС высокочастотной ультразвуковой доплерографии позволит оценить эндотелиальную и гладкомышечную функцию крупных и мелких артерий, ранние сосудистые нарушения.

Финансирование

Финансирование исследования проводилось в рамках комплексной темы Госзадания НИР Института биомедицинских исследований – филиала ФГБУН Федерального научного центра «Владикавказский научный центр Российской академии наук» (2021–2023 гг.).

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Saliba LJ, Maffett S. Hypertensive heart disease and obesity: A review. *Heart Fail Clin*. 2019; 4: 509-517. doi: 10.1016/j.hfc.2019.06.003
2. Saklayen MG. The global epidemic of the metabolic syndrome. *Curr Hypertens Rep*. 2018; 2: 12. doi: 10.1007/s11906-018-0812-z
3. Серов В.Н. Метаболический синдром (нейрообменно-эндокринный синдром). *Medica mente/Лечим с умом*. 2015; 1: 16-19.
4. McCracken E, Monaghan M, Sreenivasan S. Pathophysiology of the metabolic syndrome. *Clin Dermatol*. 2018; 1: 14-20. doi: 10.1016/j.clindermatol.2017.09.004
5. Wasserman DH, Wang TJ, Brown NJ. The vasculature in prediabetes. *Circ Res*. 2018; 8: 1135-1150. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.311912
6. Rochlani Y, Pothineni NV, Kovelamudi S, Mehta JL. Metabolic syndrome: Pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2017; 8: 215-225. doi: 10.1177/1753944717711379
7. Hall JE, do Carmo JM, da Silva AA, Wang Z, Hall ME. Obesity-induced hypertension: Interaction of neurohumoral and renal mechanisms. *Circ Res*. 2015; 116: 991-1006. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.305697
8. Kulkarni H, Mamtani M, Blangero J, Curran JE. Lipidomics in the study of hypertension in metabolic syndrome. *Curr Hypertens Rep*. 2017; 1: 7. doi: 10.1007/s11906-017-0705-6
9. Ricci G, Pirillo I, Tomassoni D, Sirignano A, Grappasonni I. Metabolic syndrome, hypertension, and nervous system injury: Epidemiological correlates. *Clin Exp Hypertens*. 2017; 1: 8-16. doi: 10.1080/10641963.2016.1210629
10. Dommermuth R, Ewing K. Metabolic syndrome: Systems thinking in heart disease. *Prim Care*. 2018; 1: 109-129. doi: 10.1016/j.pop.2017.10.003
11. Obert P, Walther G, Dutheil F, Lesourd B, Chapier R, Courteix D, et al. Regional myocardial function abnormalities

are associated with macro- and microcirculation dysfunction in the metabolic syndrome: The RESOLVE study. *Heart Vessels*. 2018; 6: 688-694. doi: 10.1007/s00380-017-1108-y

12. Ranchoux B, Nadeau V, Bourgeois A, Provencher S, Tremblay É, Omura J, et al. Metabolic syndrome exacerbates pulmonary hypertension due to left heart disease. *Circ Res*. 2019; 125(4): 449-466. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.314555

13. Sugiura T, Dohi Y, Takagi Y, Yoshikane N, Ito M, Suzuki K, et al. Relationships of obesity-related indices and metabolic syndrome with subclinical atherosclerosis in middle-aged untreated Japanese workers. *J Atheroscler Thromb*. 2020; 4: 342-352. doi: 10.5551/jat.50633

14. Xie K, Bao L, Jiang X, Ye Z, Bing J, Dong Y, et al. The association of metabolic syndrome components and chronic kidney disease in patients with hypertension. *Lipids Health Dis*. 2019; 18(1): 229. doi: 10.1186/s12944-019-1121-5

15. Сидельникова Н.С., Якусевич В.В., Петроченко А.С., Тихомирова И.А., Петроченко Е.П. Особенности реологических и микроциркуляторных показателей у пациентов с метаболическим синдромом. *Ярославский педагогический вестник*. 2012; 3(2): 91-97.

16. Francisco V, Ruiz-Fernández C, Pino J, Mera A, González-Gay MA, Gómez R, et al. Adipokines: Linking metabolic syndrome, the immune system, and arthritic diseases. *Biochem Pharmacol*. 2019; 165: 196-206. doi: 10.1016/j.bcp.2019.03.030

17. Guembe MJ, Fernandez-Lazaro CI, Sayon-Orea C, Toledo E, Moreno-Iribas C. Risk for cardiovascular disease associated with metabolic syndrome and its components: A 13-year prospective study in the RIVANA cohort. *Cardiovasc Diabetol*. 2020; 19(1): 195. doi: 10.1186/s12933-020-01166-6

REFERENCES

1. Saliba LJ, Maffett S. Hypertensive heart disease and obesity: A review. *Heart Fail Clin*. 2019; 4: 509-517. doi: 10.1016/j.hfc.2019.06.003
2. Saklayen MG. The global epidemic of the metabolic syndrome. *Curr Hypertens Rep*. 2018; 2: 12. doi: 10.1007/s11906-018-0812-z
3. Serov VN. Metabolic syndrome (neuroexchange endocrine syndrome). *Medica mente*. 2015; 1: 16-19. (In Russ.).
4. McCracken E, Monaghan M, Sreenivasan S. Pathophysiology of the metabolic syndrome. *Clin Dermatol*. 2018; 1: 14-20. doi: 10.1016/j.clindermatol.2017.09.004
5. Wasserman DH, Wang TJ, Brown NJ. The vasculature in prediabetes. *Circ Res*. 2018; 8: 1135-1150. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.311912
6. Rochlani Y, Pothineni NV, Kovelamudi S, Mehta JL. Metabolic syndrome: Pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2017; 8: 215-225. doi: 10.1177/1753944717711379
7. Hall JE, do Carmo JM, da Silva AA, Wang Z, Hall ME. Obesity-induced hypertension: Interaction of neurohumoral and renal mechanisms. *Circ Res*. 2015; 116: 991-1006. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.305697
8. Kulkarni H, Mamtani M, Blangero J, Curran JE. Lipidomics in the study of hypertension in metabolic syndrome. *Curr Hypertens Rep*. 2017; 1: 7. doi: 10.1007/s11906-017-0705-6

9. Ricci G, Pirillo I, Tomassoni D, Sirignano A, Grappasonni I. Metabolic syndrome, hypertension, and nervous system injury: Epidemiological correlates. *Clin Exp Hypertens*. 2017; 1: 8-16. doi: 10.1080/10641963.2016.1210629
10. Dommermuth R, Ewing K. Metabolic syndrome: Systems thinking in heart disease. *Prim Care*. 2018; 1: 109-129. doi: 10.1016/j.pop.2017.10.003
11. Obert P, Walther G, Dutheil F, Lesourd B, Chapier R, Courteix D, et al. Regional myocardial function abnormalities are associated with macro- and microcirculation dysfunction in the metabolic syndrome: The RESOLVE study. *Heart Vessels*. 2018; 6: 688-694. doi: 10.1007/s00380-017-1108-y
12. Ranchoux B, Nadeau V, Bourgeois A, Provencher S, Tremblay É, Omura J, et al. Metabolic syndrome exacerbates pulmonary hypertension due to left heart disease. *Circ Res*. 2019; 125(4): 449-466. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.314555
13. Sugiura T, Dohi Y, Takagi Y, Yoshikane N, Ito M, Suzuki K, et al. Relationships of obesity-related indices and metabolic syndrome with subclinical atherosclerosis in middle-aged untreated Japanese workers. *J Atheroscler Thromb*. 2020; 4: 342-352. doi: 10.5551/jat.50633
14. Xie K, Bao L, Jiang X, Ye Z, Bing J, Dong Y, et al. The association of metabolic syndrome components and chronic kidney disease in patients with hypertension. *Lipids Health Dis*. 2019; 18(1): 229. doi: 10.1186/s12944-019-1121-5
15. Sidelnikova NS, Yakusevich VV, Petrochenko AS, Tikhomirova IA, Petrochenko EP. Hemorheological and microcirculatory parameters in patients with a metabolic syndrome. *Yaroslavl Pedagogical Bulletin*. 2012; 3(2): 91-97. (In Russ.).
16. Francisco V, Ruiz-Fernández C, Pino J, Mera A, González-Gay MA, Gómez R, et al. Adipokines: Linking metabolic syndrome, the immune system, and arthritic diseases. *Biochem Pharmacol*. 2019; 165: 196-206. doi: 10.1016/j.bcp.2019.03.030
17. Guembe MJ, Fernandez-Lazaro CI, Sayon-Orea C, Toledo E, Moreno-Iribas C. Risk for cardiovascular disease associated with metabolic syndrome and its components: A 13-year prospective study in the RIVANA cohort. *Cardiovasc Diabetol*. 2020; 19(1): 195. doi: 10.1186/s12933-020-01166-6

Сведения об авторах

Дзампаева Жанна Валерьевна – младший научный сотрудник, Институт биомедицинских исследований – филиал ФГБУН Федерального научного центра «Владикавказский научный центр Российской академии наук», e-mail: dzhanaeva_1991@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0778-5117>

Такоева Елена Астановна – кандидат медицинских наук, научный сотрудник, Институт биомедицинских исследований – филиал ФГБУН Федерального научного центра «Владикавказский научный центр Российской академии наук», e-mail: elena_takoeva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7248-5244>

Information about the authors

Zhanna V. Dzampaeva – Junior Research Officer, Institute of Biomedical Investigations – Branch of Vladikavkaz Scientific Centre, Russian Academy of Sciences, e-mail: dzhanaeva_1991@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0778-5117>

Elena A. Takoeva – Cand. Sc. (Med.), Research Officer, Institute of Biomedical Investigations – Branch of Vladikavkaz Scientific Centre, Russian Academy of Sciences, e-mail: elena_takoeva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7248-5244>

НЕВРОЛОГИЯ И НЕЙРОХИРУРГИЯ NEUROLOGY AND NEUROSURGERY

АНАЛИЗ ОСЛОЖНЕНИЙ И НЕУДОВЛЕТВОРИТЕЛЬНЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ДЕГЕНЕРАТИВНОГО СТЕНОЗА ПОЯСНИЧНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНОГО КАНАЛА У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

Очкал С.В.¹,
Сорокиников В.А.^{1,2},
Потапов В.Э.²,
Ларионов С.Н.²

¹ Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100, Россия)

² ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Очкал Сергей Владимирович,
e-mail: ostin.vl@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Результаты лечения пациентов пожилого возраста, оперированных по поводу стеноза позвоночного канала, позволяют утверждать, что каскад дегенеративных изменений в позвоночно-двигательных сегментах приводит к формированию синдрома смежного уровня, псевдоартроза, а в ряде наблюдений – к нестабильности фиксирующей конструкции.

Цель исследования. Определение прогностических факторов возникновения синдрома смежного уровня у пациентов после декомпрессивно-стабилизирующих вмешательств на позвоночнике.

Методы. Проведено ретроспективное когортное исследование хирургического лечения 129 больных пожилого возраста (старше 60 лет) за период с января 2018 по март 2022 г., которым выполнено оперативное вмешательство на пояснично-крестцовом уровне по поводу дегенеративного стеноза позвоночного канала.

Результаты. Исходы хирургического лечения 129 пациентов и результаты дискриминантного анализа морфометрических исследований данных компьютерной томографии свидетельствуют о том, что наибольшей значимостью развития синдрома смежного уровня обладают показатели угла лордозирования на смежном к оперированному сегменту (среднее значение в анализируемой группе – $12,87 \pm 2,22^\circ$; в группе контроля – $11,92 \pm 2,97^\circ$), высоты примыкающего межпозвонкового диска в переднем отделе (среднее значение в анализируемой группе – $12,70 \pm 2,44$ мм; в группе контроля – $11,46 \pm 3,58$ мм) и разницы высоты диска в передних и задних отделах на смежном уровне (среднее значение в анализируемой группе – $5,48 \pm 2,84$ мм; в группе контроля – $6,27 \pm 2,71$ мм).

Заключение. При анализе исходов лечения 129 пациентов пожилого возраста, оперированных по поводу дегенеративного стеноза позвоночного канала с выполнением инструментального спондилодеза, выявлено, что у 16 из них развился синдром смежного уровня с увеличением угла лордозирования на смежном к оперированному сегменту уровне. Увеличение высоты примыкающего межпозвонкового диска в переднем отделе и снижение разницы высоты диска в передних и задних отделах на смежном уровне могут рассматриваться как неблагоприятные прогностические факторы ($p = 0,83$).

Ключевые слова: синдром смежных позвоночных сегментов, последствия декомпрессивно-стабилизирующих операций на позвоночнике, стеноз позвоночного канала

Для цитирования: Очкал С.В., Сорокиников В.А., Потапов В.Э., Ларионов С.Н. Анализ осложнений и неудовлетворительных результатов хирургического лечения дегенеративного стеноза поясничного отдела позвоночного канала у лиц пожилого возраста. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(6): 137-145. doi: 10.29413/ABS.2022-7.6.14

Статья поступила: 05.06.2022

Статья принята: 20.12.2022

Статья опубликована: 29.12.2022

ANALYSIS OF COMPLICATIONS AND UNSATISFACTORY RESULTS OF SURGICAL TREATMENT OF DEGENERATIVE LUMBAR SPINAL STENOSIS IN THE ELDERLY PATIENTS

Ochkal S.V.¹,
Sorokovikov V.A.^{1,2},
Potapov V.E.²,
Larionov S.N.²

¹ Irkutsk State Medical Academy
of Postgraduate Education – Branch
Campus of the Russian Medical Academy
of Continuing Professional Education
(Yubileyniy 100, Irkutsk 664049,
Russian Federation)

² Irkutsk Scientific Centre of Surgery
and Traumatology
(Bortsov Revolyutsii str. 1, Irkutsk 664003,
Russian Federation)

Corresponding author:
Sergey V. Ochkal,
e-mail: ostin.vl@mail.ru

ABSTRACT

Background. The results of treatment of the elderly patients operated for spinal stenosis allow us to suggest that a cascade of degenerative changes in the spinal motion segments causes the formation of an adjacent level syndrome, pseudarthrosis, and in some cases – the instability in the fixing structure.

The aim of the study. To determine the prognostic factors for the adjacent level syndrome in patients after decompressive and stabilizing spinal surgeries.

Methods. We carried out a retrospective cohort study of the surgical treatment of 129 elderly patients (over 60 years of age) for the period from January 2018 to March 2022, who underwent surgery at the lumbosacral level of spine for degenerative spinal stenosis.

Results. The outcomes of surgical treatment of 129 patients and the results of discriminant analysis of morphometric studies of computed tomography data indicate that the most significant indicators for the development of the adjacent level syndrome are the lordosis angle in the segment adjacent to the operated one (the mean value in the analyzed group is $12.87 \pm 2.22^\circ$; in the control group – $11.92 \pm 2.97^\circ$); the anterior height of the adjacent intervertebral disc (the mean value in the analyzed group is 12.70 ± 2.44 mm; in the control group – 11.46 ± 3.58 mm) and the difference of anterior and posterior disc heights at the adjacent level (the mean value in the analyzed group is 5.48 ± 2.84 mm; in the control group – 6.27 ± 2.71 mm).

Conclusion. When analyzing the treatment outcomes of 129 elderly patients operated for degenerative spinal stenosis using instrumented spinal fusion, we revealed that in 16 patients, the adjacent level syndrome developed with an increase in the lordosis angle at the level adjacent to the operated segment. An increase in the anterior height of the adjacent intervertebral disc and the decrease in the difference of anterior and posterior disc heights at the adjacent level can be considered as unfavorable prognostic factors ($p = 0.83$).

Key words: adjacent segment syndrome, consequences of decompressive and stabilizing spinal surgeries, spinal stenosis

Received: 05.06.2022
Accepted: 20.12.2022
Published: 29.12.2022

For citation: Ochkal S.V., Sorokovikov V.A., Potapov V.E., Larionov S.N. Analysis of complications and unsatisfactory results of surgical treatment of degenerative lumbar spinal stenosis in the elderly patients. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(6): 137-145. doi: 10.29413/ABS.2022-7.6.14

ОБОСНОВАНИЕ

Старение населения с увеличением продолжительности жизни закономерно привело к увеличению количества дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника среди лиц пожилого и старческого возраста, а лечение дегенеративного стеноза поясничного отдела позвоночника стало ординарным нейрохирургическим вмешательством. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, проявления стеноза позвоночного канала встречаются в 95–98 % наблюдений у лиц преклонного возраста [1]. Возрастные дегенеративные изменения позвоночного столба являются проявлением естественных инволютивных процессов с исходом в стенозирование позвоночного канала и межпозвонковых отверстий. Дегенеративные изменения позвоночника и дугоотростчатых суставов выявляются при рентгенологических исследованиях у пациентов возраста 60–70 лет в 60 % случаев, а в более старшей категории показатель достигает 80–95 % [2].

Арсенал современных методов оперативного лечения дегенеративного стеноза поясничного отдела позвоночника у пожилых пациентов широк, но не всегда позволяет достичь желаемого результата [3], а полифакторная этиология патологии, грубые костно-суставные изменения закономерно накладывают отпечаток на исходы хирургического и восстановительного лечения [4–6].

Прогрессирующий дегенеративно-дистрофический процесс приводит не только к сужению позвоночного канала и межпозвонковых отверстий с развитием многоуровневого компрессионного синдрома, но и к развитию сегментарной нестабильности. Консервативные методы лечения позволяют на непродолжительное время уменьшить выраженность симптомов заболевания, но эффект, как правило, кратковременный.

Сопутствующая соматическая патология у пациентов пожилого возраста закономерно увеличивает риски послеоперационных осложнений и неудовлетворительных результатов лечения.

Внедрение в хирургическую практику технологий стабилизации позвоночника позволило снизить процент неудовлетворённых результатов [7]. Однако изучение результатов лечения этих пациентов позволяет утверждать, что каскад дегенеративных изменений приводит к формированию синдрома смежного уровня, псевдоартроза, а в ряде наблюдений – к несостоятельности конструкции фиксирующей системы вследствие остеопороза и нестабильности опорных винтовых элементов [8].

Высокая частота рецидива болевого синдрома в хирургии позвоночного стеноза стимулирует специалистов к поиску и определению эффективных диагностических критериев, позволяющих прогнозировать исходы лечения дегенеративной патологии позвоночника, предотвращать развитие осложнений.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное когортное исследование хирургического лечения больных пожилого воз-

раста (старше 60 лет) за период с января 2018 по март 2022 г., которым выполнено оперативное вмешательство на пояснично-крестцовом уровне по поводу дегенеративного стеноза позвоночного канала. В промежутке от двух до четырёх лет у 16 из 129 больных рецидивировали боли, неврологическая симптоматика и был диагностирован синдром смежного уровня. Распределение пациентов по возрасту: от 60 до 65 лет – 9 пациентов; от 66 до 70 лет – 4 пациента; от 71 до 75 лет – 2 пациента; 75 лет и старше – 1 пациент. Количество мужчин и женщин составило 6 и 10 пациентов соответственно. Диагноз стеноза позвоночного канала подтверждён инструментальными исследованиями (магнитно-резонансная томография (МРТ), мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) пояснично-крестцового отдела позвоночника), а клинические проявления характеризовались болью (оценка по визуальной-аналоговой шкале (ВАШ) > 7 баллов) и синдромами люмбоишалгии, радикулопатии, каудогенной перемежающейся хромоты, реже – тазовыми нарушениями. Микрохирургическая техника оперативного лечения заключалась в резекции дуги позвонка либо её части с дугоотростчатым суставом на стороне компрессии, удалении жёлтой связки и выполнении фораминотомии. Ортопедический компонент оперативного лечения подразумевал применение ригидной 4-винтовой системы транспедикулярной стабилизации. Уровни стабилизации позвоночно-двигательных сегментов были представлены следующим образом: L_{III}–L_{IV} – 2 пациента; L_{IV}–L_V – 8 пациентов; L_V–S_I – 6 пациентов.

У всех пациентов выявлены различные сочетания и выраженность сопутствующих соматических патологий, а именно гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет II типа, остеопенический синдром, ожирение I, II степени.

С целью выявления прогностических критериев исходов хирургического лечения дегенеративного стеноза позвоночного канала больные разделены на две группы в зависимости от наличия или отсутствия патологии смежного уровня. В первую группу включены пациенты с рецидивом болевого синдрома, возникшим в послеоперационном периоде и подтверждённым рентгенологически синдромом смежного уровня. Оставшиеся пациенты с благоприятным исходом первичного оперативного вмешательства составили вторую группу. Из базы данных получены рентгенологические снимки, данные МСКТ и МРТ поясничного отдела в формате DICOM, выполненные до и после декомпрессивно-стабилизирующего вмешательства на пояснично-крестцовом отделе позвоночника. При анализе предоперационных методов инструментального исследования рассчитывались углы лордозирования на уровне поражённого сегмента и двух смежных с ним сегментов, угол Кобба на уровне L_I–S_I, высота передних и задних отделов межпозвонкового диска в сагиттальной и фронтальной проекциях и разница этих показателей на смежных уровнях (рис. 1). Все полученные данные были проанализированы с применением статистических методов в программе Statistica v. 10.0 (StatSoft Inc., США).

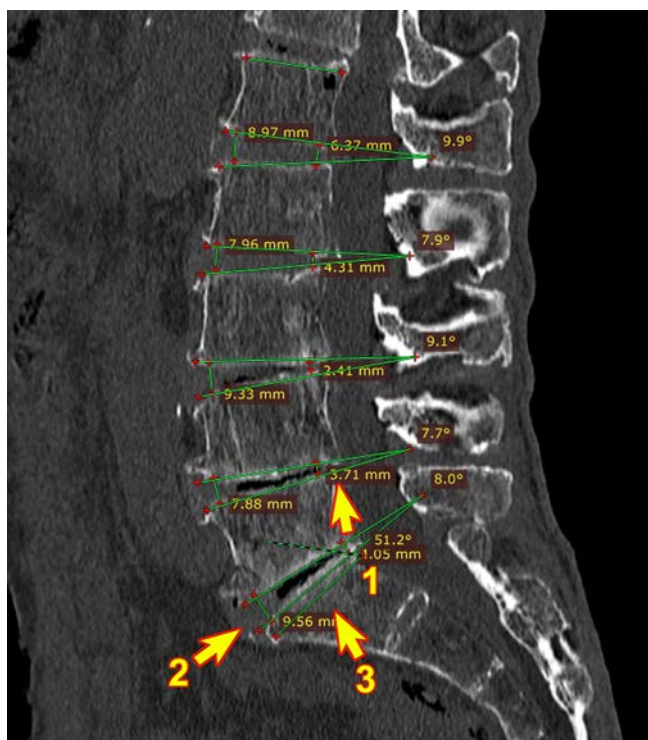


РИС. 1.

МСКТ пояснично-крестцового отдела позвоночника с расчётом углов лордозирования (1), угла Кобба (3), высоты межпозвонковых дисков (2) в сагиттальной и фронтальной проекциях

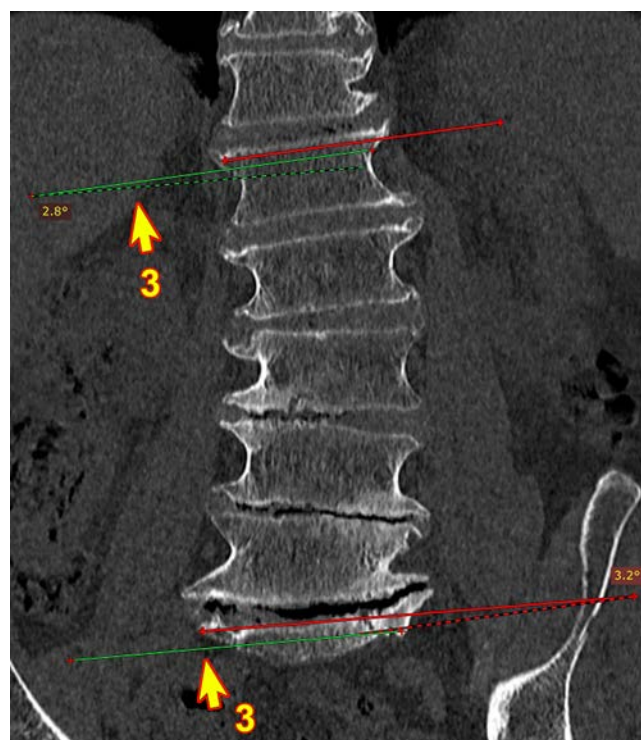


FIG. 1.

MSCT of the lumbosacral spine with calculation of lordosis angles (1), Cobb angle (3), intervertebral discs height (2) in sagittal and frontal views

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (протокол № 10 от 24.12.2020). Все пациенты подписали добровольное информированное согласие.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Оперативное лечение позволило достичь улучшение состояния со значительным снижением болевого синдрома (ВАШ < 4 баллов) у 79,64 % пациентов, регресса неврологической симптоматики (радикулопатии, каудогенной перемежающейся хромоты, тазовых нарушений) у 85,8 % пациентов, улучшения качества жизни по шкале Макнаб у 85,8 % пациентов. В 16 случаях диагностированы рецидив болевых проявлений и синдром патологии смежного уровня.

Результаты морфометрических исследований у пациентов обеих групп сгруппированы и проверены на соответствие возможностям статистического анализа. Выявлено, что группы обладают нормальным групповым распределением признака и могут быть подвергнуты анализу дискриминантных функций (рис. 2).

По результатам дискриминантного анализа (табл. 1) определено, что наибольшей статистической значимо-

стью в развитии синдрома смежного уровня обладают величина угла лордозирования на смежном к оперированному сегменту уровне (среднее значение в анализируемой группе – $12,87 \pm 2,22^\circ$, в группе контроля – $11,92 \pm 2,97^\circ$), высота примыкающего межпозвонкового диска в переднем отделе (среднее значение в анализируемой группе – $12,70 \pm 2,44$ мм, в группе контроля – $11,46 \pm 3,58$ мм) и разница высот диска в передних и задних отделах на смежном уровне (среднее значение в анализируемой группе – $5,48 \pm 2,84$ мм, в группе контроля – $6,27 \pm 2,71$ мм). То есть, вероятно, увеличение угла лордозирования на смежном к оперированному сегменту относительно средних значений контроля, как и увеличение высоты примыкающего межпозвонкового диска в переднем отделе и снижение разницы высоты диска в передних и задних отделах на смежном уровне способствуют развитию синдрома смежного сегмента ($p = 0,83$).

Анализ исходов хирургического лечения спинального стеноза с использованием инструментальной фиксации в корреляции с морфометрией данных интроскопии до и после оперативного вмешательства позволили выявить ряд прогностических факторов у пациентов пожилого возраста, позволяющих оценить риск рецидива болевого синдрома и развития синдрома смежного уровня. Наиболее значимым из них является показатель угла лордозирования на смежном к уровню оперативного вмешательства позвоночно-двигательном сегменте ($p = 0,83$). Определение угол Кобба для прогнози-

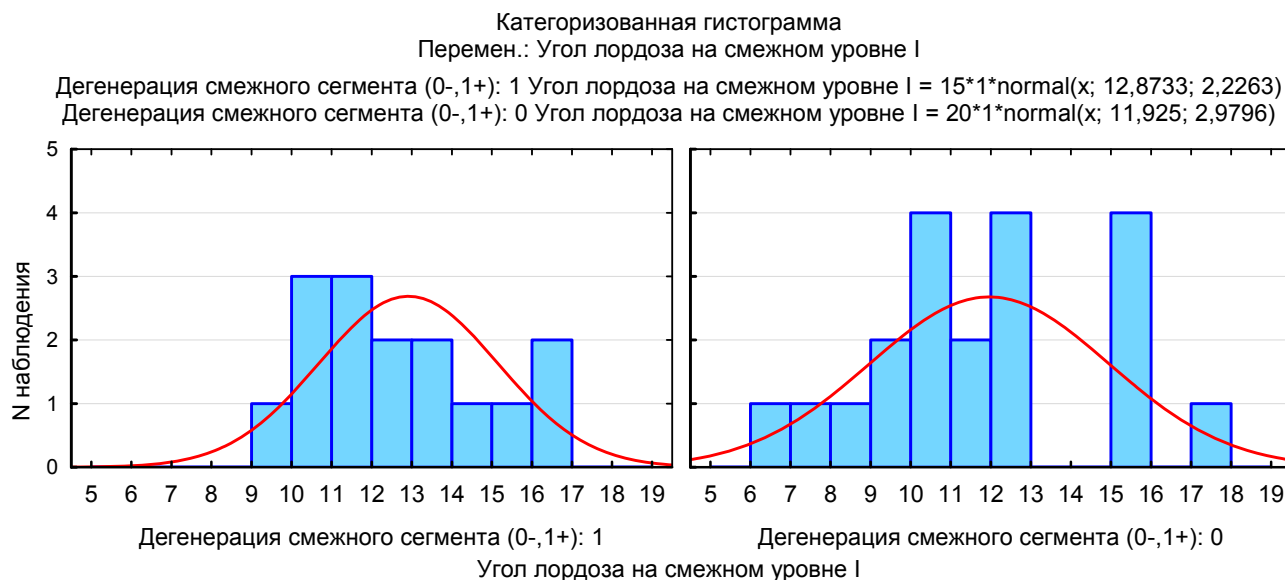


РИС. 2.
Категоризованная гистограмма угла лордоза на смежном уровне

FIG. 2.
Categorized histogram of the lordosis angle at the adjacent level

ТАБЛИЦА 1
РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА ДИСКРИМИНАНТНЫХ ФУНКЦИЙ

TABLE 1
RESULTS OF THE ANALYSIS OF DISCRIMINANT FUNCTIONS

Переменных в модели – 12. Группировка: дегенерация смежного сегмента (0-,1+) (2 группы) Лямбда Уилкса = 0,49317; прил. F (12,22) = 1,8841; $p < 0,0954$						
N = 35	Лямбда Уилкса	Частная лямбда	F-исключ. (1,22)	p	Толер.	1-толер. (R ²)
Угол лордоза на уровне стеноза	0,637806	0,773227	6,452189	0,018654	0,301628	0,698372
Угол лордоза на смежном уровне I	0,494282	0,997746	0,049693	0,825655	0,468298	0,531702
Угол лордоза на смежном уровне II	0,496557	0,993176	0,151170	0,701158	0,690345	0,309655
Угол Кобба (аксиальный) L _V -S _I	0,589330	0,836829	4,289723	0,050275	0,543708	0,456292
Угол Кобба слева L _I -S _I	0,620711	0,794521	5,689632	0,026108	0,030138	0,969862
Угол Кобба справа L _I -S _I	0,583186	0,845645	4,015643	0,057546	0,032407	0,967593
Высота А/Б передняя на уровне стеноза	0,493717	0,998889	0,024461	0,877144	0,341809	0,658191
Высота А/Б передняя на смежном уровне I	0,493631	0,999062	0,020648	0,887051	0,244228	0,755772
Высота А/Б передняя на смежном уровне II	0,520899	0,946764	1,237046	0,278048	0,546716	0,453284
Высота А/Б на уровне стеноза	0,553646	0,890765	2,697865	0,114701	0,360349	0,639651
Высота А/Б на смежном уровне I	0,519551	0,949220	1,176933	0,289727	0,323539	0,676461
Высота А/Б на смежном уровне II	0,498357	0,989588	0,231468	0,635188	0,696944	0,303057
Переменных в модели – 3. Группировка: дегенерация смежного сегмента (0-,1+) (2 группы) Лямбда Уилкса = 0,94837; прил. F (3,32) = 0,58071; $p < 0,6320$						
N = 36	Лямбда Уилкса	Частная лямбда	F-исключ. (1,32)	p	Толер.	1-толер. (R ²)
А/Б передняя – А/Б задняя на уровне стеноза	0,977883	0,969819	0,995853	0,325803	0,832850	0,167150
А/Б передняя – А/Б задняя на смежном уровне I	0,950069	0,998211	0,057365	0,812237	0,758693	0,241307
А/Б передняя – А/Б задняя на смежном уровне II	0,970781	0,976914	0,756214	0,390992	0,879414	0,120586

вания риска развития стеноза смежного уровня менее эффективно ($p = 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Одним из основных факторов риска развития синдрома смежного уровня у пожилых пациентов, оперированных по поводу стеноза позвоночного канала, является нарушение биомеханики позвоночно-двигательного сегмента после спондилодеза [9, 10], а дегенеративные и возрастные изменения нередко выступают провоцирующими факторами ускоряющими процессы [11–13]. Также фактором, влияющим на ускоренное развитие дегенеративного процесса позвоночника у женщин, является постменопаузальный остеопороз [14, 15].

Следствием дегенеративных изменений является нарушение подвижности и перераспределение динамической нагрузки на смежный к оперированному уровню [16]. Стабилизация нижележащего сегмента увеличивает внутридисковое давление на смежных уровнях и сопровождается изменением распределения нагрузки на передний, средний и задний опорные комплексы позвоночно-двигательного сегмента [17].

Результаты исследования позволяют предположить, что для прогнозирования возникновения синдрома смежного уровня может быть использован алгоритм оценки углов лордозирования, высоты смежных дисков и разницы их величины как признаков риска возникновения осложнений в прилежащих к стабилизированным сегментах позвоночника.

Данные исследования подтверждаются фактами российских и зарубежных исследователей, где сообщается, что у пациентов пожилого и старческого возраста после декомпрессивно-стабилизирующих операций в 5–7 % наблюдений формируется псевдоартроз, который является причиной неудовлетворительных результатов и ретероопераций. О. Adogwa и соавт. сообщили, что у 10,3 % пациентов в возрасте старше 60 лет проводятся повторные операции вследствие рестеноза, формирования болезни смежного уровня или псевдоартроза [18].

Одной из задач профилактики дегенерации смежного уровня является сохранение естественной подвижности оперированного позвоночно-двигательного сегмента [10]. Одним из вариантов сохранения амортизирующей функции позвоночника является использование динамических систем стабилизации, к которым относятся: использование динамических стержней, имплантов диска с функцией амортизации, динамических межкостистых имплантов, трансфасеточных имплантов [19–26]. Применение вышеуказанных технологий активно изучается и анализируется исследователями посредством 3D-моделирования и анализа результатов оперативного лечения пациентов в проспективных исследованиях [26–30].

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о необходимости дальнейших исследований для определения групп риска формирования синдрома смежного уровня разработки и на этой основе новых технологий дифференцированного хирургическо-

го лечения стеноза позвоночного канала у лиц пожилого возраста [12, 13].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При анализе исходов лечения 129 пациентов пожилого возраста, оперированных по поводу дегенеративного стеноза позвоночного канала с выполнением инструментального спондилодеза, выявлено, что у 16 развился синдром смежного уровня, а морфометрические МСКТ-данные показали увеличение угла лордозирования на смежном к оперированному сегменту уровне, увеличение высоты межпозвонкового диска в переднем отделе относительно среднего значения и снижение разницы высоты диска в передних и задних отделах на смежном уровне относительно среднего значения, которые могут привести к развитию синдрома смежного сегмента.

Вопросы исходов и прогноза отдаленных результатов оперативного лечения стеноза позвоночного канала у пациентов пожилого возраста ещё далеки до своего разрешения. Применяемые методы декомпрессивно-стабилизирующих операций в ряде случаев не приносят ожидаемого результата у пациентов старше 60 лет.

Причины неудовлетворительных результатов многофакторны. Одним из важных моментов является выбор и обоснованность метода оперативного лечения на основе анализа данных морфометрических исследований. Остаются открытыми вопросы прогнозирования течения дегенеративного процесса в послеоперационном периоде, влияющие на качество жизни пациентов, а также вопросы реабилитации таких пациентов.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Халепа Р.В., Климов В.С. Стеноз позвоночного канала поясничного отдела у пациентов пожилого и старческого возраста: состояние проблемы, особенности хирургического лечения. *Нейрохирургия*. 2017; 1: 100-108.
2. Балязин В.А., Балязина Е.В. Боль в спине у пожилых людей: особенности лечения. *РМЖ*. 2016; 24(7): 439-441.
3. Machado GC, Ferreira PH, Harris IA, Pinheiro MB, Koes BW, van Tulder M, et al. Effectiveness of surgery for lumbar spinal stenosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015; 10(3): e0122800. doi: 10.1371/journal.pone.0122800
4. Гринь А.А., Никитин А.С., Юсупов С.Э.Р. Хирургическая тактика лечения стеноза позвоночного канала на поясничном уровне у пациентов пожилого и старческого возраста. *Нейрохирургия*. 2020; 22(1): 93-102.
5. Lurie J, Tomkins-Lane C. Management of lumbar spinal stenosis. *BMJ*. 2016; 352: h6234. doi: 10.1136/bmj.h6234
6. Covaro A, Vilà-Canet G, de Frutos AG, Ubierna MT, Ciccolo F, Caceres E. Management of degenerative lumbar spinal stenosis:

An evidence-based review. *EFORT Open Rev.* 2017; 1(7): 267-274. doi: 10.1302/2058-5241.1.000030

7. Machado GC, Ferreira PH, Yoo RI, Harris IA, Pinheiro MB, Koes BW, et al. Surgical options for lumbar spinal stenosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 11(11): CD012421. doi: 10.1002/14651858.CD012421

8. Kalf R, Ewald C, Waschke A, Gobisch L, Hopf C. Degenerative lumbar spinal stenosis in older people: Current treatment options. *Dtsch Arztebl Int.* 2013; 110(37): 613-624. doi: 10.3238/arztebl.2013.0613

9. Zhao X, Du L, Xie Y, Zhao J. Effect of lumbar lordosis on the adjacent segment in transforaminal lumbar interbody fusion: A finite element analysis. *World Neurosurg.* 2018; 114: e114-e120. doi: 10.1016/j.wneu.2018.02.073

10. Park P, Garton HJ, Gala VC, Hoff JT, McGillicuddy JE. Adjacent segment disease after lumbar or lumbosacral fusion: Review of the literature. *Spine (Phila Pa 1976).* 2004; 29(17): 1938-1944. doi: 10.1097/01.brs.0000137069.88904.03

11. Chen BL, Wei FX, Ueyama K, Xie DH, Sannohe A, Liu SY. Adjacent segment degeneration after single-segment PLIF: The risk factor for degeneration and its impact on clinical outcomes. *Eur Spine J.* 2011; 20(11): 1946-1950. doi: 10.1007/s00586-011-1888-1

12. Liang J, Dong Y, Zhao H. Risk factors for predicting symptomatic adjacent segment degeneration requiring surgery in patients after posterior lumbar fusion. *J Orthop Surg Res.* 2014; 9(1): 1-6. doi: 10.1186/s13018-014-0097-0

13. Ma Z, Huang S, Sun J, Li F, Sun J, Pi G. Risk factors for upper adjacent segment degeneration after multi-level posterior lumbar spinal fusion surgery. *J Orthop Surg Res.* 2019; 14(1): 89. doi: 10.1186/s13018-019-1126-9

14. Sears WR, Sergides IG, Kazemi N, Smith M, White GJ, Osburg B. Incidence and prevalence of surgery at segments adjacent to a previous posterior lumbar arthrodesis. *Spine J.* 2011; 11(1): 11-20. doi: 10.1016/j.spinee.2010.09.026

15. Axelsson P, Johnsson R, Strömquist B. Adjacent segment hypermobility after lumbar spine fusion: No association with progressive degeneration of the segment 5 years after surgery. *Acta Orthop.* 2007; 78(6): 834-839. doi: 10.1080/17453670710014635

16. Cao L, Liu Y, Mei W, Xu J, Zhan S. Biomechanical changes of degenerated adjacent segment and intact lumbar spine after lumbosacral topping-off surgery: A three-dimensional finite element analysis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2020; 21(1): 104. doi: 10.1186/s12891-020-3128-5

17. Ghasemi AA. Adjacent segment degeneration after posterior lumbar fusion: An analysis of possible risk factors. *Clin Neurol Neurosurg.* 2016; 143: 15-18. doi: 10.1016/j.clineuro.2016.02.004

18. Adogwa O, Carr RK, Kudyba K, Karikari I, Bagley CA, Gokaslan ZL, et al. Revision lumbar surgery in elderly patients with symptomatic pseudarthrosis, adjacent-segment disease, or same-level recurrent stenosis. Part 1. Two-year outcomes and clinical efficacy: Clinical article. *J Neurosurg Spine.* 2013; 18(2): 139-146. doi: 10.3171/2012.11.SPINE12224

19. Kaner T, Ozer AF. Dynamic stabilization for challenging lumbar degenerative diseases of the spine: A review of the literature. *Adv Orthop.* 2013; 2013: 753470. doi: 10.1155/2013/753470

20. Zhou ZJ, Xia P, Zhao X, Fang XQ, Zhao FD, Fan SW. Can posterior dynamic stabilization reduce the risk of adjacent

segment deterioration? *Turk Neurosurg.* 2013; 23(5): 579-589. doi: 10.5137/1019-5149.JTN.6573-12.1

21. Lu K, Liliang PC, Wang HK, Liang CL, Chen JS, Chen TB, et al. Reduction in adjacent-segment degeneration after multilevel posterior lumbar interbody fusion with proximal DIAM implantation. *J Neurosurg Spine.* 2015; 23(2): 190-196. doi: 10.3171/2014.12.SPINE14666

22. Lee CH, Kim YE, Lee HJ, Kim DG, Kim CH. Biomechanical effects of hybrid stabilization on the risk of proximal adjacent-segment degeneration following lumbar spinal fusion using an interspinous device or a pedicle screw-based dynamic fixator. *J Neurosurg Spine.* 2017; 27(6): 643-649. doi: 10.3171/2017.3.SPINE161169

23. Lee CH, Hyun SJ, Kim KJ, Jahng TA, Yoon SH, Kim HJ. The efficacy of lumbar hybrid stabilization using the DIAM to delay adjacent segment degeneration: An intervention comparison study with a minimum 2-year follow-up. *Neurosurgery.* 2013; 73(Suppl 2): ons224-ons232. doi: 10.1227/NEU.0b013e31828e8ddc

24. Wang H, Peng J, Zeng Q, Zhong Y, Xiao C, Ye Y, et al. Dynesys system vs posterior decompression and fusion for the treatment of lumbar degenerative diseases. *Medicine (Baltimore).* 2020; 99(21): e19784. doi: 10.1097/MD.00000000000019784

25. Kuo CH, Huang WC, Wu JC, Tu TH, Fay LY, Wu CL, et al. Radiological adjacent-segment degeneration in L4–5 spondylolisthesis: comparison between dynamic stabilization and minimally invasive transforaminal lumbar interbody fusion. *J Neurosurg Spine.* 2018; 29(3): 250-258. doi: 10.3171/2018.1.SPINE17993

26. Hu A, Sun C, Liang Y, Wang H, Li X, Dong J. Multi-segmental lumbar spinal stenosis treated with Dynesys stabilization versus lumbar fusion in elderly patients: A retrospective study with a minimum of 5 years' follow-up. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2019; 139(10): 1361-1368. doi: 10.1007/s00402-019-03234-3

27. Tsuang FY, Tsai JC, Lai DM. Effect of lordosis on adjacent levels after lumbar interbody fusion, before and after removal of the spinal fixator: A finite element analysis. *BMC Musculoskelet Dis.* 2019; 20(1): 470. doi: 10.1186/s12891-019-2886-4

28. Zhou C, Cha T, Li G. An upper bound computational model for investigation of fusion effects on adjacent segment biomechanics of the lumbar spine. *Comput Methods Biomech Biomed Engin.* 2019; 22(14): 1126-1134. doi: 10.1080/10255842.2019.1639047

29. Jiang S, Li W. Biomechanical study of proximal adjacent segment degeneration after posterior lumbar interbody fusion and fixation: A finite element analysis. *J Orthop Surg Res.* 2019; 14(1): 135. doi: 10.1186/s13018-019-1150-9

30. Bieri KS, Goodwin K, Aghayev E, Riesner HJ, Greiner-Perth R. Dynamic posterior stabilization versus posterior lumbar intervertebral fusion: A matched cohort study based on the Spine Tango Registry. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg.* 2018; 79(3): 224-230. doi: 10.1055/s-0037-1615264

REFERENCES

1. Khalepa RV, Klimov VS. Lumbar spinal stenosis in elderly and senile patients: problem state and features of surgical treatment. *Russian Journal of Neurosurgery.* 2017; 1: 100-108. (In Russ.).

2. Balyazin VA, Balyazina EV. Back pain in the elderly: Features of treatment. *Russian Medical Journal.* 2016; 24(7): 439-441. (In Russ.).

3. Machado GC, Ferreira PH, Harris IA, Pinheiro MB, Koes BW, van Tulder M, et al. Effectiveness of surgery for lumbar spinal stenosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015; 10(3): e0122800. doi: 10.1371/journal.pone.0122800
4. Grin AA, Nikitin AS, Yusupov SR. Surgical treatment of spinal canal stenosis at the lumbar level in the elderly and senile patients. *Russian Journal of Neurosurgery*. 2020; 22(1): 93-102. (In Russ.).
5. Lurie J, Tomkins-Lane C. Management of lumbar spinal stenosis. *BMJ*. 2016; 352: h6234. doi: 10.1136/bmj.h6234
6. Covaro A, Vilà-Canet G, de Frutos AG, Ubierna MT, Ciccolo F, Caceres E. Management of degenerative lumbar spinal stenosis: An evidence-based review. *EFORT Open Rev*. 2017; 1(7): 267-274. doi: 10.1302/2058-5241.1.000030
7. Machado GC, Ferreira PH, Yoo RI, Harris IA, Pinheiro MB, Koes BW, et al. Surgical options for lumbar spinal stenosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 11(11): CD012421. doi: 10.1002/14651858.CD012421
8. Kalff R, Ewald C, Waschke A, Gobisch L, Hopf C. Degenerative lumbar spinal stenosis in older people: Current treatment options. *Dtsch Arztebl Int*. 2013; 110(37): 613-624. doi: 10.3238/arztebl.2013.0613
9. Zhao X, Du L, Xie Y, Zhao J. Effect of lumbar lordosis on the adjacent segment in transforaminal lumbar interbody fusion: A finite element analysis. *World Neurosurg*. 2018; 114: e114-e120. doi: 10.1016/j.wneu.2018.02.073
10. Park P, Garton HJ, Gala VC, Hoff JT, McGillicuddy JE. Adjacent segment disease after lumbar or lumbosacral fusion: Review of the literature. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2004; 29(17): 1938-1944. doi: 10.1097/01.brs.0000137069.88904.03
11. Chen BL, Wei FX, Ueyama K, Xie DH, Sannohe A, Liu SY. Adjacent segment degeneration after single-segment PLIF: The risk factor for degeneration and its impact on clinical outcomes. *Eur Spine J*. 2011; 20(11): 1946-1950. doi: 10.1007/s00586-011-1888-1
12. Liang J, Dong Y, Zhao H. Risk factors for predicting symptomatic adjacent segment degeneration requiring surgery in patients after posterior lumbar fusion. *J Orthop Surg Res*. 2014; 9(1): 1-6. doi: 10.1186/s13018-014-0097-0
13. Ma Z, Huang S, Sun J, Li F, Sun J, Pi G. Risk factors for upper adjacent segment degeneration after multi-level posterior lumbar spinal fusion surgery. *J Orthop Surg Res*. 2019; 14(1): 89. doi: 10.1186/s13018-019-1126-9
14. Sears WR, Sergides IG, Kazemi N, Smith M, White GJ, Osburg B. Incidence and prevalence of surgery at segments adjacent to a previous posterior lumbar arthrodesis. *Spine J*. 2011; 11(1): 11-20. doi: 10.1016/j.spinee.2010.09.026
15. Axelsson P, Johnsson R, Strömquist B. Adjacent segment hypermobility after lumbar spine fusion: No association with progressive degeneration of the segment 5 years after surgery. *Acta Orthop*. 2007; 78(6): 834-839. doi: 10.1080/17453670710014635
16. Cao L, Liu Y, Mei W, Xu J, Zhan S. Biomechanical changes of degenerated adjacent segment and intact lumbar spine after lumbosacral topping-off surgery: A three-dimensional finite element analysis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2020; 21(1): 104. doi: 10.1186/s12891-020-3128-5
17. Ghasemi AA. Adjacent segment degeneration after posterior lumbar fusion: An analysis of possible risk factors. *Clin Neurol Neurosurg*. 2016; 143: 15-18. doi: 10.1016/j.clineuro.2016.02.004
18. Adogwa O, Carr RK, Kudyba K, Karikari I, Bagley CA, Gokaslan ZL, et al. Revision lumbar surgery in elderly patients with symptomatic pseudarthrosis, adjacent-segment disease, or same-level recurrent stenosis. Part 1. Two-year outcomes and clinical efficacy: Clinical article. *J Neurosurg Spine*. 2013; 18(2): 139-146. doi: 10.3171/2012.11.SPINE12224
19. Kaner T, Ozer AF. Dynamic stabilization for challenging lumbar degenerative diseases of the spine: A review of the literature. *Adv Orthop*. 2013; 2013: 753470. doi: 10.1155/2013/753470
20. Zhou ZJ, Xia P, Zhao X, Fang XQ, Zhao FD, Fan SW. Can posterior dynamic stabilization reduce the risk of adjacent segment deterioration? *Turk Neurosurg*. 2013; 23(5): 579-589. doi: 10.5137/1019-5149.JTN.6573-12.1
21. Lu K, Liliang PC, Wang HK, Liang CL, Chen JS, Chen TB, et al. Reduction in adjacent-segment degeneration after multilevel posterior lumbar interbody fusion with proximal DIAM implantation. *J Neurosurg Spine*. 2015; 23(2): 190-196. doi: 10.3171/2014.12.SPINE14666
22. Lee CH, Kim YE, Lee HJ, Kim DG, Kim CH. Biomechanical effects of hybrid stabilization on the risk of proximal adjacent-segment degeneration following lumbar spinal fusion using an interspinous device or a pedicle screw-based dynamic fixator. *J Neurosurg Spine*. 2017; 27(6): 643-649. doi: 10.3171/2017.3.SPINE161169
23. Lee CH, Hyun SJ, Kim KJ, Jahng TA, Yoon SH, Kim HJ. The efficacy of lumbar hybrid stabilization using the DIAM to delay adjacent segment degeneration: An intervention comparison study with a minimum 2-year follow-up. *Neurosurgery*. 2013; 73(Suppl 2): ons224-ons232. doi: 10.1227/NEU.0b013e31828e8ddc
24. Wang H, Peng J, Zeng Q, Zhong Y, Xiao C, Ye Y, et al. Dynesys system vs posterior decompression and fusion for the treatment of lumbar degenerative diseases. *Medicine (Baltimore)*. 2020; 99(21): e19784. doi: 10.1097/MD.00000000000019784
25. Kuo CH, Huang WC, Wu JC, Tu TH, Fay LY, Wu CL, et al. Radiological adjacent-segment degeneration in L4-5 spondylolisthesis: comparison between dynamic stabilization and minimally invasive transforaminal lumbar interbody fusion. *J Neurosurg Spine*. 2018; 29(3): 250-258. doi: 10.3171/2018.1.SPINE17993
26. Hu A, Sun C, Liang Y, Wang H, Li X, Dong J. Multi-segmental lumbar spinal stenosis treated with Dynesys stabilization versus lumbar fusion in elderly patients: A retrospective study with a minimum of 5 years' follow-up. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2019; 139(10): 1361-1368. doi: 10.1007/s00402-019-03234-3
27. Tsuang FY, Tsai JC, Lai DM. Effect of lordosis on adjacent levels after lumbar interbody fusion, before and after removal of the spinal fixator: A finite element analysis. *BMC Musculoskelet Dis*. 2019; 20(1): 470. doi: 10.1186/s12891-019-2886-4
28. Zhou C, Cha T, Li G. An upper bound computational model for investigation of fusion effects on adjacent segment biomechanics of the lumbar spine. *Comput Methods Biomech Biomed Engin*. 2019; 22(14): 1126-1134. doi: 10.1080/10255842.2019.1639047
29. Jiang S, Li W. Biomechanical study of proximal adjacent segment degeneration after posterior lumbar interbody fusion and fixation: A finite element analysis. *J Orthop Surg Res*. 2019; 14(1): 135. doi: 10.1186/s13018-019-1150-9
30. Bieri KS, Goodwin K, Aghayev E, Riesner HJ, Greiner-Perth R. Dynamic posterior stabilization versus posterior lumbar intervertebral fusion: A matched cohort study based on the Spine Tango Registry. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg*. 2018; 79(3): 224-230. doi: 10.1055/s-0037-1615264

Сведения об авторах

Очкал Сергей Владимирович – аспирант кафедры травматологии, ортопедии и нейрохирургии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, e-mail: ostin.vl@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9969-8845>

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, e-mail: svladimir10@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-9008-6383>

Потапов Виталий Энгельсович – кандидат медицинских наук, заведующий нейрохирургическим отделением, ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела нейрохирургии, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», e-mail: pva454@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9167-637X>

Ларионов Сергей Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий научно-клиническим отделом нейрохирургии, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», e-mail: snlar@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9189-3323>

Information about the authors

Sergey V. Ochkal – Postgraduate, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, e-mail: ostin.vl@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9969-8845>

Vladimir A. Sorokovikov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Director, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology; Head of the Department of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, e-mail: svladimir10@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-9008-6383>

Vitaly E. Potapov – Cand. Sc. (Med.), Head of the Neurosurgical Department, Leading Research Officer at the Clinical Research Department of Neurosurgery, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, e-mail: pva454@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9167-637X>

Sergey N. Larionov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Clinical Research Department of Neurosurgery, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, e-mail: snlar@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9189-3323>

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ ДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ НА ПОЯСНИЧНОМ УРОВНЕ ПОЗВОНОЧНИКА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Малаханов В.А.¹,
Селиверстов П.В.²,
Медведникова Н.Ш.¹,
Куприянов А.В.³

¹ ОГБУЗ «Иркутская городская
клиническая больница № 1» (664046,
г. Иркутск, ул. Байкальская, 118, Россия)

² ФГБНУ «Иркутский научный центр
хирургии и травматологии» (664003,
г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1,
Россия)

³ ОГАУЗ «Иркутский областной
клинический консультативно-
диагностический центр» (664047,
г. Иркутск, ул. Байкальская, 109, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
**Малаханов Владлен
Александрович,**
e-mail: malakhanow@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Обследование позвоночника лучевыми методами остаётся наиболее часто проводимым исследованием в амбулаторной практике практически любого рентгенолога. В большинстве случаев изменения позвоночника носят дегенеративно-дистрофический характер. Данные изменения позвоночника являются ведущей причиной потери активности среди лиц взрослого и пожилого возраста, охватывают большой спектр возрастных структурных изменений. Большое значение имеет понимание возможностей и ограничений методов лучевой диагностики. Описание морфологических изменений, наблюдаемых при дегенеративно-дистрофических изменениях, требует использования единообразной терминологии и классификаций среди клиницистов и рентгенологов.

Цель работы. Представить современные концепции в оценке дегенеративных изменений позвоночника с помощью лучевых методов исследования. Приводится описание стандартизированной международной номенклатуры патологии межпозвонкового диска и актуальные классификации стеноза позвоночного канала.

Материал и методы. Для поиска литературных данных использовались электронные базы MEDLINE (PubMed), eLibrary, EMBASE и Cochrane Library с выборкой источников, опубликованных с 2000 по 2021 г. Анализу были подвергнуты работы, посвящённые диагностике дегенеративных изменений на поясничном уровне и дегенеративному стенозу.

Выводы. Ключом к продуктивному общению между врачами является единообразие или стандартизация используемых терминологии и определений. Важно чтобы протокол описания, его термины, смысловые выражения в дальнейшем его пути были единообразны и понятны специалистам, которые занимаются диагностикой и лечением позвоночника. Магнитно-резонансная томография является ценным методом в диагностике дегенеративных изменений позвоночного столба, однако имеет свои ограничения.

Ключевые слова: дегенеративные изменения позвоночника, стеноз позвоночного канала, поясничный отдел, грыжа межпозвонкового диска, МРТ

Статья поступила: 23.05.2022

Статья принята: 15.12.2022

Статья опубликована: 29.12.2022

Для цитирования: Малаханов В.А., Селиверстов П.В., Медведникова Н.Ш., Куприянов А.В. Современное состояние лучевой диагностики дегенеративных изменений на поясничном уровне позвоночника (обзор литературы). *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(6): 146-160. doi: 10.29413/ABS.2022-7.6.15

THE CURRENT STATE OF RADIODIAGNOSTICS OF DEGENERATIVE CHANGES IN THE LUMBAR SPINE (LITERATURE REVIEW)

Malakhanov V.A.¹,
Seliverstov P.V.²,
Medvednikova N.S.¹,
Kupriyanov A.V.³

¹ Irkutsk City Clinical Hospital No. 1
(Baikalskaya str. 118, Irkutsk 664046,
Russian Federation)

² Irkutsk Scientific Centre of Surgery
and Traumatology
(Bortsov Revolyutsii str. 1, Irkutsk 664003,
Russian Federation)

³ Irkutsk Regional Clinical Consulting
and Diagnostic Center
(Baikalskaya str. 109, Irkutsk 664047,
Russian Federation)

Corresponding author:
Vladlen A. Malakhanov,
e-mail: malakhanow@gmail.com

ABSTRACT

Examination of the spine using radiological methods remains the most frequently conducted study in the outpatient practice of almost any radiologist. In most cases, changes in the spine are degenerative and dystrophic in nature. These changes in the spine are the leading cause of loss of activity among adults and the elderly, and cover a wide range of age-related structural changes. It is of great importance to understand the possibilities and limitations of radiological methods of diagnostics. The description of morphological changes observed in degenerative and dystrophic changes requires the use of unified terminology and classifications among clinicians and radiologists.

The aim. To present modern concepts in the assessment of degenerative changes of the spine using radiological methods. A description of the standardized international nomenclature of intervertebral disc pathology and current classifications of spinal canal stenosis are presented.

Material and methods. For literature search, we used electronic databases MEDLINE (PubMed), eLibrary, EMBASE and Cochrane Library with a selection of sources published from 2000 to 2021. We analyzed the works devoted to the diagnosis of degenerative changes in lumbar spine and to degenerative stenosis.

Conclusion. The key to productive communication between physicians is the uniformity or standardization of terminology and definitions used. It is important that the protocol of description, its terms, semantic expressions be uniform and understandable to specialists who are involved in the diagnosis and treatment of the spine. Magnetic resonance imaging is a valuable method in the diagnosis of degenerative changes of the spinal column, but it has its limitations.

Key words: spine degenerative changes, spinal canal stenosis, lumbar spine, herniation of intervertebral disc, MRI

Received: 23.05.2022
Accepted: 15.12.2022
Published: 29.12.2022

For citation: Malakhanov V.A., Seliverstov P.V., Medvednikova N.S., Kupriyanov A.V. The current state of radiodiagnostics of degenerative changes in the lumbar spine (literature review). *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(6): 146-160. doi: 10.29413/ABS.2022-7.6.15

ВВЕДЕНИЕ

Заболевания позвоночника относятся к социально значимым. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), 80–83 % взрослого населения Земли в настоящее время страдают от периодической или постоянной боли в спине. При этом треть пациентов страдают от хронической боли, которая сохраняется более 12 недель и служит причиной длительной нетрудоспособности у 4 % населения. Более 2 % населения нуждаются в хирургических вмешательствах по поводу дегенеративно-дистрофических изменений (данные ВОЗ 2014 г.). Причиной боли, как правило, являются дегенерация или повреждение ряда компонентов позвоночно-двигательного сегмента наряду с мышечно-тоническими нарушениями или повреждениями других мягких тканей.

Сейчас уже сложно переоценить роль современных высокотехнологичных методов обследования, таких как компьютерная томография и особенно магнитно-резонансная томография (МРТ), в диагностике изменений позвоночника [1, 2]. МРТ позволяет оценить степень и характер дегенеративных изменений межпозвонковых дисков (МПД), проследить субарахноидальные пространства, структурные изменения спинного мозга, корешков, а также выявить стеноз позвоночного канала с чувствительностью от 81 до 97 % [3, 4]. Несмотря на это, МРТ зачастую выявляет изменения как у симптомных, так и у бессимптомных пациентов, причём у последних могут присутствовать выраженные изменения с наличием тяжёлого стеноза позвоночного канала [5]. Сложностью также является мно-

гообразии используемой терминологии и классификаций в определении характера и степени дегенеративных изменений. К примеру, в обзоре литературы А. Kettler и соавт. (2006) приводятся 42 системы для оценки МПД и фасеточных суставов [6]. Всё это легко приводит к путанице и недопониманию между специалистами. Большое значение имеет понимание возможностей и ограничений методов исследования, особенно при планировании хирургического лечения. В этой связи тем более важной является адекватная и стандартизованная интерпретация результатов визуализации для оценки анатомических взаимоотношений в зоне интереса и определения стадии патологического процесса [4, 5].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для поиска литературных данных использовались электронные базы MEDLINE (PubMed), EMBASE, eLibrary и Cochrane Library с выборкой источников, опубликованных с 2000 по 2021 г. Анализ были подвергнуты работы, посвящённые диагностике дегенеративных изменений на поясничном уровне и дегенеративному стенозу. Поиск литературных данных осуществлён двумя авторами, и полученные данные независимо рассмотрены одним автором. При возникновении разногласий относительно включения исследований в систематический обзор решение принималось коллегиально. Исследование выполнено в соответствии с международными рекомендациями по написанию систематических обзоров и метаа-

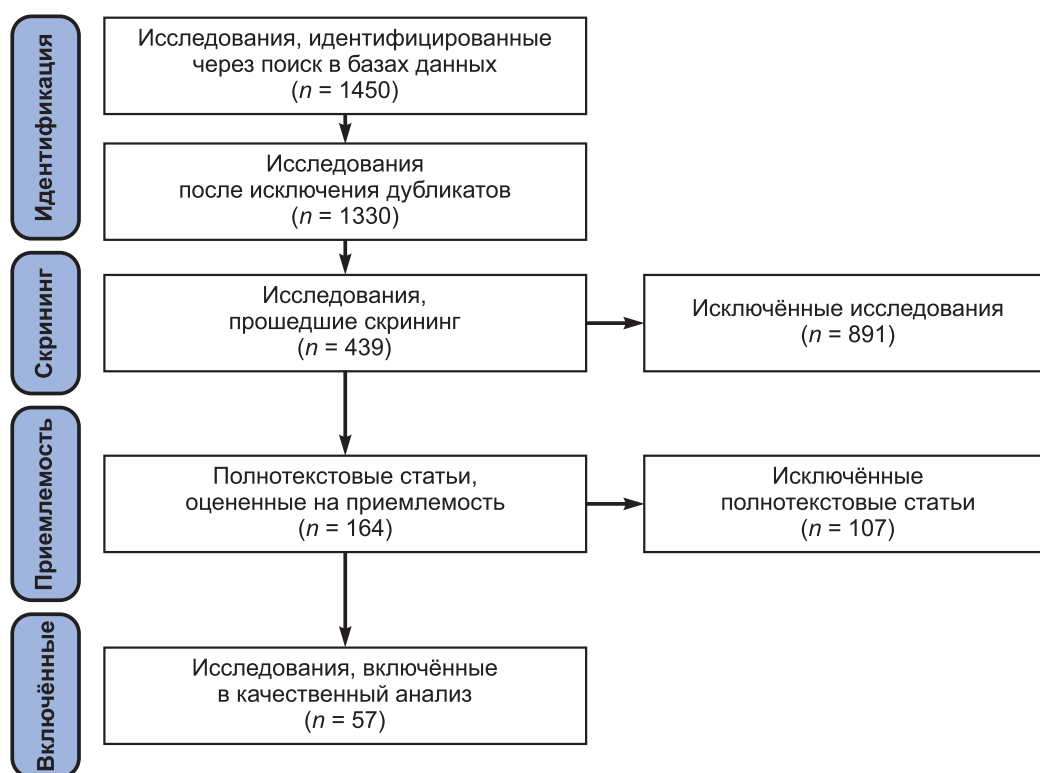


РИС. 1.
Стратегия поиска и отбора литературных данных для включения в обзор литературы

FIG. 1.
Strategy for searching and selecting literature data for inclusion in the literature review

нализом PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). На первом этапе проводился поиск литературных источников с использованием ключевых слов «degenerative changes spine», «lumbar spinal stenosis», «lumbar disc», «MR imaging» для англоязычных источников и «дегенеративные изменения позвоночника», «стеноз поясничного отдела», «грыжа межпозвоночного диска», «МРТ» – для системы eLibrary, а также ручной отбор статей по названиям на соответствие критериям исследования. На втором этапе просматривали резюме статей и исключали публикации, не соответствующие критериям исследования. На третьем этапе просматривали полные тексты отобранных статей на соответствие критериям включения и списки литературы на наличие релевантных исследований (рис. 1).

Критерии включения

С целью анализа современных литературных данных, посвящённых эпидемиологии, диагностике дегенеративных изменений на поясничном уровне, определены следующие критерии соответствия литературных источников:

1. Включённые исследования: ретроспективные и проспективные когортные исследования; исследования «случай-контроль»; обзоры литературы и систематические обзоры, изучающие методы диагностики пациентов с дегенеративно-дистрофическими изменениями.
2. Участники исследования: взрослые пациенты с хроническими болями на поясничном отделе позвоночника, симптомами стеноза позвоночного канала (хромота, боли в пояснице или ногах).
3. Рассматриваемые методы лучевой диагностики: магнитно-резонансная томография, рентгеновская компьютерная томография.

В основе дегенеративно-дистрофического поражения позвоночника лежит нарушение трофики МПД, его дегидратация с первичным поражением студенистого ядра, что связывают с дистрофическими изменениями подлежащих замыкательных пластинок тел позвонков. Сегодня до конца не ясно, что первично: изменения концевой пластины приводят к дегенерации диска или наоборот [7]. Дегидратация диска отражает прямое снижение концентрации протеогликанов [8]. При выраженной дегидратации стирается граница между ядром и волокнами фиброзного кольца диска, возникают дефекты, отрывы от точек прикрепления к телам позвонков, появление газа, кальциноза диска, приводя к постепенному снижению его высоты и смещению в каком-либо направлении [9]. В подлежащих смежных отделах тел позвонков возникают трещины гиалиновых пластинок с появлением узлов Шморля, развивается склероз. При смещении МПД как реакция, с целью увеличения подпорной площади для изменённого диска, происходит образование краевых остеофитов (крючковатых шпор) [10].

Дегенерация МПД приводит к начальной нестабильности и гипермобильности фасеточных суставов с постепенным вовлечением соседних отделов позвоночно-двигательного сегмента [11]. К предрасполагающим к развитию дегенеративных изменений факторам

относят ограниченную подвижность сегмента (наложение ригидных систем стабилизации, нарушение ориентации суставных щелей дугоотростчатых суставов (тропизм), наличие переходных позвонков), сколиоз, болезнь Шейерманна – Мау, пожилой возраст и большие механические нагрузки [4, 7]. Нарушенная биомеханика в дальнейшем приводит к большей нагрузке на задний опорный комплекс с гипертрофией фасеточных суставов и жёлтых связок, иногда с возникновением синовиальных кист или кист связок. Передние синовиальные кисты встречаются реже, чем задние. Спондилоартроз и гипертрофию жёлтой связки относят к главным причинам дегенеративного стеноза позвоночного канала. Некоторые авторы [12, 13] сообщают, что именно жёлтая связка, а не диск вызывает сужение канала, и её вклад может составлять до 50–85 % стеноза. Распространённость поясничного стеноза составляет 9 % среди населения в целом и до 47 % среди лиц старше 60 лет [14]. Чаще поясничный стеноз встречается у женщин [2]. Помимо приведённых дегенеративных изменений, стенозу способствуют врождённые (короткие дужки позвонков – основной причиной является ахондроплазия) и приобретённые (эпидуральный липоматоз) конституциональные изменения [4]. У таких пациентов достаточно лёгкой дегенерации, чтобы вызвать клинические симптомы.

Общепринятое определение стеноза позвоночного канала на сегодняшний день отсутствует [13, 15]. Согласно дефиниции Североамериканского спинального общества (NASS, North American Spinal Society), дегенеративный стеноз – это состояние, при котором уменьшается пространство, доступное для нервных и сосудистых элементов, вторичное по отношению к дегенеративным изменениям в позвоночном канале [4]. При наличии симптомов он проявляется характерной симптоматикой – каудогенной перемежающейся хромотой, определяется как диффузная боль в ягодицах и ногах, парестезия и спазмы в одной или обеих нижних конечностях, провоцируется длительным стоянием или поясничным разгибанием и разрешается сидением, лежанием или сгибанием туловища [2].

Клинические симптомы стеноза вызваны сосудистыми и неврологическими осложнениями. Неврологические осложнения связаны с непосредственной компрессией нервных корешков, конуса спинного мозга, а также с острым химическим раздражением нервного корешка из-за развития воспалительной реакции вокруг грыжи диска [5]. Длительные воспалительные изменения, вторичные по отношению к хроническим грыжам, являются причиной эпидурального фиброза [16]. В норме нервные корешки свободно перемещаются в отверстиях во время движений. Эпидуральное рубцевание ограничивает прохождение нервных корешков через отверстия и может вызвать фиксацию нервных корешков. Этот процесс практически невозможно идентифицировать при визуальной оценке. Сосудистые осложнения прежде всего связаны с развитием венозного застоя [4, 11]. Редко может возникать компрессия непосредственно артерий, питающих спинной мозг (низкое отхождение артерии Адамкевича на уровне L1–L2 и дополнительная радикуломедуллярная артерия Демпрожа – Готтерона на уровне L4–L5).

Прежде чем приступить к оценке дегенеративных изменений, в первую очередь, важна точная и надёжная нумерация тел позвонков. Сообщается, примерно в 26 % случаев нейрохирурги сталкиваются с неправильной нумерацией позвонков, что нередко приводит к оперативному вмешательству на неправильном уровне [17]. Нормальные варианты (24 пресакральных, 5 поясничных позвонков) встречаются примерно у 89 % населения [18]. Переходные груднопоясничные и пояснично-крестцовые позвонки являются относительно распространённым вариантом: примерно 8 % людей имеют 25 позвонков (6 поясничных) и примерно 3 % имеют 23 позвонка (4 поясничных), при этом люмбализация позвонка S1 чаще наблюдается у женщин, а сакрализация – у мужчин. Самым точным методом нумерации позвонков является использование локализатора на всём позвоночнике, от позвонка C2. Ещё один достаточно точный метод, описываемый в литературе, – это нахождение корешка L5 в месте выхода из межпозвонкового отверстия. Процент правильного совпадения нумерации с эталонным стандартом составляет 98,1 % [18]. Менее достоверным методом, с вероятностью определения 83,3 %, является выявление подвздошно-поясничной связки. Другие ориентиры, включающие определение уровня конуса, правой почечной артерии, верхней брыжеечной артерии, бифуркации аорты и высоты гребня подвздошной кости, признаны менее точными.

ОЦЕНКА ИЗМЕНЕНИЙ МЕЖПОЗВОНКОВЫХ ДИСКОВ

Одним из наиболее важных показателей состояния позвоночного столба является состояние межпозвонковых дисков. Для оценки дегенерации диска наиболее широко известна классификация C.W. Pfirrmann и соавт. [19]

(рис. 2). Она основана на МРТ T2-взвешенных сагиттальных изображениях. Согласно данной классификации, существует пять стадий, учитывающих интенсивность сигнала диска, его структуру, различие ядро/фиброзное кольцо и высоту диска. В некоторых исследованиях указывается, что яркость ядра на T2-взвешенном изображении (T2-BI) прямо коррелирует с концентрацией протеогликанов, но не с содержанием воды или коллагена [20]. Главным недостатком этой системы является недискриминативность и двусмысленность в сильно обезвоженных дисках (III–IV степени по Pfirrmann) у пожилых пациентов [20]. Чтобы лучше оценивать эти изменённые дегенеративные диски у пожилых пациентов, J.F. Griffith и соавт. модифицировали систему оценки Pfirrmann, добавив ещё три степени, которые учитывают количественное измерение уменьшения высоты диска [20, 21].

Грыжи без дегенерации диска наблюдаются редко и обычно возникают вторично по отношению к острому травматическому событию. Рентгенологических разделений между острыми, подострыми и хроническими грыжами диска не существует. С неврологической точки зрения, по продолжительности боли и симптомов принято рассматривать острые (менее 4 недель), подострые (4–12 недель) и хронические (более 12 недель) грыжи диска [10].

В 2001 г. была разработана номенклатура патологии МПД на поясничном уровне, которая была обновлена в 2014 г. целевой группой под руководством D.F. Fardon [9, 22]. Номенклатура была одобрена и принята Американским обществом спинальной радиологии (ASSR, American Society of Spine Radiology), Американским обществом нейрорадиологов (ASNR, American Society of Neuroradiology), NASS, а также в 2021 г. принята ассоциациями нейрохирургов, хирургов-вертебрологов и травматологов-ортопедов России [23].



РИС. 2.

Сагиттальное T2-взвешенное изображение поясничного отдела позвоночника и пояснение по шкале Pfirrmann для оценки дегенерации диска

Степень	Структура межпозвонкового диска	Интенсивность сигнала	Чёткость разделения фиброзного кольца и пульпозного ядра	Высота межпозвонкового диска
I	гомогенная	гиперинтенсивный (белый)	чёткая граница	нормальная
II	негомогенная	гиперинтенсивный (белый)	чёткая граница	нормальная
III	негомогенная	промежуточный (серый)	нечёткая граница	нормальная или слегка уменьшенная
IV	негомогенная	промежуточный (серый)	граница отсутствует	нормальная или умеренно уменьшенная
V	негомогенная	гипоинтенсивный (чёрный)	граница отсутствует	резко снижена

FIG. 2.

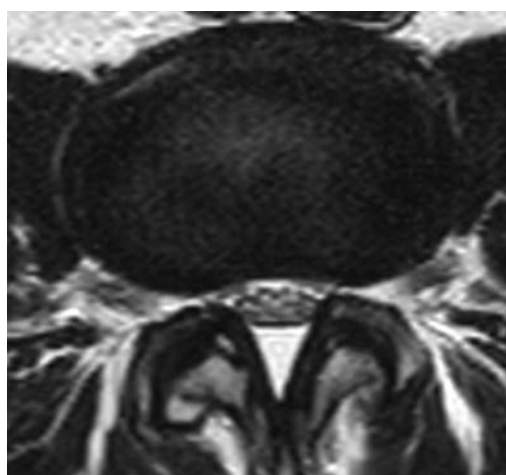
Sagittal T2 weighted image of the lumbar spine and explanation according to the Pfirrmann Scale for the assessment of disc degeneration

Согласно принятой номенклатуре, главным образом, выделено различие между грыжей и выбуханием (bulging) межпозвонкового диска. Выбухание может быть как нормальным вариантом (обычно – уровень L5–S1), так и результатом прогрессирующей дегенерации диска. Оно характеризуется широким диффузным расширением по окружности диска за пределы краёв замыкательных пластин тел позвонков ≤ 3 мм, может быть симметричным или асимметричным [9]. Асимметричное выбухание диска связывают с нарушением статики/взаимоотношения позвонков, например, со сколиозом.

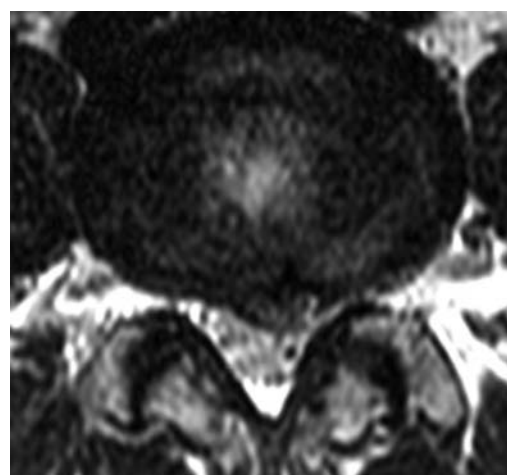
К грыжам относят протрузию, экструзию и узел Шморля. В первой рекомендации D. Fardon и соавт. (2001) выделяли локальную (до 25 % окружности) и широкую (от 25 до 50 % окружности) грыжи. Согласно обновлённой рекомендации от 2014 г., к грыжам относят только локализованные смещения материала диска объёмом до 25 % окружности; большее значение уже рассматривается как выбухание (рис. 3). Большинство грыж МПД расположены на уровнях L4–L5 и L5–S1.

В протрузии ширина основания больше ширины тела смещённой ткани диска. В экструзии ширина основания как минимум в одной плоскости меньше размера выпячивания за пределы лимба позвонков. Важно оценивать смещение диска в аксиальной и сагиттальной плоскостях, поскольку в одной плоскости оно может выглядеть как протрузия, а в другой – как экструзия диска. В такой ситуации, при наличии узкого основания у грыжи хотя бы в одной плоскости, её рекомендовано описывать как экструзию [9]. Экструзия диска может осложняться миграцией и секвестрацией. Миграция рассматривается, если она была вытеснена из места экструзии, независимо от того, секвестрирована она или нет [13, 24]. Секвестрация возникает при потере связи смещённой части ткани диска с материнским ложем. Узел Шморля – это смещение диска в вертикальном направлении через дефект в замыкательной пластине тела позвонка. На одном уровне могут встречаться различные варианты грыж, зачастую уже на фоне выбухания диска.

Определение «грыжа пульпозного ядра» является не совсем верным, поскольку в большинстве случаев в ве-



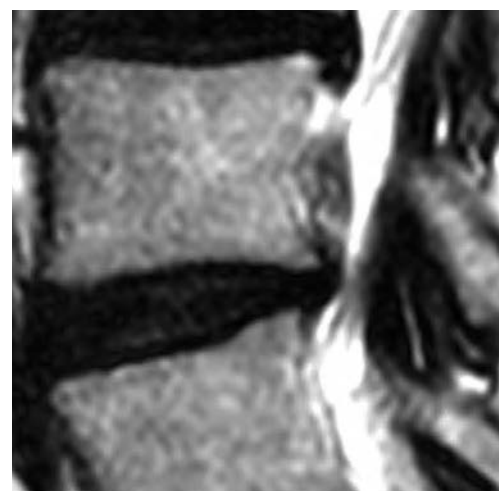
а



б



в



г

РИС. 3.

Смещения дисков: **а** – выбухание; **б** – протрузия; **в** – экструзия; **г** – секвестрация с краниальным смещением

FIG. 3.

Intervertebral disc displacements: **а** – bulging; **б** – protrusion; **в** – extrusion; **г** – sequestration with cranial displacement

щество грыжи, помимо пульпозного ядра, могут входить структуры фиброзного кольца, хрящ, фрагментированная апофизарная кость [9]. «Пролапс» обозначен синонимом «протрузия». Зона высокой интенсивности (HIZ, high-intensity zone) при её наличии на T2-ВИ в толще наружных отделов фиброзного кольца, как правило, в заднем отделе диска, может контрастироваться и трактуется как «трещина» [9, 10] (рис. 4). «Разрыв фиброзного кольца» – не совсем верное определение, поскольку подразумевает травматическую этиологию, которую не всегда можно установить. По локализации различают поперечные, радиальные и концентрические трещины, чаще встречаются задние. Передние трещины часто остаются недооценёнными, поскольку они также могут быть причиной боли.

По аксиальной плоскости выделяют 4 зоны смещения вещества диска: центральные (расположенные по средней линии); субартикулярные (расположенные в области латерального кармана); фораминальные; экстрафораминальные. При латерализации в центральной зоне рекомендовано вместо парацентральной использовать право- или левосторонние центральные определения. По высоте выделяют 4 уровня смещения дисков, которые оцениваются на сагиттальных томограммах: дискальные, инфрапедикулярные, супрапедикулярные и педикулярные [9, 16]. Желательно отмечать существование грыж в одной зоне с другими очаговыми или диффузными смещениями диска, особенно в тех случаях, когда последние приводят к дополнительному стенозу фораминального или позвоночного канала [24].

Рассматривая классификации грыж межпозвоночных дисков, можно отметить, что в последнее время появились работы, использующие систему оценки Мичиганского государственного университета (MSU, Michigan State University) [25]. Преимуществом её является простота в оценке степени грыжевого смещения и локализации. Следует отметить, что эта система классификации не учитывает выбухания и смещения дисков в са-

гиттальной плоскости, в отличие от номенклатуры поясничных дисков 2.0.

Грыжа межпозвоночного диска в зависимости целостности фиброзного кольца и задней продольной связки может быть ограниченной или не ограниченной; чаще встречаются первые. Транслигаментозные грыжи возникают редко, нарушая целостность продольной связки, могут проникать под паутинную оболочку. Нередко возникает ситуация, когда остеофиты и смещённые фрагменты межпозвоночного диска, особенно кальцинированные, отличить не представляется возможным. В таких случаях рекомендовано использование термина «дискоостеофитический комплекс» [3]. Секвестрированные фрагменты внутри латерального отверстия и нервного отверстия могут вызывать эрозию кортикальной кости и расширение этих пространств и, таким образом, должны учитываться при дифференциальной диагностике с новообразованиями [16].

Нередкой и хорошо известной находкой у пациентов при контрольном обследовании является спонтанная регрессия грыжи диска, без хирургического вмешательства [13]. Регрессия может означать уменьшение размера или даже полное исчезновение грыжи МПД. Точный механизм, лежащий в основе спонтанной регрессии диска, остаётся в значительной степени неизвестным, хотя было выдвинуто несколько гипотез: втягивание материала диска в межпозвоночное пространство; дегидратация или усадка диска; резорбция вследствие воспалительной реакции (фагоцитоз макрофагами). Факторами, которые связаны с высокой вероятностью спонтанной регрессии, являются: секвестрация, высокая интенсивность сигнала на T2-ВИ и грыжи с усилением периферического контраста на T1-ВИ. Высокая интенсивность контрастного усиления также коррелирует с инвазией грануляционной ткани; это указывает на продолжающийся процесс абсорбции и может быть использовано для прогнозирования спонтанной реабсорбции грыжи межпозвоночного диска [13].



РИС. 4.
Радиальная трещина фиброзного кольца



FIG. 4.
Radial annular fissure

СУБХОНДРАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ КОСТНОГО МОЗГА ТЕЛ ПОЗВОНКОВ

Замыкательные пластинки тел позвонков играют решающую роль в поддержании механической нагрузки и питании дисков. Изменения концевых пластинок с помощью МРТ были впервые описаны в 1980-х гг. и классифицированы по М.Т. Modic и соавт. от I до III типов [26, 27]. Данная классификация отражает развитие и усугубление дегенеративных изменений, коррелируя с дегенеративными изменениями МПД [25]. Чаще встречаются I и II типы. Изменения I типа представляют собой отёк и воспаление костного мозга, при МРТ проявляются гипоинтенсивностью на T1-ВИ и гиперинтенсивностью на T2-ВИ. В основе патологоанатомических изменений лежат субхондральные переломы с развитием васкуляризованной фиброзной ткани, замещающие нормальный кроветворный костный мозг, которые сопровождаются значительным изменением перфузии концевых пластин [7]. Изменения I типа могут быть хроническими или острыми и сильно связаны с неспецифической болью в пояснице [10]. Замечено, что изменения I типа постепенно переходят во II тип, однако в некоторых случаях могут разрешиться самостоятельно. Дифференциальная диагностика изменений в позвонках I типа, в первую очередь, проводится с инфекционным спондилитом, который даёт аналогичное изменение сигнала на МР-изображениях. В пользу инфекционного процесса характерно развитие дисцита, разрушение замыкательных пластинок позвонков, вовлечение в процесс эпидуральной клетчатки и паравертебральных мягких тканей с формированием флегмоны или абсцессов [28]. Без описанных дополнительных изменений дифференцировать изменения I типа от инфекционного процесса практически невозможно. Изменения II типа связаны с жировым замещением нормального кроветворного костного мозга и проявляются повышением сигнала на T1-ВИ, изоинтенсивным сигналом или слабым повышением сигнала на T2-ВИ. Изменения III типа представляют собой склероз субхондральной кости и проявляются гипоинтенсивными сигналами на всех импульсных последовательностях.

ОЦЕНКА ДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ДУГООТРОСТЧАТЫХ СУСТАВОВ И СВЯЗОЧНОГО АППАРАТА

Фасеточные суставы из-за высокого уровня подвижности, богатой иннервации являются частым источником болевого синдрома [29]. Рентгенологически оценку фасеточных суставов проводят по классификации D. Weishaupt и соавт. (1999) и A. Fujiwara и соавт. (2000) [30–33]. Учитывают сужение суставных поверхностей, наличие остеофитов, гипертрофию суставных отростков, наличие эрозий, субхондральных кист. Синовит на МРТ определяется повышенным сигналом на T2-ВИ в межсуставной щели с её расширением [24]. Толщина выпота фасеточной жидкости больше 1,5 мм может быть предиктором дегенеративного спондилолистеза. При наличии спондилолистеза

за следует указать его тип (истмический или дегенеративный) и степень (согласно классификации Meyerding).

ОЦЕНКА ДЕГЕНЕРАТИВНОГО СТЕНОЗА ПОЗВОНОЧНОГО КАНАЛА

Международным междисциплинарным комитетом [9] принята анатомическая классификация стеноза. Согласно ей, выделяют центральный, латеральный и фораминальный стенозы [5]. Центральная зона – это самое частое место компрессии корешка грыжами. Стеноз латерального кармана возникает из-за спондилоартроза, гипертрофии жёлтой связки, остеофитоза и смещения ткани диска. Фораминальный стеноз обычно является результатом уменьшения его вертикального размера вследствие снижения высоты диска в сочетании со смещением диска, остеофитозом, гипертрофией дугоотростчатых суставов и жёлтых связок [10]. Межпозвоночный стеноз часто наблюдается у пациентов со спондилолистезом вследствие дегенеративного подвывиха межпозвоночных суставов и нередко – вследствие стрессового перелома межсуставной части дужки позвонка. При определении стеноза важно отмечать, какая анатомическая структура (дисковая, связочная, костная) вызывает сужение [5].

В литературе приводится большое количество классификаций для центрального, латерального и фораминального стенозов [32, 34–38]. Так, при определении центрального стеноза разные авторы приводят измерения, основанные на количественных показателях, таких как поперечный (междужковый) и переднезадний размеры, площадь поперечного сечения костно-позвоночного канала и процентное сужение канала [4, 14, 34, 38–40]. К примеру, H. Verbiest на основании сагиттального размера делит центральный стеноз на относительный (от 10 до 12 мм) и абсолютный (меньше 10 мм) [38]. N. Schönström и соавт. на основании площади поперечного сечения менее 100 мм² или 75 мм² выделяют умеренный и тяжёлый стенозы соответственно [37]. При оценке латерального стеноза приводятся измерения высоты и глубины латерального кармана, а также его угла, основанные на количественных значениях [2, 4, 40]. Уменьшение значений меньше 2–3 мм или угла кармана < 30° считаются признаком стеноза латерального кармана [4, 5, 37]. Большинство классификаций фораминального стеноза приводят значения уменьшения поперечного размера меньше 3 мм [4]. Классификация фораминального стеноза, предложенная J. Kunogi и соавт., включает переднезадний, цефалокаудальный и циркулярный типы, без степени стеноза [41].

Приведённые и многие другие классификации, основанные на количественных измерениях, не получили признание [4, 42]. Главным их недостатком является плохая корреляция с клиническими симптомами стеноза. Согласно данным лучевых методов, около 20 % людей пожилого и старческого возраста имеют асимптоматическое сужение позвоночного канала [5]. В определённых исследованиях [1, 43] была обнаружена значительная вариабельность в количественных значениях морфометрии

с перекрытием этих значений у пациентов с наличием и без клинических проявлений. Некоторые авторы [39] связывают это с индивидуальными анатомическими особенностями (например, с соотношением размеров отверстий и нервных корешков). Помимо анатомических особенностей, уделяется внимание динамическому стенозу, т. е. увеличению переднезадних размеров и площади поперечного сечения позвоночного канала при сгибании и уменьшению при разгибании (примерно на 16 %) [12, 32, 37], а также в условиях аксиальной нагрузки [1, 4, 12, 44]. Та же динамика также влияет на фораминальные отверстия: сгибание вызывает увеличение площади поверхности на 12 %, а разгибание – уменьшение на 15 % [5].

В найденных систематических обзорах литературы [2, 15, 39, 40, 45, 46], опросе Delphi [14] авторы с большим дове-

рием отдают предпочтение качественным критериям стеноза [40]. К ним относят выпячивание диска, отсутствие периневральной клетчатки в форамене, гипертрофическую дегенерацию фасеточного сустава, отсутствие жидкости вокруг конского хвоста и гипертрофию жёлтой связки [14]. G. Andreisek и соавт., помимо вышеописанных критериев, к качественным критериям относят непосредственное сдавление корешка нерва в латеральном кармане и в фораминальном отверстии [39]. На основании приведённых критериев, широко цитируемых и пользующимися в клинических рекомендациях, приведены следующие классификации: для оценки центрального стеноза – 7-шальная система классификации C. Schizas и соавт. (2010) и 4-шальная система G.Y. Lee и соавт. (2011), построенные на T2-ВИ аксиальных изображениях; для фораминального стеноза – си-

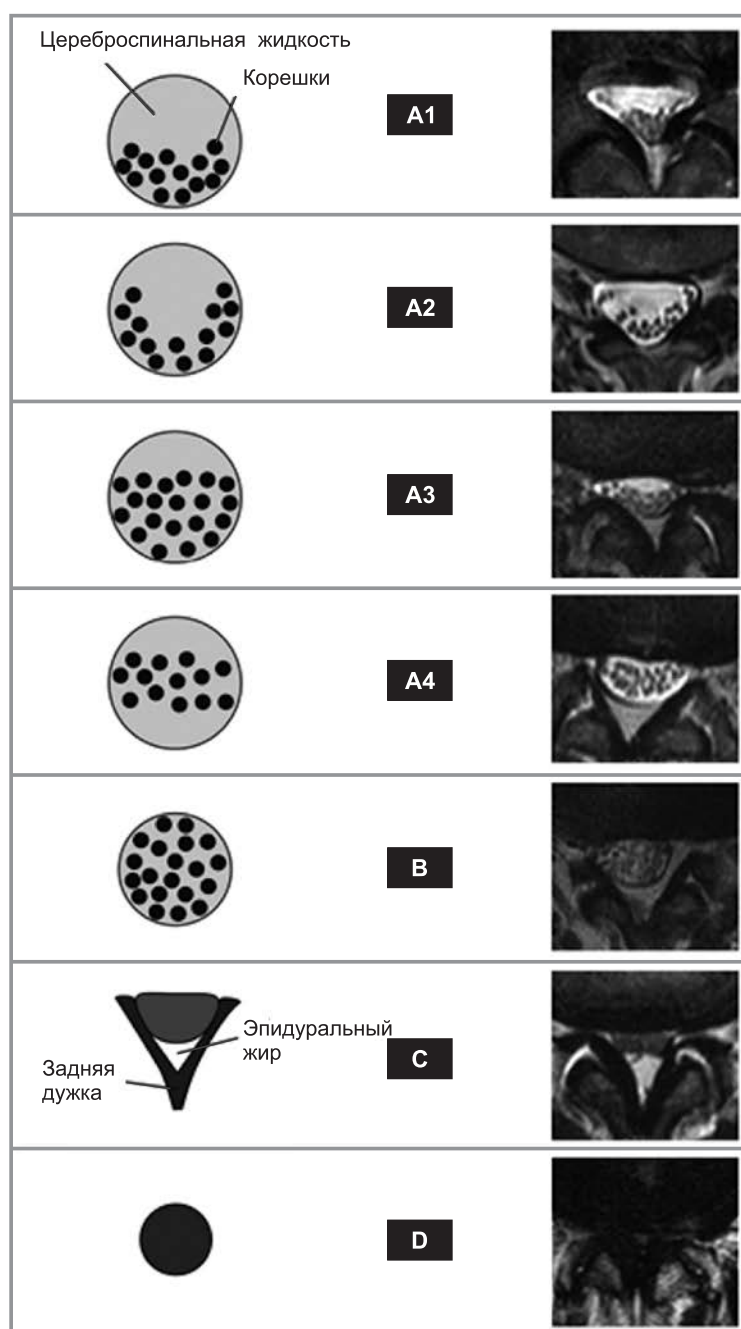


РИС. 5.

Классификация стеноза позвоночного канала по Schizas (адаптировано из [8]). Стеноз степени **A** – внутри дурального мешка отчётливо виден ликвор, но его распределение неоднородно: **A1** – корешки расположены дорсально и занимают менее половины площади дурального мешка; **A2** – корешки расположены дорсально, соприкасаясь с твёрдой мозговой оболочкой, но в форме подковы; **A3** – корешки расположены дорсально и занимают более половины площади дурального мешка; **A4** – корешки расположены в центре и занимают большую часть площади дурального мешка. Стеноз степени **B** – корешки занимают весь дуральный мешок, но их всё ещё можно индивидуализировать; некоторое количество ликвора всё ещё присутствует, придавая мешочку зернистый вид. Стеноз степени **C** – корешки не распознаются; дуральный мешок демонстрирует однородный серый сигнал без видимого сигнала ликвора; кзади присутствует эпидуральный жир. Стеноз степени **D** – в дополнение к отсутствию узнаваемых корешков эпидуральный жир создаёт отсутствие

FIG. 5.

Classification of spinal canal stenosis by Schizas (adapted from [8]). Grade **A** – cerebrospinal fluid is clearly visible inside the dural sac, but its distribution is heterogeneous: **A1** – rootlets lie dorsally and occupy less than half of the dural sac area; **A2** – rootlets lie dorsally, in contact with the dura mater, with a horseshoe configuration; **A3** – rootlets lie dorsally and occupy more than half of the dural sac area; **A4** – rootlets lie centrally and occupy the majority of the dural sac area. Grade **B** – rootlets occupy the entire dural sac, but they still can be individualized; some amount cerebrospinal fluid is still present, giving a grainy appearance to the sac. Grade **C** – no rootlets are recognized, no cerebrospinal fluid is visible, giving a homogeneous gray signal to the sac, while epidural fat remains posteriorly. Grade **D** – in addition to no rootlets being recognizable, the epidural fat posteriorly is obliterated

стема оценки по S. Lee и соавт. (2010), построенная на сагиттальных Т2-ВИ [8, 35, 39, 42]; для латерального стеноза – классификация C.W. Pfirrmann и соавт. (2004) [47] и её модификации [48], построенные на оценке аксиальных Т2-ВИ.

Преимуществом всех этих систем является быстрая визуальная оценка без необходимости использования измерительных инструментов. Системы Schizas и Lee очень похожи между собой – они оценивают степень соотношения пространства между спинномозговой жидкостью и корешками конского хвоста. Выявлена значительная положительная корреляция между оценкой Schizas и балльными оценками Освестри и нейрогенной хромоты [8, 42, 49]. Система оценки Schizas фокусируется на соотношении спинномозговой жидкости/корешков и сглаживании дорсального эпидурального жира (рис. 5).

Система оценок Lee фокусируется на облитерации вентрального пространства спинномозговой жидкости и агрегации конского хвоста. Нужно сказать, что классификация оценки стеноза по Schizas одобрена национальными клиническими рекомендациями [23].

Совсем недавно N. Miskin и соавт. (2021) приводили модифицированную четырёхбалльную систему, осно-

ванную на классификации Schizas [48]. Нулевая степень (норма): нервные корешки располагаются свободно, без скученности. Передний контур дурального мешка плоский или выпуклый. Лёгкий стеноз: небольшая скученность нервных корешков. Передний контур дурального мешка плоский или слегка вогнутый. Нервные корешки остаются различимыми от спинномозговой жидкости. Умеренный стеноз: имеется скученность нервных корешков, что приводит к однородному «пятнистому» внешнему виду спинномозговой жидкости с вкраплениями нервных корешков. Передний контур дурального мешка вогнутый. Тяжёлый стеноз: наблюдается полное стирание спинномозговой жидкости, в результате чего нервные корешки не различимы по отдельности. Передний контур дурального мешка вогнут или не различим.

Для фораминального стеноза наиболее часто приводятся качественные классификации S. Lee и соавт. [36] и S. Wildermut и соавт. [33], которые похожи тем, что основаны на степени облитерации периневральной клетчатки, но первая классификация учитывает наличие компрессии нервного корешка вне зависимости от потери периневральной клетчатки, в связи с чем на сегодняш-

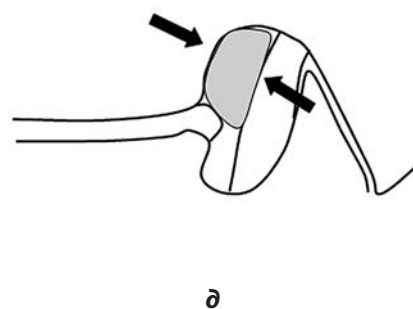
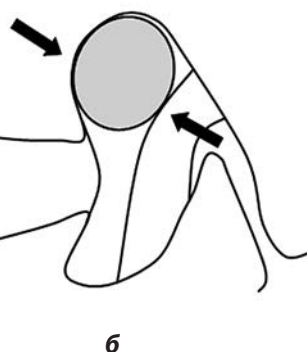
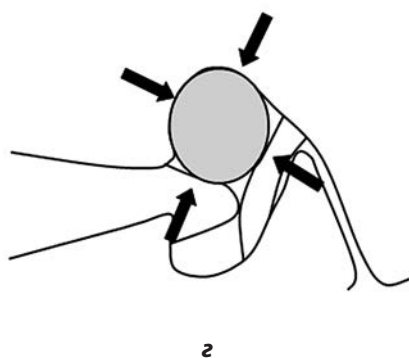
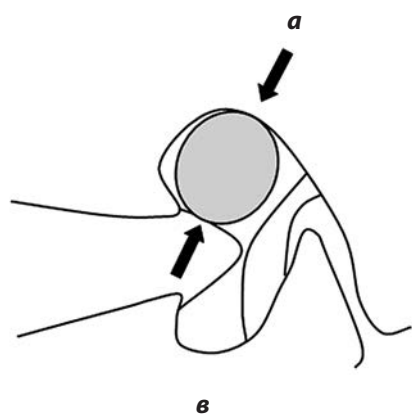
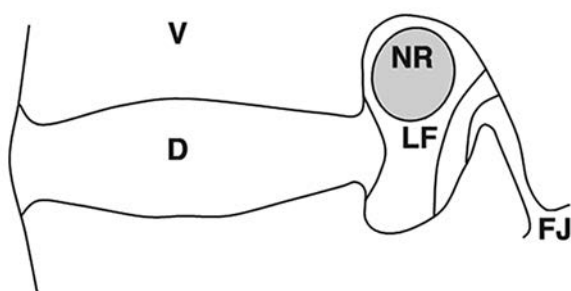


РИС. 6.

Классификация фораминального стеноза по Lee: **а** – 0-я степень (нет стеноза); **б, в** – 1-я степень (лёгкий стеноз), проявляется облитерацией периневрального жира, окружающего нервный корешок, в двух противоположных направлениях (вертикальном или поперечном), без компрессии корешка; **г** – 2-я степень (умеренный стеноз), проявляется облитерацией периневрального жира, окружающего нервный корешок в четырёх направлениях, без компрессии корешка; **д** – 3-я степень (тяжёлый стеноз), проявляется коллапсом нервного корешка

FIG. 6.

Classification of foraminal stenosis according to Lee: **a** – grade 0 (no stenosis); **б, в** – grade 1 (mild stenosis), obliteration of rootlet-surrounding perineural fat in two opposite directions (vertical or transverse), without compression of the rootlet; **г** – grade 2 (moderate stenosis), obliteration of rootlet-surrounding perineural fat in four directions, without compression of the rootlet; **д** – grade 3 (severe stenosis), collapse of the rootlet

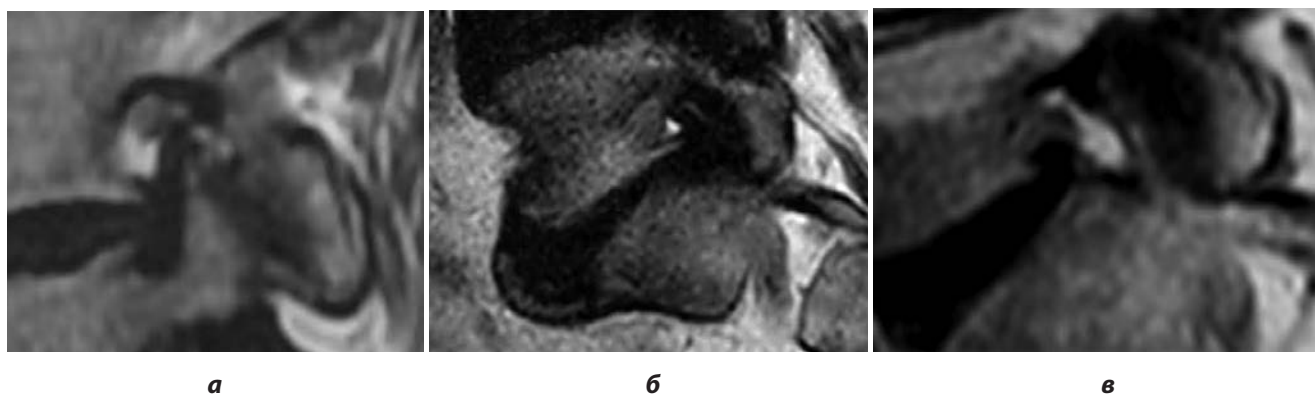


РИС. 7.

Примеры фораминальных стенозов по Lee: **а** – 1-я степень; **б** – 2-я степень; **в** – 3-я степень

Fig. 7.

Examples of Lee foramina stenoses: **а** – grade 1 stenosis; **б** – grade 2 stenosis; **в** – grade 3 stenosis

ний день является наиболее востребованной [13, 50]. Она также одобрена национальными клиническими рекомендациями [23] (рис. 6, 7).

Главными качественными критериями оценки стеноза латерального кармана считаются прилегание, отклонение и непосредственная компрессия корешка что позволяет выделить лёгкий, умеренный и тяжёлый стенозы соответственно [47, 48].

Также в литературе описываются дополнительные признаки стеноза – удлинение, утолщение и извилистость нервных корешков в субарахноидальном пространстве выше уровня стеноза, наблюдаемые в 85 % случаев, и указывающие на хронический воспалительный процесс, повторяющуюся тракцию и/или венозный застой [4]. Представляется вероятным, что при сгибании/разгибании позвоночника происходит вытягивание корешков через место сужения, и затем они не могут вернуться в исходное положение [4]. В сообщениях Р. Cowley и М. Narimoto и соавт. [4, 51] говорится о важном прогностическом критерии тяжёлого стеноза, описанном Т. Barz и соавт. – «признаке оседания нервного корешка», который считается положительным, если корешки конского хвоста не оседают по задней стенке дурального мешка, выше и ниже уровня стеноза, могут контрастироваться ввиду воспаления и венозного застоя [52].

Для повышения диагностической специфичности многие авторы подчёркивают важность корреляции отклонений на МРТ с клиническими симптомами, настоятельно рекомендуют использовать опросники для определения предполагаемого типа, уровня и стороны боли, при использовании которых обеспечивается значительно более высокий уровень диагностической достоверности МРТ, чем без их использования [5, 11, 53].

Помимо приведённых дегенеративных изменений, нередко причиной дорасалгии у пожилых пациентов является сближение остистых отростков позвонков с развитием в их смежных отделах артроза (болезнь Бааструпа, или «целующий позвоночник»). Для неё характерны боли в пояснице, которые усиливаются при разгибании, надавливании в области межостистого пространства. Факторами риска развития болезни Бааструпа являются

чрезмерный поясничный лордоз, большие остистые отростки или небольшое межостистое пространство из-за снижения высоты диска, а также снижение высоты тела. При наличии переходного нижнего поясничного позвонка (типы IIa и IIb по Castellvi) происходит развитие артроза между изменёнными поперечными отростками, что также может быть причиной боли в спине.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ключом к продуктивному общению между врачами является единообразие или стандартизация используемой терминологии и определений. Важно, чтобы протокол описания, его термины, смысловые выражения в дальнейшем его пути были единообразны и понятны специалистам, которые занимаются диагностикой и лечением позвоночника. Магнитно-резонансная томография является ценным методом в диагностике дегенеративных изменений позвоночного столба, однако имеет свои ограничения. Возможность визуализации дегенеративно-дистрофических изменений позвоночника позволяет считать её одним из ведущих методов диагностики причин патологических изменений. Метод позволяет оценить признаки стенозирующих процессов позвоночного канала.

Конфликт интересов

Авторы сообщают об отсутствии конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бажин А.В., Егорова Е.А., Лежнев Д.А., Васильев А.Ю., Трутень В.П., Смысленова М.В. Магнитно-резонансная томография с аксиальной нагрузкой в диагностике нарушений статики поясничного отдела позвоночника. *Гений ортопедии*. 2020; 26(3): 376-381. doi: 10.18019/1028-4427-2020-26-3-376-381
2. Zileli M, Crostelli M, Grimaldi M, Mazza O, Anania C, Fornari M, et al. Natural Course and Diagnosis of Lumbar Spinal Ste-

nosis: WFNS Spine Committee Recommendations. *World Neurosurg* X. 2020; 7: 100073. doi: 10.1016/j.wnsx.2020.100073

3. Цориев А.Э., Налесник М.В. Оценка и интерпретация лучевого исследования позвоночника. Екатеринбург: УГМА, 2008.

4. Cowley P. Neuroimaging of spinal canal stenosis. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2016; 24(3): 523-539. doi: 10.1016/j.mric.2016.04.009

5. Genevay S, Atlas SJ. Lumbar spinal stenosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2010; 24(2): 253-265. doi: 10.1016/j.berh.2009.11.001

6. Kettler A, Wilke HJ. Review of existing grading systems for cervical or lumbar disc and facet joint degeneration. *Eur Spine J*. 2006; 15(6): 705-718. doi: 10.1007/s00586-005-0954-y

7. Farshad-Amacker NA, Farshad M, Winkler A, Andreisek G. MR imaging of degenerative disc disease. *Eur J Radiol*. 2015; 84(9): 1768-1776. doi: 10.1016/j.ejrad.2015.04.002

8. Schizas C, Theumann N, Burn A, Tansey R, Wardlaw D, Smith FW, et al. Qualitative grading of severity of lumbar spinal stenosis based on the morphology of the dural sac on magnetic resonance images. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2010; 35(21): 1919-1924. doi: 10.1097/BRS.0b013e3181d359bd

9. Fardon DF, Milette PC. Combined task forces of the North American Spine Society, American Society of Spine Radiology, and American Society of Neuroradiology. Nomenclature and classification of lumbar disc pathology. Recommendations of the Combined task Forces of the North American Spine Society, American Society of Spine Radiology, and American Society of Neuroradiology. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2001; 26(5): E93-E113. doi: 10.1097/00007632-200103010-00006

10. Kushchayev SV, Glushko T, Jarraya M, Schuleri KH, Preul MC, Brooks ML, et al. ABCs of the degenerative spine. *Insights Imaging*. 2018; 9(2): 253-274. doi: 10.1007/s13244-017-0584-z

11. Lee SY, Kim TH, Oh JK, Lee SJ, Park MS. Lumbar stenosis: A recent update by review of literature. *Asian Spine J*. 2015; 9(5): 818-828. doi: 10.4184/asj.2015.9.5.818

12. Hansson T, Suzuki N, Hebelka H, Gaulitz A. The narrowing of the lumbar spinal canal during loaded MRI: The effects of the disc and ligamentum flavum. *Eur Spine J*. 2009; 18(5): 679-686. doi: 10.1007/s00586-009-0919-7

13. Spinal imaging: Diagnostic imaging of the spine and spinal cord. *Am J Neuroradiol*. 2008; 29(7): e60-e61. doi: 10.3174/ajnr.A0984

14. Marnett N, Brumann M, Hodler J, Held U, Brunner F, Steurer J; Lumbar Spinal Stenosis Outcome Study Working Group Zurich. Radiologic criteria for the diagnosis of spinal stenosis: Results of a Delphi survey. *Radiology*. 2012; 264(1): 174-179. doi: 10.1148/radiol.12111930

15. De Schepper EI, Overvest GM, Suri P, Peul WC, Oei EH, Koes BW, et al. Diagnosis of lumbar spinal stenosis: an updated systematic review of the accuracy of diagnostic tests. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2013; 38(8): E469-E481. doi: 10.1097/BRS.0b013e31828935ac

16. Ross JS. *Diagnostic imaging: Spine*; 3rd ed. 2015.

17. Epstein N. A perspective on wrong level, wrong side, and wrong site spine surgery. *Surg Neurol Int*. 2021; 12: 286. doi: 10.25259/SNI_402_2021

18. Peckham ME, Hutchins TA, Stilwell SE, Mills MK, Morrissey BJ, Joiner EAR, et al. Localizing the L5 vertebra using nerve morphology on MRI: An accurate and reliable technique. *Am J Neuroradiol*. 2017; 38(10): 2008-2014. doi: 10.3174/ajnr.A5311

19. Pfirrmann CW, Metzger A, Zanetti M, Hodler J, Boos N. Magnetic resonance classification of lumbar intervertebral disc

degeneration. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2001; 26(17): 1873-1878. doi: 10.1097/00007632-200109010-00011

20. Rim DC. Quantitative Pfirrmann disc degeneration grading system to overcome the limitation of Pfirrmann disc degeneration grade. *Korean J Spine*. 2016; 13(1): 1-8. doi: 10.14245/kjs.2016.13.1.1

21. Griffith JF, Wang YX, Antonio GE, Choi KC, Yu A, Ahuja AT, et al. Modified Pfirrmann grading system for lumbar intervertebral disc degeneration. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2007; 32(24): E708-E712. doi: 10.1097/BRS.0b013e31815a59a0

22. Fardon DF, Williams AL, Dohring EJ, Murtagh FR, Gabriel Rothman SL, Sze GK. Lumbar disc nomenclature: version 2.0: Recommendations of the combined task forces of the North American Spine Society, the American Society of Spine Radiology and the American Society of Neuroradiology. *Spine J*. 2014; 14(11): 2525-2545. doi: 10.1016/j.spinee.2014.04.022

23. Ассоциация нейрохирургов России. Клинические рекомендации: Дегенеративные заболевания позвоночника. URL: <https://ruans.org/Text/Guidelines/degenerative-spinal-diseases-2021.pdf> [дата доступа: 12.05.2022].

24. Pizzini FB, Poletti M, Beltramello A, Muto M, Splendiani A, Mehrabi S, et al. Degenerative spine disease: Italian position paper on acquisition, interpretation and reporting of magnetic resonance imaging. *Insights Imaging*. 2021; 12(1): 14. doi: 10.1186/s13244-020-00952-w

25. Mysliwiec LW, Cholewicki J, Winkelpleck MD, Eis GP. MSU classification for herniated lumbar discs on MRI: Toward developing objective criteria for surgical selection. *Eur Spine J*. 2010; 19(7): 1087-1093. doi: 10.1007/s00586-009-1274-4

26. Modic MT, Masaryk TJ, Ross JS, Carter JR. Imaging of degenerative disk disease. *Radiology*. 1988; 168: 177-186. doi: 10.1148/radiology.168.1.3289089

27. Yu LP, Qian WW, Yin GY, Ren YX, Hu ZY. MRI assessment of lumbar intervertebral disc degeneration with lumbar degenerative disease using the Pfirrmann grading systems. *PLoS One*. 2012; 7(12): e48074. doi: 10.1371/journal.pone.0048074

28. Chima-Melton C, Pearl M, Scheiner M. Diagnosis of spinal epidural abscess: a case report and literature review. *Spinal Cord Ser Cases*. 2017; 3: 17013. doi: 10.1038/scsanc.2017.13

29. Сороковиков В.А., Горбунов А.В., Кошкарёва З.В., Брюханов В.Г., Поздеева Н.А. Классификации стенозов позвоночного канала в поясничном отделе позвоночника (обзор литературы). *Acta biomedica scientifica*. 2010; 72(2): 243-247.

30. Бывальцев В.А., Шепелев В.В., Никифоров С.Б., Калинин А.А. Изолированные и сочетанные дегенеративные тандем-стенозы позвоночного канала шейного и поясничного отделов позвоночника: обзор литературы. *Хирургия позвоночника*. 2016; 13(2): 52-61. doi: 10.14531/ss2016.2.52-61

31. Fujiwara A, Lim TH, An HS, Tanaka N, Jeon CH, Andersson GB, et al. The effect of disc degeneration and facet joint osteoarthritis on the segmental flexibility of the lumbar spine. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2000; 25(23): 3036-3044. doi: 10.1097/00007632-200012010-00011

32. Wildermuth S, Zanetti M, Duewell S, Schmid MR, Romanowski B, Benini A, et al. Lumbar spine: quantitative and qualitative assessment of positional (upright flexion and extension) MR imaging and myelography. *Radiology*. 1998; 207(2): 391-398. doi: 10.1148/radiology.207.2.9577486

33. Weishaupt D, Zanetti M, Boos N, Hodler J. MR imaging and CT in osteoarthritis of the lumbar facet joints. *Skeletal Radiol*. 1999; 28(4): 215-219. doi: 10.1007/s002560050503

34. Herzog RJ, Kaiser JA, Saal JA, Saal JS. The importance of posterior epidural fat pad in lumbar central canal stenosis. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1991; 16(Suppl 6): S227-S233. doi: 10.1097/00007632-199106001-00010
35. Lee GY, Lee JW, Choi HS, Oh KJ, Kang HS. A new grading system of lumbar central canal stenosis on MRI: an easy and reliable method. *Skeletal Radiol*. 2011; 40(8): 1033-1039. doi: 10.1007/s00256-011-1102-x
36. Lee S, Lee JW, Yeom JS, Kim KJ, Kim HJ, Chung SK, et al. A practical MRI grading system for lumbar foraminal stenosis. *Am J Roentgenol*. 2010; 194(4): 1095-1098. doi: 10.2214/AJR.09.2772
37. Schönström N, Willén J. Imaging lumbar spinal stenosis. *Radiol Clin North Am*. 2001; 39(1): 31-v. doi: 10.1016/s0033-8389(05)70262-1
38. Verbiest H. *Sur certaines forms rares de compression de la queue de cheval: Homage a Clovis Vincent*. Paris: Malouie; 1949.
39. Andreisek G, Deyo RA, Jarvik JG, Porchet F, Winklhofer SF, Steurer J; LSOS working group. Consensus conference on core radiological parameters to describe lumbar stenosis – An initiative for structured reporting. *Eur Radiol*. 2014; 24(12): 3224-3232. doi: 10.1007/s00330-014-3346-z
40. Steurer J, Roner S, Gnannt R, Hodler J. LumbSten Research Collaboration. Quantitative radiologic criteria for the diagnosis of lumbar spinal stenosis: A systematic literature review. *BMC Musculoskelet Disord*. 2011; 12: 175. doi: 10.1186/1471-2474-12-175
41. Kunogi J, Hasue M. Diagnosis and operative treatment of intraforaminal and extraforaminal nerve root compression. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1991; 16(11): 1312-1320. doi: 10.1097/00007632-199111000-00012
42. Ko YJ, Lee E, Lee JW, Park CY, Cho J, Kang Y, et al. Clinical validity of two different grading systems for lumbar central canal stenosis: Schizas and Lee classification systems. *PLoS One*. 2020; 15(5): e0233633. doi: 10.1371/journal.pone.0233633
43. Van Rijn JC, Klemetso N, Reitsma JB, Majoie CB, Hulsmans FJ, Peul WC, et al. Observer variation in MRI evaluation of patients suspected of lumbar disk herniation. *Am J Roentgenol*. 2005; 184: 299-303. doi: 10.2214/ajr.184.1.01840299
44. Choi KC, Kim JS, Jung B, Lee SH. Dynamic lumbar spinal stenosis: The usefulness of axial loaded MRI in preoperative evaluation. *J Korean Neurosurg Soc*. 2009; 46(3): 265-268. doi: 10.3340/jkns.2009.46.3.265
45. Brinjikji W, Luetmer PH, Comstock B, Bresnahan BW, Chen LE, Deyo RA, et al. Systematic literature review of imaging features of spinal degeneration in asymptomatic populations. *Am J Neuroradiol*. 2015; 36(4): 811-816. doi: 10.3174/ajnr.A4173
46. Lurie J, Tomkins-Lane C. Management of lumbar spinal stenosis. *BMJ*. 2016; 352: h6234. doi: 10.1136/bmj.h6234
47. Pfirrmann CW, Dora C, Schmid MR, Zanetti M, Hodler J, Boos N. MR image-based grading of lumbar nerve root compromise due to disk herniation: Reliability study with surgical correlation. *Radiology*. 2004; 230(2): 583-588. doi: 10.1148/radiol.2302021289
48. Miskin N, Isaac Z, Lu Y, Makhni MC, Sarno DL, Smith TR, et al. Simplified universal grading of lumbar spine MRI degenerative findings: Inter-reader agreement of non-radiologist spine experts. *Pain Med*. 2021; 22(7): 1485-1495. doi: 10.1093/pm/pnab098
49. Li J, Li H, Zhang N, Wang ZW, Zhao TF, Chen LW, et al. Radiographic and clinical outcome of lateral lumbar interbody fusion for extreme lumbar spinal stenosis of Schizas grade D:

A retrospective study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2020; 21(1): 259. doi: 10.1186/s12891-020-03282-6

50. Varghese B, Babu AC. An analysis on reliability of the lee and wildermuth magnetic resonance imaging grading systems for lumbar neural foraminal stenosis. *West Afr J Radiol*. 2017; 24: 8-13. doi: 10.4103/1115-3474.192750

51. Norimoto M, Eguchi Y, Kanamoto H, Oikawa Y, Matsumoto K, Masuda Y, et al. Diffusion tensor imaging of the spinal canal in quantitative assessment of patients with lumbar spinal canal stenosis. *Asian Spine J*. 2021; 15(2): 207-215. doi: 10.31616/asj.2020.0026

52. Barz T, Melloh M, Staub LP, Lord SJ, Lange J, Röder CP, et al. Nerve root sedimentation sign: Evaluation of a new radiological sign in lumbar spinal stenosis. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2010; 35(8): 892-897. doi: 10.1097/BRS.0b013e3181c7cf4b

53. Balza R, Mercaldo SF, Chang CY, Huang AJ, Hussein JS, Kheterpal AB, et al. Impact of patient-reported symptom information on agreement in the MRI diagnosis of presumptive lumbar spine pain generator. *Am J Roentgenol*. 2021; 217(4): 947-956. doi: 10.2214/AJR.20.25210

REFERENCES

1. Bazhin AV, Egorova EA, Lezhnev DA, Vasilyev AY, Truten VP, Smyslenova MV. Axial-loaded magnetic resonance imaging in the diagnosis of static disorders of the lumbar spine. *Genij ortopedii*. 2020; 26(3): 376-381. (In Russ.). doi: 10.18019/1028-4427-2020-26-3-376-381
2. Zileli M, Crostelli M, Grimaldi M, Mazza O, Anania C, Fornari M, et al. Natural Course and Diagnosis of Lumbar Spinal Stenosis: WFNS Spine Committee Recommendations. *World Neurosurg* X. 2020; 7: 100073. doi: 10.1016/j.wnsx.2020.100073
3. Tsoriev AE, Nalesnik MV. *Assessment and interpretation of radiological examination of the spine*. Yekaterinburg: UGMA, 2008. (In Russ.).
4. Cowley P. Neuroimaging of spinal canal stenosis. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2016; 24(3): 523-539. doi: 10.1016/j.mric.2016.04.009
5. Genevay S, Atlas SJ. Lumbar spinal stenosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2010; 24(2): 253-265. doi: 10.1016/j.berh.2009.11.001
6. Kettler A, Wilke HJ. Review of existing grading systems for cervical or lumbar disc and facet joint degeneration. *Eur Spine J*. 2006; 15(6): 705-718. doi: 10.1007/s00586-005-0954-y
7. Farshad-Amacker NA, Farshad M, Winklehner A, Andreisek G. MR imaging of degenerative disc disease. *Eur J Radiol*. 2015; 84(9): 1768-1776. doi: 10.1016/j.ejrad.2015.04.002
8. Schizas C, Theumann N, Burn A, Tansey R, Wardlaw D, Smith FW, et al. Qualitative grading of severity of lumbar spinal stenosis based on the morphology of the dural sac on magnetic resonance images. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2010; 35(21): 1919-1924. doi: 10.1097/BRS.0b013e3181d359bd
9. Fardon DF, Milette PC. Combined task forces of the North American Spine Society, American Society of Spine Radiology, and American Society of Neuroradiology. Nomenclature and classification of lumbar disc pathology. Recommendations of the Combined task Forces of the North American Spine Society, American Society of Spine Radiology, and American Society of Neuroradiology. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2001; 26(5): E93-E113. doi: 10.1097/00007632-200103010-00006

10. Kushchayev SV, Glushko T, Jarraya M, Schuleri KH, Preul MC, Brooks ML, et al. ABCs of the degenerative spine. *Insights Imaging*. 2018; 9(2): 253-274. doi: 10.1007/s13244-017-0584-z
11. Lee SY, Kim TH, Oh JK, Lee SJ, Park MS. Lumbar stenosis: A recent update by review of literature. *Asian Spine J*. 2015; 9(5): 818-828. doi: 10.4184/asj.2015.9.5.818
12. Hansson T, Suzuki N, Hebelka H, Gaulitz A. The narrowing of the lumbar spinal canal during loaded MRI: The effects of the disc and ligamentum flavum. *Eur Spine J*. 2009; 18(5): 679-686. doi: 10.1007/s00586-009-0919-7
13. Spinal imaging: Diagnostic imaging of the spine and spinal cord. *Am J Neuroradiol*. 2008; 29(7): e60-e61. doi: 10.3174/ajnr.A0984
14. Marnisch N, Brumann M, Hodler J, Held U, Brunner F, Steurer J; Lumbar Spinal Stenosis Outcome Study Working Group Zurich. Radiologic criteria for the diagnosis of spinal stenosis: Results of a Delphi survey. *Radiology*. 2012; 264(1): 174-179. doi: 10.1148/radiol.12111930
15. De Schepper EI, Overvest GM, Suri P, Peul WC, Oei EH, Koes BW, et al. Diagnosis of lumbar spinal stenosis: an updated systematic review of the accuracy of diagnostic tests. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2013; 38(8): E469-E481. doi: 10.1097/BRS.0b013e31828935ac
16. Ross JS. *Diagnostic imaging: Spine*; 3rd ed. 2015.
17. Epstein N. A perspective on wrong level, wrong side, and wrong site spine surgery. *Surg Neurol Int*. 2021; 12: 286. doi: 10.25259/SNI_402_2021
18. Peckham ME, Hutchins TA, Stilwell SE, Mills MK, Morrissey BJ, Joiner EAR, et al. Localizing the L5 vertebra using nerve morphology on MRI: An accurate and reliable technique. *Am J Neuroradiol*. 2017; 38(10): 2008-2014. doi: 10.3174/ajnr.A5311
19. Pfirrmann CW, Metzendorf A, Zanetti M, Hodler J, Boos N. Magnetic resonance classification of lumbar intervertebral disc degeneration. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2001; 26(17): 1873-1878. doi: 10.1097/00007632-200109010-00011
20. Rim DC. Quantitative Pfirrmann disc degeneration grading system to overcome the limitation of Pfirrmann disc degeneration grade. *Korean J Spine*. 2016; 13(1): 1-8. doi: 10.14245/kjs.2016.13.1.1
21. Griffith JF, Wang YX, Antonio GE, Choi KC, Yu A, Ahuja AT, et al. Modified Pfirrmann grading system for lumbar intervertebral disc degeneration. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2007; 32(24): E708-E712. doi: 10.1097/BRS.0b013e31815a59a0
22. Fardon DF, Williams AL, Dohring EJ, Murtagh FR, Gabriel Rothman SL, Sze GK. Lumbar disc nomenclature: version 2.0: Recommendations of the combined task forces of the North American Spine Society, the American Society of Spine Radiology and the American Society of Neuroradiology. *Spine J*. 2014; 14(11): 2525-2545. doi: 10.1016/j.spinee.2014.04.022
23. Association of Neurosurgeons of Russia. *Clinical guidelines: Degenerative diseases of the spine*. URL: <https://ruans.org/Text/Guidelines/degenerative-spinal-diseases-2021.pdf> [date of access: 12.05.2022]. (In Russ.).
24. Pizzini FB, Poletti M, Beltramello A, Muto M, Splendiani A, Mehrabi S, et al. Degenerative spine disease: Italian position paper on acquisition, interpretation and reporting of magnetic resonance imaging. *Insights Imaging*. 2021; 12(1): 14. doi: 10.1186/s13244-020-00952-w
25. Mysliwiec LW, Cholewicki J, Winkelpleck MD, Eis GP. MSU classification for herniated lumbar discs on MRI: Toward developing objective criteria for surgical selection. *Eur Spine J*. 2010; 19(7): 1087-1093. doi: 10.1007/s00586-009-1274-4
26. Modic MT, Masaryk TJ, Ross JS, Carter JR. Imaging of degenerative disk disease. *Radiology*. 1988; 168: 177-186. doi: 10.1148/radiology.168.1.3289089
27. Yu LP, Qian WW, Yin GY, Ren YX, Hu ZY. MRI assessment of lumbar intervertebral disc degeneration with lumbar degenerative disease using the Pfirrmann grading systems. *PLoS One*. 2012; 7(12): e48074. doi: 10.1371/journal.pone.0048074
28. Chima-Melton C, Pearl M, Scheiner M. Diagnosis of spinal epidural abscess: a case report and literature review. *Spinal Cord Ser Cases*. 2017; 3: 17013. doi: 10.1038/scsanc.2017.13
29. Sorokovikov VA, Gorbunov AV, Koshkareva ZV, Bryukhanov VG, Pozdeeva NA. Classifications of vertebral canal stenosis in lumbar section of spine (literature review). *Acta biomedica scientifica*. 2010; 72(2): 243-247. (In Russ.).
30. Byvaltsev VA, Shepelev VV, Nikiforov SB, Kalinin AA. Isolated and combined degenerative tandem cervical and lumbar spinal stenoses: Literature review. *Journal of Spine Surgery*. 2016; 13(2): 52-61. (In Russ.). doi: 10.14531/ss2016.2.52-61
31. Fujiwara A, Lim TH, An HS, Tanaka N, Jeon CH, Andersson GB, et al. The effect of disc degeneration and facet joint osteoarthritis on the segmental flexibility of the lumbar spine. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2000; 25(23): 3036-3044. doi: 10.1097/00007632-200012010-00011
32. Wildermuth S, Zanetti M, Duewell S, Schmid MR, Romanowski B, Benini A, et al. Lumbar spine: quantitative and qualitative assessment of positional (upright flexion and extension) MR imaging and myelography. *Radiology*. 1998; 207(2): 391-398. doi: 10.1148/radiology.207.2.9577486
33. Weishaupt D, Zanetti M, Boos N, Hodler J. MR imaging and CT in osteoarthritis of the lumbar facet joints. *Skeletal Radiol*. 1999; 28(4): 215-219. doi: 10.1007/s002560050503
34. Herzog RJ, Kaiser JA, Saal JA, Saal JS. The importance of posterior epidural fat pad in lumbar central canal stenosis. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1991; 16(Suppl 6): S227-S233. doi: 10.1097/00007632-199106001-00010
35. Lee GY, Lee JW, Choi HS, Oh KJ, Kang HS. A new grading system of lumbar central canal stenosis on MRI: an easy and reliable method. *Skeletal Radiol*. 2011; 40(8): 1033-1039. doi: 10.1007/s00256-011-1102-x
36. Lee S, Lee JW, Yeom JS, Kim KJ, Kim HJ, Chung SK, et al. A practical MRI grading system for lumbar foraminal stenosis. *Am J Roentgenol*. 2010; 194(4): 1095-1098. doi: 10.2214/AJR.09.2772
37. Schönström N, Willén J. Imaging lumbar spinal stenosis. *Radiol Clin North Am*. 2001; 39(1): 31-v. doi: 10.1016/s0033-8389(05)70262-1
38. Verbiest H. *Sur certaines formes rares de compression de la queue de cheval: Homage a Clovis Vincent*. Paris: Malouie; 1949.
39. Andreisek G, Deyo RA, Jarvik JG, Porchet F, Winklhofer SF, Steurer J; LSOS working group. Consensus conference on core radiological parameters to describe lumbar stenosis – An initiative for structured reporting. *Eur Radiol*. 2014; 24(12): 3224-3232. doi: 10.1007/s00330-014-3346-z
40. Steurer J, Roner S, Gnannt R, Hodler J. LumbSten Research Collaboration. Quantitative radiologic criteria for the diagnosis of lumbar spinal stenosis: A systematic literature review. *BMC Musculoskelet Disord*. 2011; 12: 175. doi: 10.1186/1471-2474-12-175

41. Kunogi J, Hasue M. Diagnosis and operative treatment of intraforaminal and extraforaminal nerve root compression. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1991; 16(11): 1312-1320. doi: 10.1097/00007632-199111000-00012
42. Ko YJ, Lee E, Lee JW, Park CY, Cho J, Kang Y, et al. Clinical validity of two different grading systems for lumbar central canal stenosis: Schizas and Lee classification systems. *PLoS One*. 2020; 15(5): e0233633. doi: 10.1371/journal.pone.0233633
43. Van Rijn JC, Klemetso N, Reitsma JB, Majoie CB, Hulsmans FJ, Peul WC, et al. Observer variation in MRI evaluation of patients suspected of lumbar disk herniation. *Am J Roentgenol*. 2005; 184: 299-303. doi: 10.2214/ajr.184.1.01840299
44. Choi KC, Kim JS, Jung B, Lee SH. Dynamic lumbar spinal stenosis: The usefulness of axial loaded MRI in preoperative evaluation. *J Korean Neurosurg Soc*. 2009; 46(3): 265-268. doi: 10.3340/jkns.2009.46.3.265
45. Brinjikji W, Luetmer PH, Comstock B, Bresnahan BW, Chen LE, Deyo RA, et al. Systematic literature review of imaging features of spinal degeneration in asymptomatic populations. *Am J Neuroradiol*. 2015; 36(4): 811-816. doi: 10.3174/ajnr.A4173
46. Lurie J, Tomkins-Lane C. Management of lumbar spinal stenosis. *BMJ*. 2016; 352: h6234. doi: 10.1136/bmj.h6234
47. Pfirrmann CW, Dora C, Schmid MR, Zanetti M, Hodler J, Boos N. MR image-based grading of lumbar nerve root compromise due to disk herniation: Reliability study with surgical correlation. *Radiology*. 2004; 230(2): 583-588. doi: 10.1148/radiol.2302021289
48. Miskin N, Isaac Z, Lu Y, Makhni MC, Sarno DL, Smith TR, et al. Simplified universal grading of lumbar spine MRI degenerative findings: Inter-reader agreement of non-radiologist spine experts. *Pain Med*. 2021; 22(7): 1485-1495. doi: 10.1093/pm/pnab098
49. Li J, Li H, Zhang N, Wang ZW, Zhao TF, Chen LW, et al. Radiographic and clinical outcome of lateral lumbar interbody fusion for extreme lumbar spinal stenosis of Schizas grade D: A retrospective study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2020; 21(1): 259. doi: 10.1186/s12891-020-03282-6
50. Varghese B, Babu AC. An analysis on reliability of the lee and wildermuth magnetic resonance imaging grading systems for lumbar neural foraminal stenosis. *West Afr J Radiol*. 2017; 24: 8-13. doi: 10.4103/1115-3474.192750
51. Norimoto M, Eguchi Y, Kanamoto H, Oikawa Y, Matsumoto K, Masuda Y, et al. Diffusion tensor imaging of the spinal canal in quantitative assessment of patients with lumbar spinal canal stenosis. *Asian Spine J*. 2021; 15(2): 207-215. doi: 10.31616/asj.2020.0026
52. Barz T, Melloh M, Staub LP, Lord SJ, Lange J, Röder CP, et al. Nerve root sedimentation sign: Evaluation of a new radiological sign in lumbar spinal stenosis. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2010; 35(8): 892-897. doi: 10.1097/BRS.0b013e3181c7cf4b
53. Balza R, Mercaldo SF, Chang CY, Huang AJ, Hussein JS, Kheterpal AB, et al. Impact of patient-reported symptom information on agreement in the MRI diagnosis of presumptive lumbar spine pain generator. *Am J Roentgenol*. 2021; 217(4): 947-956. doi: 10.2214/AJR.20.25210

Сведения об авторах

Малаханов Владлен Александрович – кандидат медицинских наук, врач-рентгенолог, ОГБУЗ «Иркутская городская клиническая больница № 1», e-mail: malakhanow@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-7359-0019>

Селиверстов Павел Владимирович – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела нейрохирургии, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», e-mail: pavv2001@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4050-9157>

Медведникова Написат Шамсутдиновна – врач-рентгенолог, ОГБУЗ «Иркутская городская клиническая больница № 1», e-mail: napisat@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1120-0435>

Куприянов Андрей Владимирович – врач-рентгенолог, ОГАУЗ «Иркутский областной клинический консультативно-диагностический центр», e-mail: xrayar.ac@gmail.com

Information about the authors

Vladlen A. Malakhanov – Cand. Sc. (Med.), Radiologist, Irkutsk Clinical Hospital No. 1, e-mail: malakhanow@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-7359-0019>

Pavel V. Seliverstov – Dr. Sc. (Med.), Leading Research Officer at the Clinical Research Department of Neurosurgery, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, e-mail: pavv2001@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4050-9157>

Napisat Sh. Medvednikova – Radiologist, Irkutsk Clinical Hospital No. 1, e-mail: napisat@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1120-0435>

Andrey V. Kupriyanov – Radiologist, Irkutsk Regional Clinical Consulting and Diagnostic Center, e-mail: xrayar.ac@gmail.com

Вклад авторов

Малаханов В.А. – обзор литературы, поиск литературных источников, обработка, анализ и написание текста.

Селиверстов П.В. – разработка дизайна исследования, определение цели и задач исследования, научное редактирование, утверждение рукописи для публикации.

Медведникова Н.Ш. – поиск литературных источников, анализ, обработка, научное редактирование и написание текста.

Куприянов А.В. – анализ, обработка, научное редактирование и написание текста.

ФАКТОРЫ ЛОКАЛЬНОЙ КОНВЕРСИИ ЙОДТИРОНИНОВ ВО ВЗАИМОСВЯЗИ С ПОКАЗАТЕЛЯМИ ГОРМОНАЛЬНОГО, БИОХИМИЧЕСКОГО И ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЕЙ КРОВИ У БОЛЬНЫХ СО СТЕНОЗАМИ ПОЗВОНОЧНОГО КАНАЛА И ДУРАЛЬНОГО МЕШКА НА ПОЯСНИЧНОМ УРОВНЕ

Родионова Л.В.^{1,2},
Животенко А.П.¹,
Самойлова Л.Г.¹,
Бархатов Д.А.¹,
Пушкарёв А.С.¹,
Ларионов С.Н.¹,
Потапов В.Э.¹,
Сорокиных 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:
Родионова Любовь Викторовна,
e-mail: greidmacho@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Для выяснения механизмов патогенеза дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника особенный интерес представляет поиск параметров организма, которые напрямую или опосредованно взаимосвязаны с ключевыми факторами периферической конверсии йодтиронинов очага патологии и составляют систему сетевых взаимодействий, отражаясь на показателях метаболизма на локальном и системном уровнях.

Цель работы. Произвести поиск взаимосвязей локальных ключевых факторов периферической конверсии йодтиронинов *Ligamentum flavum* с показателями биохимического, гематологического и гормонального профилей крови пациентов со стенозирующими процессами позвоночного канала и дурального мешка на поясничном уровне позвоночника.

Материалы и методы. Обследовано 33 пациента (15 мужчин, 18 женщин) со стенозирующими процессами позвоночного канала и дурального мешка на поясничном уровне (средний возраст $45,73 \pm 1,95$ года). В собранных во время оперативного лечения биоптатах *Ligamentum flavum* определяли экспрессию генов дейодиназ и других генов-кандидатов. В периферической крови определяли биохимические, гематологические и гормональные показатели. Полученный массив данных обрабатывали с целью выявления корреляционных связей между параметрами системного и локального метаболизма.

Результаты. Обнаружены взаимосвязи дейодиназ с экспрессией *GDF5*, *MMP1*, *MMP3* и *TIMP1* в *Ligamentum flavum* ($p < 0,05$). Из гормонального профиля сыворотки крови наиболее значимыми показателями оказались тиреотропный гормон, свободный трийодтиронин и антитела к тиреопероксидазе. В биохимическом профиле совместно с экспрессией дейодиназ изменялись прямой билирубин, общий холестерин, холестерин липопротеинов высокой и низкой плотности, а также триглицериды. Коррелятивные связи с экспрессией дейодиназ выявлены для следующих гематологических анализов цельной периферической крови: гемоглобин, средняя концентрация гемоглобина в эритроците, количество гранулоцитов, лимфоцитов, эозинофилов, моноцитов и палочкоядерных нейтрофилов, а также распределение эритроцитов по величине и тромбоциты. Полученные данные свидетельствуют о вовлечении факторов периферической конверсии в патогенетический процесс и дают информацию к размышлению для формирования нового взгляда на патогенез дегенеративно-дистрофических процессов в *Ligamentum flavum* пациентов со стенозирующими процессами позвоночного канала и дурального мешка поясничного отдела позвоночника.

Ключевые слова: стенозирующие процессы позвоночного канала, периферическая конверсия, тироксин, трийодтиронин, дейодиназы, *Ligamentum flavum*, липидограмма, экспрессия генов

Для цитирования: Родионова Л.В., Животенко А.П., Самойлова Л.Г., Бархатов Д.А., Пушкарёв А.С., Ларионов С.Н., Потапов В.Э., Сорокиных В.А. Факторы локальной конверсии йодтиронинов во взаимосвязи с показателями гормонального, биохимического и гематологического профилей крови у больных со стенозами позвоночного канала и дурального мешка на поясничном уровне. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(6): 161-173. doi: 10.29413/ABS.2022-7.6.16

Статья поступила: 16.10.2022

Статья принята: 20.12.2022

Статья опубликована: 29.12.2022

FACTORS OF LOCAL CONVERSION OF IODOTHYRONINES CORRELATE WITH INDICATORS OF HORMONAL, BIOCHEMICAL, AND HEMATOLOGICAL PROFILES IN PATIENTS WITH SPINAL CANAL AND DURAL SAC STENOSIS OF THE LUMBAR SPINE

Rodionova L.V.^{1,2},
Zhivotenko A.P.¹,
Samoilova L.G.¹,
Barkhatov D.A.¹,
Pushkarev A.S.¹,
Larionov S.N.¹,
Potapov V.E.¹,
Sorokovikov V.A.^{1,2}

¹ Irkutsk Scientific Centre of Surgery
and Traumatology
(Bortsov Revolyutsii str. 1,
Irkutsk 664003, Russian Federation)

² Irkutsk State Medical Academy
of Postgraduate Education – Branch
Campus of the Russian Medical Academy
of Continuing Professional Education
(Yubileyniy 100, Irkutsk 664049,
Russian Federation)

Corresponding author:
Lyubov V. Rodionova,
e-mail: greidmacho@yandex.ru

ABSTRACT

In order to find out the mechanisms of pathogenesis of degenerative-dystrophic diseases of the spine, it is of particular interest to search for body parameters which are directly or indirectly interrelated with the key factors of peripheral conversion of nidus iodothyronines and constitute a system of network interactions, affecting metabolic indicators at the local and systemic level.

The aim. To search for correlations of local key factors of peripheral conversion of Ligamentum flavum iodothyronines with indicators of biochemical, hematological and hormonal blood profiles of patients with stenosing processes of the spinal canal and dural sac in the lumbar spine.

Materials and methods. 33 patients (15 males, 18 females) with stenosing processes of the spinal canal and dural sac in the lumbar spine were examined (mean age – 45.73 ± 1.95 years). The expression of deiodinase genes and other candidate genes was determined in Ligamentum flavum biopsies collected during surgical treatment. Biochemical, hematological and hormonal parameters were determined in peripheral blood. The resulting data array was processed in order to find correlations between the parameters of systemic and local metabolism.

Results. The relationships of deiodinases with the expression of GDF5, MMP1, MMP3 and TIMP1 in Ligamentum flavum ($p < 0.05$) were found. Of the hormonal profile of the blood serum, the most significant indicators were thyreotropin, free triiodothyronine and thyroperoxidase antibodies. In the biochemical profile, levels of direct bilirubin, total cholesterol, HDL and LDL cholesterol and triglycerides changed along with the expression of deiodinases. Correlative relationships with the expression of deiodinases were found for the following hematological analytes of whole peripheral blood: hemoglobin, mean corpuscular hemoglobin concentration, numbers of granulocytes, lymphocytes, eosinophils, monocytes, band neutrophils, red cell distribution width and platelet crit. The data obtained indicate the involvement of peripheral conversion factors in the pathogenetic process and provide information to form a new view on the pathogenesis of degenerative-dystrophic processes in the Ligamentum flavum of patients with stenosing processes of the spinal canal and the dural sac in the lumbar spine.

Key words: spinal canal stenosis, peripheral conversion, thyroxine, triiodothyronine, deiodinases, Ligamentum flavum, lipid profile, gene expression

For citation: Rodionova L.V., Zhivotenko A.P., Samoilova L.G., Barkhatov D.A., Pushkarev A.S., Larionov S.N., Potapov V.E., Sorokovikov V.A. Factors of local conversion of iodothyronines correlate with indicators of hormonal, biochemical, and hematological profiles in patients with spinal canal and dural sac stenosis of the lumbar spine. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(6): 161-173. doi: 10.29413/ABS.2022-7.6.16

Received: 16.10.2022

Accepted: 20.12.2022

Published: 29.12.2022

ВВЕДЕНИЕ

Ранее мы опубликовали данные об активности экспрессии генов ферментов дейодиназ (*Dio1*, *Dio2*, *Dio3*) в *Ligamentum flavum* пациентов со стенозами и привели аргументы в пользу того, что дейодиназы являются ключевыми факторами, определяющими уровень локального метаболизма в очаге патологии [1]. Ткани *Ligamentum flavum* могут участвовать в регуляции своего тиреоидного статуса за счёт местного дейодирования тироксина (T_4), либо переводя его в активную форму, либо деактивируя его.

Только 20 % от общего количества трийодтиронина (T_3) секретируется непосредственно щитовидной железой. Остальное необходимое количество производится локально с помощью специфических тканевых ферментов – монодейодиназ. Дейодиназа 1-го типа, кодируемая геном *Dio1*, локализуется на внутренней поверхности плазматической мембраны и катализирует превращение тироксина в трийодтиронин, а также участвует в деактивации и деградации йодтиронинов (реакции $rT_3 \rightarrow 3,3'-T_2$, $T_3 \rightarrow 3,5'-T_2$, частично $T_2 \rightarrow T_1$, $T_1 \rightarrow T_0$) [2].

Дейодиназа 2-го типа – продукт гена *Dio2* – располагается в эндоплазматическом ретикулуме, катализирует как превращение тироксина в трийодтиронин, так и деградацию реверсивного трийодтиронина (реакции $T_4 \rightarrow T_3$, $rT_3 \rightarrow 3,3'-T_2$).

Дейодиназа 3-го типа кодируется геном *Dio3*, локализуется в плазматических мембранах и катализирует внутриклеточную деградацию йодтиронинов, осуществляя дейодирование их внутреннего кольца ($T_3 \rightarrow 3,3'-T_2$, $T_4 \rightarrow rT_3$).

Таким образом, дейодиназы 1-го и 2-го типов могут как активировать ($T_4 \rightarrow T_3$; T_3 обладает в 10 раз большим сродством к рецепторам, чем T_4), так и инактивировать йодтиронины (ЙТ), переводя их в реверсивную форму или способствуя дальнейшему дейодированию для сохранения резерва йода в организме и деградации ненужных ЙТ. Все три типа дейодиназ могут инактивировать йодтиронины, но только дейодиназа 3-го типа способна дейодировать внутреннее кольцо, поэтому играет основную роль именно в деградации ЙТ. Наличие нескольких типов катализируемых реакций для каждого изофермента не позволяет однозначно интерпретировать их действие и является проявлением тонкой тканевой регуляции метаболизма йодтиронинов. Считают, что примерно треть локальной продукции T_3 обеспечивает активность дейодиназы 1-го типа, а дейодиназа 2-го типа обеспечивает основной поток внетиреоидного T_3 (60–70 %). Из-за меньшей активности T_4 по сравнению с T_3 тироксин считают «запасным депо», обеспечивающим резерв гормона в малоактивной форме. Именно механизмы локального дейодирования тироксина позволяют тканям осуществлять тонкую гормональную регуляцию «компартов» организма, когда разные органы и ткани нуждаются в различной напряжённости метаболических реакций.

Нами также получены данные о вариативности периферической конверсии йодтиронинов в биопта-

тах *Ligamentum flavum* [3]. Эта персонифицированная для каждого пациента информация даёт представление о локальном уровне активности метаболизма в субстратах, непосредственно входящих в очаг патологии. Причины различия тканевого метаболизма йодтиронинов и основы его регуляции могут занимать значимое место в патогенезе стенозирующих процессов; замедление обменных процессов в тканях независимо от причин может способствовать дальнейшему усугублению дегенерации.

Для поиска причин вариативности перспективно использовать обнаружение взаимосвязей и соотношений ключевых факторов периферической конверсии ЙТ с другими важными метаболическими параметрами организма. Это может помочь выяснению дополнительных звеньев патогенеза стенозирующих процессов позвоночного канала. Особенный интерес представляет поиск генов, которые могут работать координированно с дейодиназами и действовать совместно в патогенетических процессах. В совокупности с локальной экспрессией ключевых факторов периферической конверсии также актуально оценить и состав крови: показатели функционального состояния щитовидной железы, биохимические, гематологические анализы и показатели системы гемостаза. Эта информация может дать полезные данные о системе сетевых взаимодействий, возможной сопряжённости, взаимосвязи и взаимозависимости протекающих процессов.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Произвести поиск взаимосвязей локальных ключевых факторов периферической конверсии йодтиронинов (*Dio1*, *Dio2*, *Dio3*) *Ligamentum flavum* с показателями биохимического, гематологического и гормонального профилей крови пациентов со стенозирующими процессами позвоночного канала и дурального мешка на поясничном уровне позвоночника.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследуемую группу вошли 33 пациента (15 мужчин; 18 женщин, из них 10 – репродуктивного периода, 8 – в менопаузе) со стенозирующими процессами позвоночного канала и дурального мешка на поясничном уровне. Средний возраст пациентов – $45,73 \pm 1,95$ года (медиана – 47 лет). Абсолютный стеноз позвоночного канала и дурального мешка выявлен у 11 (33,3 %) человек, относительный стеноз – у 22 (66,7 %). Характеристика локализации стенозирующего процесса: одноуровневые стенозы выявлены у 19 пациентов, в т. ч. на уровне L_{II}/L_{III} – у 1, L_{III}/L_{IV} – у 1, L_{IV}/L_V – у 13, L_V/S_1 – у 4; двухуровневые стенозы выявлены у 14 пациентов, в т. ч. на уровне $L_{II}/L_{III}/L_{IV}$ – у 1, $L_{III}/L_{IV}/L_V$ – у 7, $L_{IV}/L_V/S_1$ – у 6. Сочетание стенозирующего процесса позвоночного канала и дурального мешка с грыжами межпозвонковых дисков выявлено у 2 пациентов; с послеоперационными руб-

цово-спаечными эпидуритами – у 7, с костно-хрящевыми узлами – у 21. Нестабильность в позвоночно-двигательных сегментах определена у 29 (87,9 %) пациентов. При клинично-неврологическом обследовании синдром каудально-перемежающейся хромоты выявлен у 12 (36,3 %) больных, односторонний синдром люмбоишалгии отмечен у 19 (57,6 %) заболевших и двусторонний – у 12 (36,4 %). Среди обследованных было 5 жителей г. Иркутска и 26 жителей Иркутской области. Из 33 наблюдаемых больных 7 человек ранее оперированы с последующим формированием у них послеоперационного рубцово-спаечного эпидурита [4].

Больные включались в исследование методом сплошной выборки. Из собранных во время оперативного лечения биоптатов *Ligamentum flavum* экстрагировали РНК, затем проводили обратную транскрипцию и проводили амплификацию (реагенты Promega, США; термоциклер CFX96, Biorad, США). Подробное описание процедуры и последовательности праймеров опубликовано ранее [1, 3, 4].

Значения экспрессии генов были взяты для расчетов в виде обратной величины частного порогового цикла исследуемого гена ($C(t)$) и порогового цикла наиболее стабильного гена домашнего хозяйства ($C(t)_{гдх}$), используемого для стандартизации анализа

$$1 / \frac{C(t)_{гдх}}{C(t)_{гена}}$$

Обратная величина необходима для упрощения восприятия и предотвращения ошибок, поскольку в противном случае выявленная положительная корреляция означала бы разнонаправленное изменение связанных показателей, а отрицательная корреляция – однонаправленное изменение. Это вызвано тем, что сама экспрессия тем активнее, чем раньше возрастает сигнал флуоресценции и, соответственно, меньше $C(t)$. С помощью использования обратных величин это неудобство устранено.

При поступлении пациентов в стационар у них забирала кровь из локтевой вены в соответствии с общими правилами. Биохимические показатели (глюкоза, общий и прямой билирубин, общий холестерин, холестерин липопротеинов высокой (HDL, high-density lipoprotein) и низкой (LDL, low-density lipoprotein) плотности, триглицериды, липопротеин (а)) определяли с помощью коммерческих тест-систем Biosystems (Испания) на биохимическом автоматическом анализаторе Sapphire 400 (Япония). Коэффициент атерогенности (КА) рассчитывали по формуле:

$$КА = \frac{(\text{Общий холестерин}) - (\text{HDL-холестерин})}{\text{HDL-холестерин}}$$

Общий гематологический анализ крови по 18 стандартным показателям произведён на автоматическом гематологическом анализаторе MEK6410K (Япония).

Содержание гормонов в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью коммерческих тест-систем производства Алькор Био (Санкт-Петербург, Россия). Перечень

параметров, взятых в анализ: пролактин (Пл), лютеинизирующий гормон (ЛГ), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), дегидроэпиандростерон сульфат (ДГЭА-С), эстрадиол, тестостерон, 17-ОН-прогестерон, прогестерон, кортизол, тиреотропный гормон (ТТГ), общее содержание T_3 , T_4 и их свободных форм (св. T_3 ; св. T_4), антитела к тиреопероксидазе (атТПО)). При выполнении каждой серии анализов проводили контроль качества лабораторных исследований с использованием контрольных материалов: для биохимических исследований – 2 уровня значений аттестованных контрольных сывороток (Biosystems, Испания); для исследования показателей гемостаза – 2 уровня значений контрольной плазмы (Технология Стандарта, Россия); для иммуноферментного анализа – контрольная сыворотка с известным диапазоном целевых значений (Алькор Био, Россия).

Исследование одобрено комитетом по биомедицинской этике ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (протокол № 9 от 16.12.2021); все пациенты подписали добровольное информированное согласие.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США; лицензия № AXAR402G263414FA-V); применяли расчёт коэффициентов ранговой корреляции Спирмена, результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

С помощью корреляционного анализа произведён поиск взаимосвязей и сопряжённого изменения локальных ключевых факторов конверсии йодтиронинов (*Dio1*, *Dio2*, *Dio3*) с параметрами гормонального, гематологического и биохимического профилей крови пациентов со стенозирующими процессами позвоночного канала и дурального мешка на поясничном уровне позвоночника. Наборы анализов для оценки выбранных профилей приведены в таблице 1. Единицы измерения в данном случае не приводятся, так как для корреляционного анализа это не имеет значения. В третьем столбце отмечено наличие или отсутствие найденных взаимосвязей хотя бы с одним из факторов периферической конверсии ЙТ.

Таким образом, с помощью корреляционного анализа выявлены зависимости между выбранным набором анализов и определено, насколько они сильны. Обнаружены взаимосвязи ключевых факторов периферической конверсии ЙТ с экспрессией *GDF5*, *MMP1*, *MMP3* и *TIMP1* в *Ligamentum flavum* ($p < 0,05$). Из гормонального профиля сыворотки крови наиболее значимыми показателями оказались ТТГ, св. T_3 и атТПО. В биохимическом профиле совместно с экспрессией дейодиназ изменялись прямой билирубин, общий холестерин, HDL- и LDL-холестерин, а также триглицериды. Коррелятивные связи с экспрессией дейодиназ были выявлены для следующих гематологических анализов цельной периферической крови: гемоглобин, средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC, mean corpuscular hemoglobin concentration), количество гранулоцитов, лимфоцитов,

ТАБЛИЦА 1

НАБОРЫ АНАЛИТОВ ДЛЯ ПОИСКА ВЗАИМОСВЯЗЕЙ С ЛОКАЛЬНЫМИ КЛЮЧЕВЫМИ ФАКТОРАМИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КОНВЕРСИИ ЙОДТИРОНИНОВ (*Dio1*, *Dio2*, *Dio3*) В *LIGAMENTUM FLAVUM* ПАЦИЕНТОВ СО СТЕНОЗИРУЮЩИМИ ПРОЦЕССАМИ ПОЗВОНОЧНОГО КАНАЛА И ДУРАЛЬНОГО МЕШКА НА ПОЯСНИЧНОМ УРОВНЕ ПОЗВОНОЧНИКА

TABLE 1

SETS OF ANALYTES TO SEARCH FOR RELATIONSHIPS WITH LOCAL KEY FACTORS OF PERIPHERAL CONVERSION OF IODOTHYRONINES (*Dio1*, *Dio2*, *Dio3*) IN *LIGAMENTUM FLAVUM* OF PATIENTS WITH STENOSING PROCESSES OF THE SPINAL CANAL AND DURAL SAC IN THE LUMBAR SPINE

Сокращение*	Аналит	Корреляция с <i>Dio1</i> и/или <i>Dio2</i> и/или <i>Dio3</i> , $p < 0,05$
Молекулярные показатели (материал для исследования – <i>Ligamentum flavum</i>)		
AANAT	Ген, кодирующий арилкиламино N-ацетилтрансферазу	–
CALCR	Ген, кодирующий рецептор к кальцитонину	–
ESR1	Ген, кодирующий рецептор к эстрадиолу 1-го типа	–
ESR2	Ген, кодирующий рецептор к эстрадиолу 2-го типа	–
FGFR1	Ген, кодирующий рецептор 1-го типа фактора роста фибробластов	–
FGFR3	Ген, кодирующий рецептор 3-го типа фактора роста фибробластов	–
GDF5	Ген, кодирующий фактор роста/дифференцировки 5	+
NAA20	N(alpha)-ацетилтрансфераза 20. NatB-каталитическая субъединица	–
NAT1	Ген, кодирующий N-ацетилтрансферазу 1	–
NAT2	Ген, кодирующий N-ацетилтрансферазу 2	–
PDGFA	Ген, кодирующий тромбоцитарный фактор роста (альфа-полипептид)	–
PDGFB	Ген, кодирующий тромбоцитарный фактор роста (бета-полипептид)	–
PTH1R	Ген, кодирующий рецептор 1 к паратиреоидному гормону	–
PTH2R	Ген, кодирующий рецептор 2 к паратиреоидному гормону	–
MMP1	Ген, кодирующий матриксную металлопептидазу 1 (интерстициальная коллагеназа)	+
MMP2	Ген, кодирующий матриксную металлопептидазу 2 (желатиназа А, коллагеназа IV типа)	–
MMP3	Ген, кодирующий матриксную металлопептидазу 3 (стромелизин 1, прожелатиназа)	+
MMP8	Ген, кодирующий матриксную металлопептидазу 8 (коллагеназа нейтрофилов)	–
MMP9	Ген, кодирующий матриксную металлопептидазу 9 (желатиназа В, коллагеназа IV типа)	–
TIMP1	Ген, кодирующий тканевой ингибитор металлопептидаз 1	+
TIMP2	Ген, кодирующий тканевой ингибитор металлопептидаз 2	–
Гормональный профиль (материал для исследования – сыворотка крови)		
Пл	Пролактин	–
ЛГ	Лютеинизирующий гормон	–
ФСГ	Фолликулостимулирующий гормон	–
ДГЭА-С	Дегидроэпиандростерон сульфат	–
Эстр.	Эстроген	–
Тс	Тестостерон	–
17-ОН-Пг	17-ОН-Прогестерон	–
Пг	Прогестерон	–
Корт.	Кортизол	–
ТТГ	Тиреотропный гормон	+

ТАБЛИЦА 1 (продолжение)

TABLE 1 (continued)

Сокращение*	Аналит	Корреляция с Dio1 и/или Dio2 и/или Dio3, $p < 0,05$
Св. T ₃	Свободный трийодтиронин	+
T ₃	Общее содержание трийодтиронина (связанный с белками + свободная фракция)	–
Св. T ₄	Свободный тироксин	–
T ₄	Общее содержание тирокина (связанный с белками + свободная фракция)	–
атТПО	Антитела к тиреопероксидазе	+
Биохимический профиль (материал для исследования – сыворотка крови)		
Гл-за	Глюкоза	–
О. бил-н	Общий билирубин	–
Пр. бил-н	Прямой билирубин	+
Х-н	Общий холестерин	+
HDL-х-н	HDL-холестерин (холестерин липопротеинов высокой плотности)	+
LDL-х-н	LDL-холестерин (холестерин липопротеинов низкой плотности)	+
ТГ	Триглицериды	+
Lp(a)	Липопротеин (a)	–
Гематологические показатели (материал для исследования – цельная кровь с антикоагулянтом)		
WBC	Лейкоциты (white blood cells), общее содержание	–
RBC	Эритроциты (red blood cells)	–
HGB	Гемоглобин	+
HCT	Гематокрит	–
MCV	Величина среднего объёма красных эритроцитов (mean corpuscular volume)	–
MCH	Среднее содержание гемоглобина в эритроците (mean concentration hemoglobin)	–
MCHC	Средняя концентрация гемоглобина в эритроците (mean corpuscular hemoglobin concentration)	+
PLT	Количество тромбоцитов	–
Lym	Количество лимфоцитов (автоматический подсчёт)	+
Мо	Количество моноцитов (автоматический подсчёт)	–
Gr	Количество гранулоцитов (автоматический подсчёт)	+
RDW	Распределение эритроцитов по величине (red cell distribution width)	+
PCT	Тромбокрит (platelet crit)	+
MPV	Средний объём тромбоцитов (mean platelets volume)	–
PDW	Индекс распределения форм тромбоцитов относительно объёма крови (platelet distribution width)	–
ПЯНФ	Палочкоядерные нейтрофилы (подсчёт в мазке крови)	+
СЯНФ	Сегментоядерные нейтрофилы (подсчёт в мазке крови)	–
Eos	Эозинофилы (подсчёт в мазке крови)	+
Bas	Базофилы (подсчёт в мазке крови)	–
Mon	Моноциты (подсчёт в мазке крови)	+

Примечание. Жирным шрифтом в колонке сокращений выделены показатели, для которых выявлены корреляционные связи с экспрессией генов дейодиназ с достаточным уровнем статистической значимости ($p < 0,05$).

эозинофилов и моноцитов, палочкоядерных нейтрофилов, а также распределение эритроцитов по величине (RDW, red cell distribution width) и тромбоцит. Коэффициенты корреляции между экспрессией генов дейодиназ и выбранными параметрами основных жизнеобеспечивающих систем организма приведены в таблице 2.

Между активностью генов *Dio1*, *Dio2* и *Dio3* не было выявлено корреляций, что может свидетельствовать в пользу их независимой друг от друга экспрессии в тка-

нях *Ligamentum flavum* пациентов со стенозирующими процессами позвоночного канала и дурального мешка на поясничном уровне позвоночника.

При анализе таблиц 1 и 2 видно, что из выбранного набора генов-кандидатов довольно малое количество связано с периферической конверсией ЙТ: это гены *GDF5*, *MMP1*, *MMP3* и *TIMP1*.

По данным Национального центра биотехнологической информации США (National Center for Biotechnology

ТАБЛИЦА 2

КОЭФФИЦИЕНТЫ КОРРЕЛЯЦИИ (*r*) МЕЖДУ ЭКСПРЕССИЕЙ ГЕНОВ ДЕЙОДИНАЗ И ДРУГИМИ ИЗУЧАЕМЫМИ ПАРАМЕТРАМИ (ПРИВОДЯТСЯ ДАННЫЕ ТОЛЬКО ТЕХ АНАЛИЗОВ, ДЛЯ КОТОРЫХ ДОСТИГНУТ УРОВЕНЬ $p < 0,05$)

TABLE 2

CORRELATION COEFFICIENTS (*r*) BETWEEN DEIODINASE GENE EXPRESSION AND OTHER STUDIED PARAMETERS (DATA ARE PRESENTED ONLY FOR ANALYSES WITH $p < 0.05$)

Группировка анализов	Показатели	Dio1	Dio2	Dio3
Экспрессия генов в <i>Ligamentum flavum</i>	<i>GDF5</i>	0,183	0,413	-0,012
	<i>MMP1</i>	-0,138	-0,360	-0,189
	<i>MMP3</i>	-0,399	0,064	0,144
	<i>TIMP1</i>	0,053	0,394	0,168
Показатели функциональной активности щитовидной железы в сыворотке крови	ТТГ	0,177	-0,210	0,386
	св. Т3	-0,085	-0,371	-0,201
	атТПО	0,184	0,196	0,411
Биохимические показатели сыворотки крови	Прямой билирубин	0,118	0,489	0,146
	Общий холестерин	0,054	0,215	0,686
	Триглицериды	0,195	-0,140	0,555
	HDL-холестерин	0,139	0,542	-0,030
	LDL-холестерин	0,245	0,240	0,519
	Коэффициент атерогенности			
	$KA = \frac{(\text{Общий холестерин}) - (\text{HDL-холестерин})}{\text{HDL-холестерин}}$	0,021	-0,222	0,584
Гематологические показатели периферической цельной крови	Гемоглобин	-0,375	0,316	-0,340
	Средняя концентрация гемоглобина в эритроците	0,235	-0,420	0,291
	Количество лимфоцитов (автоматический подсчёт)	0,137	-0,396	0,190
	Количество гранулоцитов (автоматический подсчёт)	-0,352	-0,302	-0,404
	Распределение эритроцитов по величине	-0,029	-0,387	0,247
	Тромбоцит	-0,266	-0,431	0,143
	Палочкоядерные нейтрофилы (подсчёт на мазке крови)	-0,399	0,178	0,142
	Эозинофилы (подсчёт на мазке крови)	-0,378	-0,264	-0,380
	Тромбоциты (автоматический подсчёт)	-0,363	-0,383	-0,080
	Моноциты (подсчёт на мазке крови)	0,444	-0,180	-0,020
Всего выявлено корреляционных связей		7	11	8

Примечание. Полу жирным шрифтом выделены коэффициенты корреляции, достигающие уровня статистической значимости (критическое значение $r = 0,35$, $p < 0,05$)

Information) [5], ген *GDF5* кодирует фактор роста и дифференцировки 5, который относится к семейству костных морфогенетических белков (BMP, bone morphogenetic proteins) и к лигандам суперсемейства TGF- β (transforming growth factor beta), которые активируют различные транскрипционные факторы для регуляции экспрессии генов. Этот белок регулирует развитие и дифференцировку многочисленных типов тканей и клеток (хрящи, суставы, бурый жир и др.), а также рост нейрональных аксонов и дендритов. О факторе роста/дифференцировки *GDF5* известно, что он активно экспрессируется в окостеневших участках связок у пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночно-двигательного сегмента [6]. Остеогенные эффекты *GDF5* выражены в повышении локальной активности щелочной фосфатазы и активации экспрессии остеокальцина, причём доказаны время- и дозозависимость, а также индуцирование минерализации. Полученные данные важны в формировании нового взгляда на патогенез оксификации жёлтой связки, в которую, по-видимому, вовлечена также и экспрессия гена *Dio2*.

Активность гена *MMP1* изменялась разнонаправленно с экспрессией *Dio2*. Ранее было показано, что в *Ligamentum flavum* наиболее активен ген *MMP1*: у всех пациентов выявлялась его активная экспрессия, а случаев «молчания» этого гена не было выявлено [6, 7]. Увеличенную активность *MMP1* некоторые авторы предлагают даже использовать в качестве показателя дегенерации межпозвоночных дисков [8].

MMP1 кодирует секретируемый фермент, который расщепляет интерстициальные коллагены типов I, II, и III. *MMP3* кодирует фермент, расщепляющий фибронектин, ламинин, коллагены III, IV, IX и X типов и протеогликаны хряща, участвует в заживлении ран, а также в прогрессировании атеросклероза и инициации опухолей [5].

TIMP1 кодирует естественные ингибиторы MMPs, участвующие в деградации внеклеточного матрикса. В дополнение к своей ингибирующей роли в отношении большинства известных MMP способен стимулировать пролиферацию в широком диапазоне типов клеток, а также имеет антиапоптозную функцию. Транскрипция этого гена индуцируется в ответ на многие цитокины и гормоны [5].

В организме существует биологический механизм ограничения протеолиза тканей, вызванного активными MMPs, в виде секреции клетками стромы тканевых ингибиторов металлопротеаз (TIMP), которые могут блокировать разрушение внеклеточного матрикса. TIMP – это белки, которые могут формировать комплексы со многими матриксными металлопротеазами [9]. Считают, что концентрация TIMP обычно зависит от концентрации MMP в тканях и внеклеточной жидкости, ограничивая таким образом протеолитическую активность в фокальном околклеточном пространстве. TIMP действуют как ключевые ингибиторы MMPs в тканях, связывая активный центр фермента с формированием стабильного, неактивного комплекса фермент – ингибитор [10]. TIMP-1 также является модулятором роста эндотелиальных клеток капилляров [11].

С экспрессией выбранных генов-кандидатов сильнее других была связана активность *Dio2*, она однонаправленно изменялась с *GDF5* и *TIMP1* и асинхронно – с *MMP1*. *Dio1* экспрессировался независимо и изменялся разнонаправленно только с *MMP3* (рис. 1). У большинства пациентов *MMP1* был достаточно активен [7], и это было связано с уменьшением активности *Dio2*.

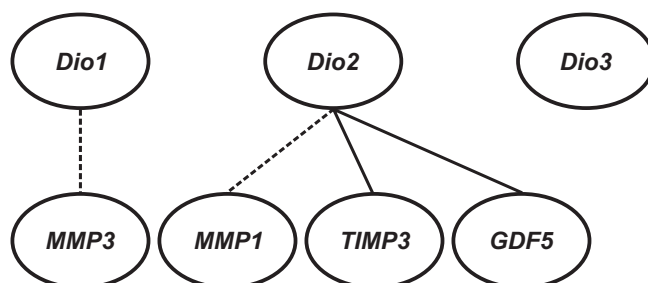


РИС. 1.

Структура корреляционных связей между экспрессией генов дейодиназ и активностью других генов-кандидатов в *Ligamentum flavum*. Сплошной линией обозначены положительные корреляционные связи (однаправленное синхронное изменение показателей), пунктиром – отрицательные связи (разнонаправленное изменение показателей) ($p < 0,05$)

FIG. 1. Structure of correlations between the expression of deiodinase genes and the activity of other candidate genes in *Ligamentum flavum*. A solid line indicates positive correlations (unidirectional synchronous change of indicators); a dotted line indicates negative relationships (multidirectional change of indicators) ($p < 0.05$)

Полученные данные могут свидетельствовать о вовлечении дейодиназ в процессы оксификации и воспаления, важны в формировании нового взгляда на патогенез оксификации жёлтой связки, в которую, по-видимому, вовлечена также и экспрессия гена *Dio2*.

При оценке данных гормонального профиля в совокупности с факторами периферической конверсии ЙТ выявлены три наиболее информативных показателя: ТТГ, св. T_3 и атТПО (рис. 2). С экспрессией гена *Dio2* разнонаправленно изменялась концентрация в сыворотке крови св. T_3 . Чем выше была концентрация тиреоидного св. T_3 , поставляемого с током крови, тем ниже опускалась локальная экспрессия *Dio2*, так как не требовалась дополнительная локальная продукция этого гормона; и наоборот, *Dio2*, похоже, больше работал на синтез T_3 из тироксина в том случае, если уровень св. T_3 , продуцируемого щитовидной железой, падал. Экспрессия гена *Dio3* изменялась однонаправленно с концентрацией ТТГ и атТПО, т. е. чем выше концентрация ТТГ в сыворотке крови, тем активнее экспрессия *Dio3* в ткани *Ligamentum flavum*; при повышении ТТГ он способствует усилению продукции и выбросу в кровь ЙТ и, несмотря на то, что по контуру обратной отрицательной связи секретируемые ЙТ тормозят выработку ТТГ гипофизом, всё же в ткани попадает больше ЙТ, которые затем деградируют с участием *Dio3*.

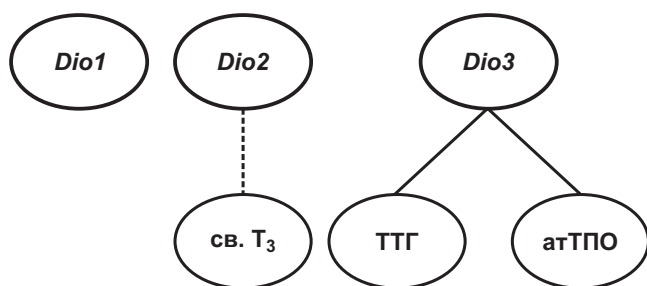


РИС. 2.

Структура корреляционных связей между экспрессией генов дейодиназ и функциональными показателями активности щитовидной железы в сыворотке крови пациентов со стенозирующими процессами позвоночного канала и дурального мешка на поясничном уровне позвоночника. Сплошной линией обозначены положительные корреляционные связи (одна-направленное синхронное изменение показателей), пунктиром – отрицательные связи (разнонаправленное изменение показателей) ($p < 0,05$)

FIG. 2.

The structure of correlations between the expression of deiodinase genes and functional indicators of thyroid activity in the blood serum of patients with stenosing processes of the spinal canal and dural sac in the lumbar spine. A solid line indicates positive correlations (unidirectional synchronous change of indicators), a dotted line indicates negative relationships (multidirectional change of indicators) ($p < 0.05$)

Антитела к тиреопероксидазе затрудняют работу тиреопероксидазы, относящейся к оксидоредуктазам, которая необходима на первых этапах биосинтеза ЙТ в щитовидной железе [12]. Именно тиреопероксидаза окисляет ионы йода, необходимые вместе с тирозином для производства T_3 и T_4 . В настоящем исследовании повышение концентрации аТПО в сыворотке крови было связано с увеличением активности *Dio3*. ТТГ усиливает экспрессию генов, а также увеличивает экспрессию ТПО. Не обнаружено связей дейодиназ с концентрацией общего T_4 и T_3 , а также со свободной формой T_4 – видимо, по причи-

не их недостаточной активности. Таким образом, функциональное состояние щитовидной железы пациентов со стенозирующими процессами позвоночного канала и дурального мешка поясничного отдела позвоночника влияет на локальный тиреоидный статус очага патологии.

Помимо всем известного «традиционного» действия ЙТ, опосредованного ядерными рецепторами, в последнее время стали обращать внимание также и на негеномный механизм действия с участием плазматической мембраны, цитоплазмы и органелл клеток [13]. Описаны некоторые продукты периферического метаболизма ЙТ (так называемые «неклассические тиреоидные гормоны»), которые ранее считались неактивными продуктами катаболизма ЙТ. В литературе опубликованы исследования, которые показали, что они оказывают существенные биологические эффекты, модулируя активность мембранных рецепторов, компонентов дыхательной цепи митохондрий и др. Сообщают, что минорные метаболиты ЙТ обладают антилипидемическими эффектами, играют роль в процессах старения и могут оказывать краткосрочное воздействие на внутриклеточную концентрацию Ca^{2+} , взаимодействуя с митохондриальными комплексами [13]. Таким образом, «неклассические» ЙТ, которые также производятся с участием дейодиназ, также могут оказывать важные биологические эффекты вопреки ранее существовавшим представлениям о них.

Биохимические показатели изменялись независимо от экспрессии *Dio1* (не выявлено никаких корреляционных связей для этого изофермента). Экспрессия *Dio2* была однонаправленно сопряжена с концентрацией прямого билирубина и HDL-холестерина в сыворотке крови обследуемой когорты пациентов. Экспрессия гена *Dio3* однонаправленно изменялась совместно с общим холестерином, триглицеридами, LDL-холестином и расчётным коэффициентом атерогенности (рис. 3). Следует отметить, что из всех выявленных взаимосвязей 80 % относятся к связям с показателями липидного обмена. Для периферической крови давно известна тесная взаимосвязь показателей функциональной активности щитовидной железы с обменом липидов: очевидно, что это касается и тканевого метаболизма.

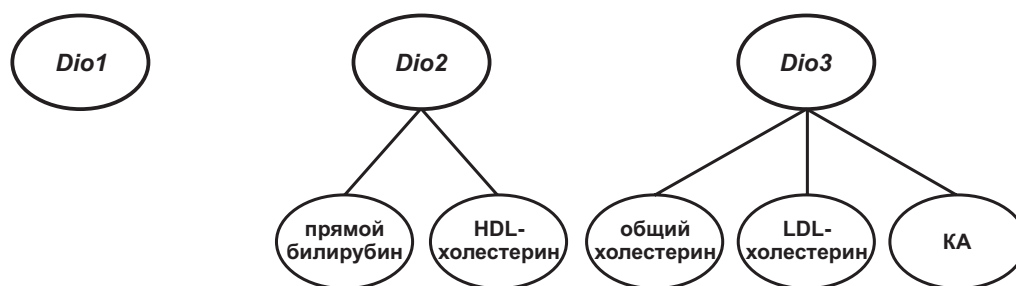


РИС. 3.

Структура корреляционных связей между экспрессией генов дейодиназ и биохимическими показателями в сыворотке крови пациентов со стенозирующими процессами позвоночного канала и дурального мешка на поясничном уровне позвоночника. Сплошной линией обозначены положительные корреляционные связи (однанаправленное синхронное изменение показателей) ($p < 0,05$)

FIG. 3.

The structure of correlations between the expression of deiodinase genes and biochemical parameters in the blood serum of patients with stenosing processes of the spinal canal and dural sac in the lumbar spine. A solid line indicates positive correlations (unidirectional synchronous change of indicators) ($p < 0.05$)

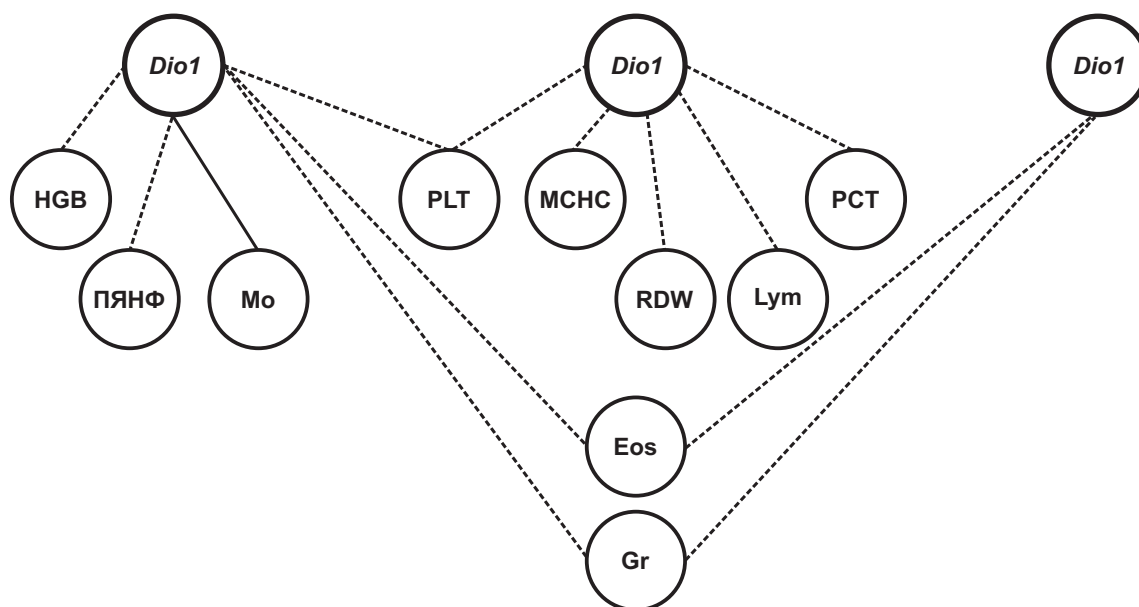


РИС. 4.

Структура корреляционных связей между экспрессией генов дейодиназ и гематологическими показателями цельной периферической крови пациентов со стенозирующими процессами позвоночного канала и дурального мешка на поясничном уровне позвоночника. Сплошной линией обозначены положительные корреляционные связи (одностороннее синхронное изменение показателей), пунктиром – отрицательные связи (разнонаправленное изменение показателей) ($p < 0,05$)

FIG. 4.

The structure of correlations between the expression of deiodinase genes and hematological parameters of whole peripheral blood of patients with stenosing processes of the spinal canal and dural sac in the lumbar spine. A solid line indicates positive correlations (unidirectional synchronous change of indicators), a dotted line indicates negative relationships (multidirectional change of indicators) ($p < 0.05$)

Структура корреляционных связей между экспрессией генов дейодиназ и гематологическими показателями цельной периферической крови пациентов со стенозирующими процессами позвоночного канала и дурального мешка на поясничном уровне позвоночника представлена на рисунке 4. Гематологические показатели больше коррелировали с активностью *Dio1* и *Dio2*, гораздо меньше – с *Dio3* (всего 2 выявленные корреляционные связи против 4 и 5 соответственно). *Dio1* изменялся в одну сторону с моноцитами в периферической крови и разнонаправленно – с концентрацией гемоглобина, количеством гранулоцитов, эозинофилов, тромбоцитов и палочкоядерных нейтрофилов. *Dio2* разнонаправленно изменялся со средней концентрацией гемоглобина в эритроците (MCHC, mean corpuscular hemoglobin concentration), количеством лимфоцитов, RDW и тромбоцитом. Экспрессия гена *Dio3* варьировала разнонаправленно с количеством гранулоцитов и эозинофилов. Очевидна взаимосвязь активности локальной экспрессии дейодиназ с клеточным составом крови. Можно предположить, что клеточный состав периферической крови тоже может влиять на активность периферической конверсии йодтиронинов: неспецифические параметры крови, связанные с развитием воспаления (палочкоядерные нейтрофилы, гранулоциты, лимфоциты) при возрастании были ассоциированы с уменьшением экспрессии дейодиназ (рис. 4).

Ограничения исследования

Слабым местом работы является некоторая неоднородность исследуемой группы пациентов по локализации

и степени выраженности процесса. При предварительной оценке не было выявлено статистически значимой разницы показателей между мужчинами и женщинами, а также среди пациентов в зависимости от локализации и степенью выраженности патологического процесса, что вполне могло бы измениться при многократном увеличении выборки пациентов.

В данной работе мы не оценивали взаимосвязи между степенью выраженности дегенеративно-дистрофического процесса в позвоночном канале и изучаемых лабораторных анализов. Это может стать целью дальнейших исследований при задействовании большего количества ресурсов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Произведён поиск взаимосвязей локальных ключевых факторов конверсии йодтиронинов (*Dio1*, *Dio2*, *Dio3*) с гормональным, гематологическим и биохимическим профилем крови пациентов со стенозирующими процессами позвоночного канала и дурального мешка на поясничном уровне позвоночника. Выявлены взаимосвязи между локальными (экспрессия генов в *Ligamentum flavum*) и системными (параметры крови) показателями, коррелирующими с ключевыми факторами периферической конверсии йодтиронинов. Определены наиболее информативные системные показатели крови, связанные с локальной экспрессией генов дейодиназ.

Экспрессия генов дейодиназ вовлечена в патогенез стенозирующих процессов позвоночного канала и дурального мешка на поясничном уровне позвоночника. Особое место занимает ген *Dio2*, экспрессия которого коррелирует с MMP1.

Известно, что показатели крови, отражающие функциональную активность щитовидной железы, наиболее тесно связаны с параметрами липидного обмена: очевидно, что это распространяется и на процессы периферической конверсии ИТ в очаге патологии.

Показано, что клеточный состав крови может действовать на активность периферической конверсии йодтиронинов, в частности возрастание неспецифических параметров крови, связанных с развитием воспаления (палочкоядерные нейтрофилы, гранулоциты, лимфоциты) связано с угнетением экспрессии дейодиназ.

Функциональное состояние щитовидной железы пациентов со стенозирующими процессами позвоночного канала и дурального мешка поясничного отдела позвоночника влияет на локальный тиреоидный статус очага патологии.

Таким образом, с помощью корреляционного анализа выявлены корреляционные связи между выбранным набором аналитов. Обнаружены взаимосвязи ключевых факторов периферической конверсии ИТ с экспрессией *GDF5*, *MMP1*, *MMP3* и *TIMP1* в *Ligamentum flavum* ($p < 0,05$). Из гормонального профиля сыворотки крови наиболее значимыми показателями оказались ТТГ, св. Т3 и атТПО. В биохимическом профиле совместно с экспрессией дейодиназ изменялись прямой билирубин, общий холестерин, HDL- и LDL-холестерин, а также триглицериды. Коррелятивные связи с экспрессией дейодиназ были выявлены для следующих гематологических аналитов цельной периферической крови: гемоглобин, MCHC, количество гранулоцитов, лимфоцитов, эозинофилов и моноцитов, палочкоядерных нейтрофилов, а также RDW и тромбоцит.

Полученные данные свидетельствуют о вовлечении факторов периферической конверсии в патогенетический процесс и могут дать ценную информацию для формирования нового взгляда на патогенез дегенеративно-дистрофических процессов в *Ligamentum flavum* пациентов со стенозирующими процессами позвоночного канала и дурального мешка поясничного отдела позвоночника.

Финансирование

Работа выполнена в рамках бюджетной темы ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» «Совершенствование методов диагностики, профилактики и лечения дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника и таза на основе управления патофизиологическими механизмами в формировании патологии».

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Родионова Л.В., Самойлова Л.Г., Невежина А.В., Шурьгина И.А. Экспрессия генов дейодиназ в интраоперационных образцах *Ligamentum flavum* пациентов со стенозирующими процессами позвоночного канала и дурального мешка на поясничном уровне позвоночника. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(6): 20-25. doi: 10.29413/ABS.2019-4.6.3
2. Мохорт Е.Г. Роль селена в патогенезе йодной недостаточности. *Белорусский медицинский журнал*. 2003; 3: 88-94.
3. Родионова Л.В., Самойлова Л.Г., Богородская С.Л., Горохова В.Г., Сороковиков В.А. Исследование интраоперационных биоптатов *Ligamentum flavum* пациентов со стенозирующими процессами позвоночного канала методом полимеразной цепной реакции. *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(6): 144-150. doi: 10.29413/ABS.2020-5.6.16
4. Родионова Л.В., Самойлова Л.Г., Шурьгина И.А., Скляренко О.В., Животенко А.П., Кошарева З.В., и др. Особенности реакций ацетилирования у больных со стенозирующим процессом позвоночного канала и дурального мешка поясничного отдела позвоночника в зависимости от выраженности оксификации *Ligamentum flavum*. *Патогенез*. 2020; 18(3): 45-52. doi: 10.25557/2310-0435.2020.03.45-52
5. National Center for Biotechnological Information. URL: <https://ncbi.nlm.nih.gov> [date of access: 09.10.2022].
6. Zhong ZM, Chen JT, Zhang Y, Zha DS, Lin ZS, Zhao CY, et al. Growth/differentiation factor-5 induces osteogenic differentiation of human *Ligamentum flavum* cells through activation of ERK1/2 and p38 MAPK. *Cell Physiol Biochem*. 2010; 26(2): 179-186. doi: 10.1159/000320526
7. Родионова Л.В., Самойлова Л.Г., Сороковиков В.А. Активность генов матричных металлопротеиназ и их ингибиторов в *Ligamentum flavum* пациентов со стенозирующими процессами позвоночного канала и дурального мешка. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(6-2): 58-72. doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-2.7
8. Hsu HT, Yue CT, Teng MS, Tzeng IS, Li TC, Tai PA, et al. Immunohistochemical score of matrix metalloproteinase-1 may indicate the severity of symptomatic cervical and lumbar disc degeneration. *Spine J*. 2020; 20(1): 124-137. doi: 10.1016/j.spinee.2019.08.004
9. Cao J, Zucker S. *Biology and chemistry of matrix metalloproteinases (MMPs)*. URL: <http://www.abcam.com/index.html?pageco nfig=resource&rid=11034> [date of access: 26.12.2011].
10. Xue M, March L, Sambrook PN, Jackson ChJ. Differential regulation of matrix metalloproteinase 2 and matrix metalloproteinase 9 by activated protein C relevance to inflammation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatism*. 2007; 56(9): 2864-2874. doi: 10.1002/art.22844
11. Fernandez CA, Butterfield C, Jackson G, Moses MA. Functional uncoupling of the enzymatic and angiogenic inhibitory activities of tissue inhibitor of metalloproteinase-2 (TIMP-2). *J Biol Chemistry*. 2003; 278(42): 40989-40995. doi: 10.1074/jbc.M306176200
12. Ruf J, Carayon P. Structural and functional aspects of thyroid peroxidase. *Arch Biochem Biophys*. 2006; 445(2): 269-277. doi: 10.1016/j.abb.2005.06.023
13. Буркутбаева М.М., Буркутбаева Л.М., Лебедева Е.Н. Механизмы действия неклассических гормонов щитовидной железы. *Международный студенческий научный вестник*. 2015; 2-3; URL: <https://eduherald.ru/ru/article/view?id=12262> [дата доступа: 06.10.2022].

REFERENCES

1. Rodionova LV, Samoilova LG, Nevezhina AV, Shurygina IA. Expression of deiodinase genes in intraoperative samples of *Ligamentum flavum* in patients with stenotic processes of the spinal canal and dural sac on the lumbar spine. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(6): 20-25. (In Russ.). doi: 10.29413/ABS.2019-4.6.3
2. Mokhort EG. The role of selenium in the pathogenesis of iodine deficiency. *Medical Journal*. 2003; 3: 88-94. (In Russ.).
3. Rodionova LV, Samoilova LG, Bogorodskaya SL, Gorokhova VG, Sorokovikov VA. Molecular genetic studies of intraoperative *Ligamentum flavum* biotates of patients with spinal canal stenosis. *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(6): 144-150. (In Russ.). doi: 10.29413/ABS.2020-5.6.16
4. Rodionova LV, Samoilova LG, Shurygina IA, Sklyarenko OV, Zhivotenko AP, Koshkareva ZV, et al. Characteristics of acetylation reactions in patients with stenosing process of the lumbar spinal canal and dural sac depending on severity of *Ligamentum flavum* ossification. *Pathogenesis*. 2020; 18(3): 45-52. (In Russ.). doi: 10.25557/2310-0435.2020.03.45-52
5. National Center for Biotechnological Information. URL: <https://https.ncbi.nlm.nih.gov> [date of access: 09.10.2022].
6. Zhong ZM, Chen JT, Zhang Y, Zha DS, Lin ZS, Zhao CY, et al. Growth/differentiation factor-5 induces osteogenic differentiation of human *Ligamentum flavum* cells through activation of ERK1/2 and p38 MAPK. *Cell Physiol Biochem*. 2010; 26(2): 179-186. doi: 10.1159/000320526
7. Rodionova LV, Samoilova LG, Sorokovikov VA. Activity of genes of matrix metalloproteinases and their inhibitors in the *Ligamentum flavum* of patients with stenosing processes in spinal canal and dural sac. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(6-2): 58-72. (In Russ.). doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-2.7
8. Hsu HT, Yue CT, Teng MS, Tzeng IS, Li TC, Tai PA, et al. Immunohistochemical score of matrix metalloproteinase-1 may indicate the severity of symptomatic cervical and lumbar disc degeneration. *Spine J*. 2020; 20(1): 124-137. doi: 10.1016/j.spinee.2019.08.004
9. Cao J, Zucker S. *Biology and chemistry of matrix metalloproteinases (MMPs)*. URL: <http://www.abcam.com/index.html?pagecofig=resource&rid=11034> [date of access: 26.12.2011].
10. Xue M, March L, Sambrook PN, Jackson CH. Differential regulation of matrix metalloproteinase 2 and matrix metalloproteinase 9 by activated protein C relevance to inflammation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatism*. 2007; 56(9): 2864-2874. doi: 10.1002/art.22844
11. Fernandez CA, Butterfield C, Jackson G, Moses MA. Functional uncoupling of the enzymatic and angiogenic inhibitory activities of tissue inhibitor of metalloproteinase-2 (TIMP-2). *J Biol Chemistry*. 2003; 278(42): 40989-40995. doi: 10.1074/jbc.M306176200
12. Ruf J, Carayon P. Structural and functional aspects of thyroid peroxidase. *Arch Biochem Biophys*. 2006; 445(2): 269-277. doi: 10.1016/j.abb.2005.06.023
13. Burkutbaeva MM, Burkutbaeva LM, Lebedeva EN. Mechanisms of action of non-classical thyroid hormones. *Mezhdunarodnyy studentcheskiy nauchnyy vestnik*. 2015; 2-3; URL: <https://eduherald.ru/ru/article/view?id=12262> [date of access: 06.10.2022]. (In Russ.).

Сведения об авторах

Родионова Любовь Викторовна – кандидат биологических наук, заведующая лабораторией клеточной патофизиологии и биохимии, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»; доцент кафедры лучевой и клинической лабораторной диагностики, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, e-mail: greidmacho@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5080-9225>

Животенко Александр Петрович – научный сотрудник научно-клинического отдела нейрохирургии, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», e-mail: sivotenko1976@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4032-8575>

Самойлова Лилия Григорьевна – младший научный сотрудник лаборатории клеточной патофизиологии и биохимии, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», e-mail: popovalg@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4482-6130>

Бархатов Дмитрий Александрович – младший научный сотрудник лаборатории клеточной патофизиологии и биохимии, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», e-mail: dimabiolog@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6333-2860>

Пушкарев Аркадий Сергеевич – младший научный сотрудник лаборатории клеточной патофизиологии и биохимии, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», e-mail: hardmaster@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9159-9108>

Ларионов Сергей Николаевич – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела нейрохирургии, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», e-mail: snlar@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9189-3323>

Потапов Виталий Энгельсович – кандидат медицинских наук, заведующий нейрохирургическим отделением, ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела нейрохирургии, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», e-mail: pva454@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9167-637X>

Сорокинов 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, e-mail: vasorokovikov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9008-6383>

Information about the authors

Lyubov V. Rodionova – Cand. Sc. (Biol.), Head of the Laboratory of Cell Pathophysiology and Biochemistry, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology; Associate Professor at the Department of X-Ray and Clinical Laboratory Diagnostics, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, e-mail: greidmacho@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5080-9225>

Aleksandr P. Zhivotenko – Research Officer at the Clinical Research Department of Neurosurgery, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, e-mail: sivotenko1976@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4032-8575>

Liliya G. Samoilova – Junior Research Officer at the Laboratory of Cell Pathophysiology and Biochemistry, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, e-mail: popovalg@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4482-6130>

Dmitry A. Barkhatov – Junior Research Officer at the Laboratory of Cell Pathophysiology and Biochemistry, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, e-mail: dimabiolog@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6333-2860>

Arkady S. Pushkarev – Junior Research Officer at the Laboratory of Cell Pathophysiology and Biochemistry, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, e-mail: hardmaster@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9159-9108>

Sergey N. Larionov – Dr. Sc. (Med.), Leading Research Officer at the Clinical Research Department of Neurosurgery, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, e-mail: snlar@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9189-3323>

Vitaly E. Potapov – Cand. Sc. (Med.), Head of the Neurosurgical Department, Leading Research Officer at the Clinical Research Department of Neurosurgery, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, e-mail: pva454@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9167-637X>

Vladimir A. Sorokovikov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Director, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology; Head of the Department of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, e-mail: vasorokovikov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9008-6383>

ФАКТОРЫ РИСКА НЕБЛАГОПРИЯТНОГО КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ РАННЕГО ВОССТАНОВИТЕЛЬНОГО ПЕРИОДА ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА У ПАЦИЕНТОВ МОЛОДОГО И СРЕДНЕГО ВОЗРАСТА

Болотова Э.Г.,
Шпрах В.В.,
Михалевич И.М.

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:
Болотова Эржена Георгиевна,
e-mail: bollyuba@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Проведение данного исследования обусловлено стойким увеличением заболеваемости ишемическим инсультом лиц трудоспособного возраста и недостаточной изученностью факторов риска, влияющих на его клиническое течение в раннем восстановительном периоде у пациентов молодого и среднего возраста.

Цель исследования. Выявить и изучить варианты клинического течения раннего восстановительного периода ишемического инсульта у пациентов молодого и среднего возраста, определить факторы риска его неблагоприятного течения.

Материалы и методы. Проведено продольное проспективное исследование, в котором приняли участие 145 пациентов с ишемическим инсультом в его раннем восстановительном периоде. Проанализированы основные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. Динамическое наблюдение за этими больными позволило выделить пять вариантов клинического течения раннего восстановительного периода ишемического инсульта: регрессирующее, регрессирующее с остаточной легко выраженной очаговой неврологической симптоматикой, стабильное, медленно прогрессирующее и быстро прогрессирующее.

Результаты. Регрессирующее течение наблюдалось у 58 (40 %) пациентов; регрессирующее с остаточной легко выраженной очаговой неврологической симптоматикой – у 66 (45,5 %); стабильное – у 9 (6,2 %); медленно прогрессирующее – у 8 (5,5 %); быстро прогрессирующее – у 4 (2,8 %). Неблагоприятному течению статистически значимо способствовали следующие факторы риска: более выраженные двигательные, чувствительные и речевые нарушения в момент поступления пациента в стационар и на исходе раннего восстановительного периода ишемического инсульта; «тяжесть» ишемического инсульта по шкале NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale); поражение каротидного бассейна головного мозга; ишемическая болезнь сердца; нерегулярность или отказ от приёма назначенной антиагрегантной, гиполипидемической, антигипертензивной терапии ($p < 0,05$).

Заключение. Установление варианта клинического течения раннего восстановительного периода ишемического инсульта у больных молодого и среднего возраста и факторов риска его неблагоприятного течения имеет важное значение в определении тактики и дальнейших нейрореабилитационных мероприятий.

Ключевые слова: ишемический инсульт, факторы риска, ранний восстановительный период, клиническое течение

Статья поступила: 25.08.2022
Статья принята: 05.12.2022
Статья опубликована: 29.12.2022

Для цитирования: Болотова Э.Г., Шпрах В.В., Михалевич И.М. Факторы риска неблагоприятного клинического течения раннего восстановительного периода ишемического инсульта у пациентов молодого и среднего возраста. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(6): 174-180. doi: 10.29413/ABS.2022-7.6.17

RISK FACTORS FOR UNFAVORABLE CLINICAL COURSE OF THE EARLY RECOVERY PERIOD OF ISCHEMIC STROKE IN YOUNG AND MIDDLE-AGED PATIENTS

**Bolotova E.G.,
Shprakh V.V.,
Mikhalevich I.M.**

Irkutsk State Medical Academy
of Postgraduate Education – Branch
Campus of the Russian Medical Academy
of Continuous Professional Education
(Yubileyniy 100, Irkutsk 664049,
Russian Federation)

Corresponding author:
Erzhena G. Bolotova,
e-mail: bollyuba@yandex.ru

ABSTRACT

Background. This study was carried out due to persistent increase in the incidence of ischemic stroke in people of working age and insufficient knowledge of risk factors affecting its clinical course in the early recovery period in young and middle-aged patients.

The aim. To identify and to study variants of the clinical course of the early recovery period of ischemic stroke in young and middle-aged patients; to determine the risk factors for its unfavorable course.

Materials and methods. We carried out a longitudinal prospective study, which involved 145 patients with ischemic stroke in its early recovery period. The main risk factors for cardiovascular diseases were analyzed. Dynamic observation of these patients allowed us to determine five variants of the clinical course of the ischemic stroke early recovery period – regressive, regressive with residual mild focal neurological symptoms, stable, slowly progressive and rapidly progressive.

Results. Regressive course was observed in 58 (40 %) patients; regressive course with residual mild focal neurological symptoms – in 66 (45.5 %) patients; stable course – in 9 (6.2 %) patients; slowly progressive course – in 8 (5.5 %) patients, rapidly progressive course – in 4 (2.8 %) patients. The following risk factors had statistically significant affect on the unfavorable course of the disease: more pronounced motor, sensory and speech disorders at the time of patient's admission to the hospital and at the end of the ischemic stroke early recovery period; severity of ischemic stroke according to the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS); damage to the carotid basin of the brain; ischemic heart disease; irregular intake or patient's refuse of taking prescribed antiplatelet, lipid-lowering, antihypertensive therapy ($p < 0.05$).

Conclusions. Defining the variant of the clinical course of the ischemic stroke early recovery period in young and middle-aged patients and risk factors for its unfavorable course is important in determining tactics and further neurorehabilitation measures.

Key words: ischemic stroke, risk factors, early recovery period, clinical course

Received: 25.08.2022
Accepted: 05.12.2022
Published: 29.12.2022

For citation: Bolotova E.G., Shprakh V.V., Mikhalevich I.M. Risk factors for unfavorable clinical course of the early recovery period of ischemic stroke in young and middle-aged patients. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(6): 174-180. doi: 10.29413/ABS.2022-7.6.17

ВВЕДЕНИЕ

Ежегодно заболеваемость острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК) в Российской Федерации неуклонно растёт, часто поражая лиц трудоспособного возраста [1]. За последние 10 лет показатели заболеваемости и смертности от инфаркта мозга в трудоспособном возрасте возросли более чем на 30 % [2]. По экспертным оценкам Всемирной организации здравоохранения, мозговой инсульт занимает второе место в мире среди причин смертности и является лидирующей причиной стойкой утраты нетрудоспособности [3]. Известно, что в течение первого месяца с момента развития церебрального инсульта умирают 15–20 % пациентов; до 75 % пациентов, перенёсших ОНМК, остаются инвалидами. Только 10–12 % этих пациентов способны вернуться к прежней трудовой деятельности; 10 % становятся тяжёлыми инвалидами и требуют постоянного круглосуточного ухода и наблюдения [4]. Основной целью системы здравоохранения в рамках предотвращения развития мозгового инсульта является его профилактика.

В настоящее время существует немало работ, посвящённых вопросам прогнозирования острого периода ишемического инсульта (ИИ) [5] у пациентов молодого и среднего возраста [6]. Так, выявлены факторы сердечно-сосудистого риска (курение, наличие инфаркта миокарда, сахарного диабета второго типа, гемодинамически значимого поражения внутренней сонной артерии и признаков мультифокального атеросклероза с поражением трёх сосудистых бассейнов), являющиеся неблагоприятными для прогноза восстановления нарушенных функций при ИИ в его остром периоде и предрасполагающие к сохранению тяжёлой инвалидности у пациентов молодого и среднего возраста.

Известны исследования по изучению прогностических факторов, влияющих на благоприятный исход у пациентов с церебральным инсультом в поздний восстановительный период и в период остаточных явлений. Результаты показывают, что наиболее важным прогностическим фактором функциональной независимости после острого инсульта является его исходная функция в повседневной жизни [7]. В другом исследовании установлено, что функциональное улучшение у больных, перенёсших ОНМК, после нейрореабилитации отмечается у лиц среднего возраста, при лёгком течении инсульта и умеренных функциональных нарушениях [8].

Однако клиническое течение заболевания у пациентов молодого и среднего возраста в постинсультный период, а именно в его ранний восстановительный период, изучено недостаточно.

Коррекция «управляемых» факторов риска развития ОНМК и динамическое наблюдение за пациентами в постинсультный период на каждом из этапов нейрореабилитации позволит уменьшить частоту инвалидизации и летальность от ИИ и будет способствовать возвращению значительного числа пациентов к профессиональной и бытовой деятельности.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявить и изучить варианты клинического течения раннего восстановительного периода ишемического инсульта у пациентов молодого и среднего возраста; определить факторы риска его неблагоприятного течения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базах ОГБУЗ «Иркутская городская клиническая больница № 1», ОГБУЗ «Иркутская городская больница № 6», АО «Клинический курорт «Ангара» в период с 2020 по 2022 г. проведено продольное проспективное исследование, в котором приняли участие 145 пациентов (111 мужчин и 34 женщины) с ИИ в его раннем восстановительном периоде, из них 22 (15,2 %) человека молодого и 123 (84,8 %) – среднего возраста.

Критерии включения в исследование: возраст от 18 до 59 лет; наличие верифицированного диагноза ИИ; наличие подписанного информированного добровольного согласия на участие в исследовании.

Критерии не включения в исследование: отсутствие у пациентов реабилитационного потенциала.

Критерии исключения из исследования: отказ от диагностических методик исследования и отказ от подписания информированного согласия; добровольный отказ пациента на этапе исследования.

Отобранная группа пациентов с ИИ молодого и среднего возраста наблюдалась с момента их поступления в первичное сосудистое отделение (ПСО) на протяжении острейшего, острого, раннего восстановительного периодов. Продолжение данных исследований планируется и в дальнейшем до резидуального периода.

Каждому пациенту проведены неврологическое, лабораторно-инструментальные (мультиспиральная компьютерная томография, магнитно-ядерная томография головного мозга, ультразвуковая доплерография, транскраниальное дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий, электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография, холтеровское мониторирование ЭКГ) исследования.

В ходе исследования проанализированы следующие факторы риска: курение; злоупотребление алкоголем; гипокинезия; избыточная масса тела; дислипидемия; ОНМК в анамнезе; ишемическая болезнь сердца; нарушения ритма сердца; артериальная гипертензия; сахарный диабет; облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей; заболевания почек; выраженность двигательных, чувствительных, речевых нарушений в момент поступления пациента в стационар и на исходе его раннего восстановительного периода; «тяжесть» ИИ по шкале NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale); своевременность госпитализации в ПСО в рамках «терапевтического окна»; проведение внутривенной тромболитической терапии; поражённый сосудистый бассейн головного мозга; регулярность приёма назначенной антиагрегантной, гиполипидемической, антигипертензивной терапии на протяжении шести месяцев.

Динамическое наблюдение за больными в ранний восстановительный период позволило выделить пять вариантов клинического течения раннего восстановительного периода ишемического инсульта: регрессионное; регрессионное с остаточной легко выраженной очаговой неврологической симптоматикой; стабильное; медленно прогрессирующее; быстро прогрессирующее течения.

Регрессионное течение наблюдалось у 58 (40 %) пациентов. Критериями этого течения являлись полный регресс неврологического дефицита и общемозговой симптоматики, восстановление прежнего социального статуса (возвращение пациента к профессиональной деятельности с сохранением её объёма).

Регрессионное течение с остаточной легко выраженной очаговой неврологической симптоматикой определялось у 66 (45,5 %) пациентов. При этом варианте течения пациент с минимальным неврологическим дефицитом возвращался к профессиональной и бытовой жизнедеятельности.

Стабильное течение наблюдалось у 9 (6,2 %) пациентов и характеризовалось сохранением появившейся в дебюте ИИ очаговой неврологической симптоматики без нарастания её выраженности и присоединения других симптомов.

Медленно прогрессирующее течение отмечалось у 8 (5,5 %) пациентов; при нём наблюдалось постепенное нарастание общемозговой и очаговой неврологической

симптоматики без перехода пациента в дальнейшем в группу первичной инвалидности.

Быстро прогрессирующее течение установлено у 4 (2,8 %) пациентов и характеризовалось быстрым нарастанием общемозговой и очаговой неврологической симптоматики, переходом пациента в дальнейшем в группу первичной инвалидности.

Регрессионное течение и регрессионное течение с остаточной легко выраженной очаговой неврологической симптоматикой отнесены к благоприятному течению раннего восстановительного периода ИИ; стабильное, медленно прогрессирующее и быстро прогрессирующее – к неблагоприятному течению.

На кафедре педагогических и информационных технологий ИГМАПО – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России проведён сравнительный анализ частоты факторов риска с помощью критерия Хи-квадрат Пирсона [9] у пациентов с неблагоприятным и благоприятным течением раннего восстановительного периода ИИ, который показал, что неблагоприятному течению статистически значимо способствовали следующие факторы риска: более выраженные двигательные, чувствительные, речевые нарушения в момент поступления пациента в стационар и на исходе его раннего восстановительного периода; «тяжесть» ИИ по шкале NIHSS; поражение каротидного бассейна головного мозга; ишемическая болезнь сердца; нерегулярность или отказ от приёма указанной выше медикаментозной терапии ($p < 0,05$) (табл. 1).

ТАБЛИЦА 1
ЧАСТОТА ФАКТОРОВ РИСКА НЕБЛАГОПРИЯТНОГО КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ РАННЕГО ВОССТАНОВИТЕЛЬНОГО ПЕРИОДА ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА У ПАЦИЕНТОВ МОЛОДОГО И СРЕДНЕГО ВОЗРАСТА, %

TABLE 1
FREQUENCY OF RISK FACTORS FOR THE UNFAVORABLE CLINICAL COURSE OF THE ISCHEMIC STROKE EARLY RECOVERY PERIOD IN YOUNG AND MIDDLE-AGED PATIENTS, %

Фактор риска	Благоприятное течение	Неблагоприятное течение	$\chi^2; p$
Ишемическая болезнь сердца	24,2	47,6	$\chi^2 = 4,888; p < 0,0270$
Двигательные нарушения при поступлении в ПСО	60,5	100,0	$\chi^2 = 12,44; p < 0,0004$
Двигательные нарушения на исходе раннего восстановительного периода ИИ	27,4	100,0	$\chi^2 = 39,934; p < 0,0001$
Чувствительные нарушения при поступлении в ПСО	59,7	100,0	$\chi^2 = 12,824; p < 0,0003$
Чувствительные нарушения на исходе раннего восстановительного периода ИИ	29,0	95,2	$\chi^2 = 32,982; p < 0,0001$
Речевые нарушения при поступлении в ПСО	77,4	100,0	$\chi^2 = 5,842; p < 0,0156$
Речевые нарушения на исходе раннего восстановительного периода ИИ	37,9	100,0	$\chi^2 = 27,618; p < 0,0001$
Каротидный бассейн поражения головного мозга	71,0	100,0	$\chi^2 = 8,043; p < 0,0046$
Тяжёлая степень тяжести ИИ	1,6	38,1	$\chi^2 = 37,056; p < 0,0001$
Нерегулярность или отказ от приёма назначенной антиагрегантной, гиполипидемической, антигипертензивной терапии	11,3	28,6	$\chi^2 = 4,486; p < 0,0342$

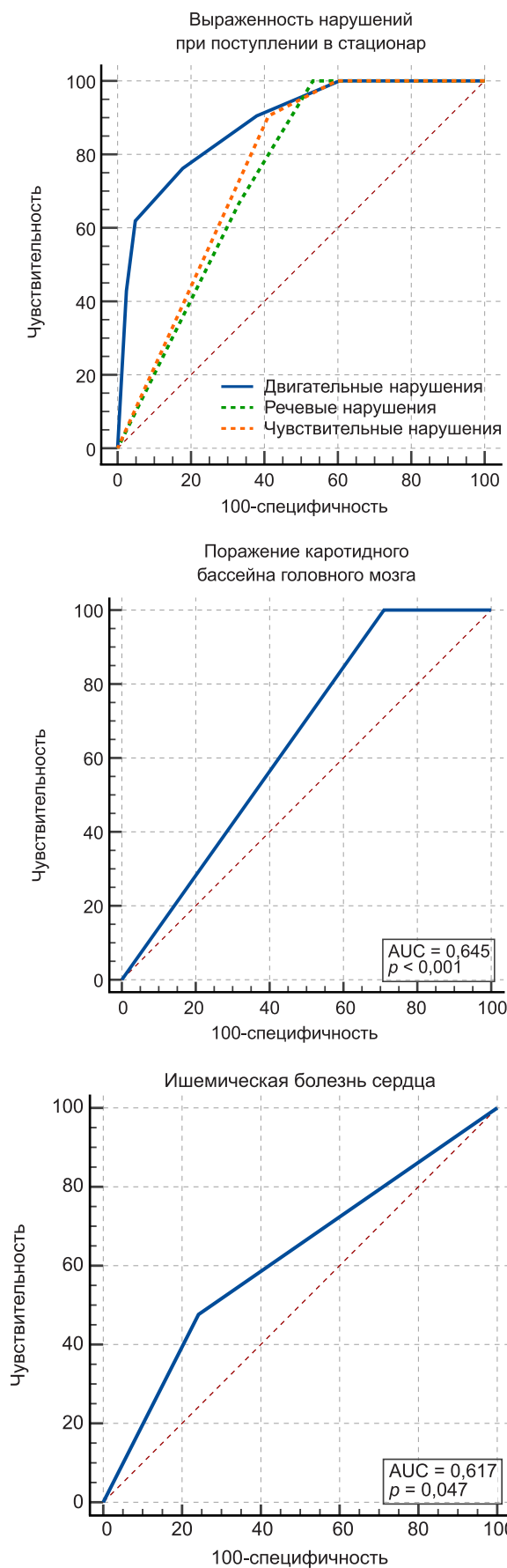


РИС. 1.
ROC-кривые факторов риска неблагоприятного течения раннего восстановительного периода ИИ у пациентов молодого и среднего возраста

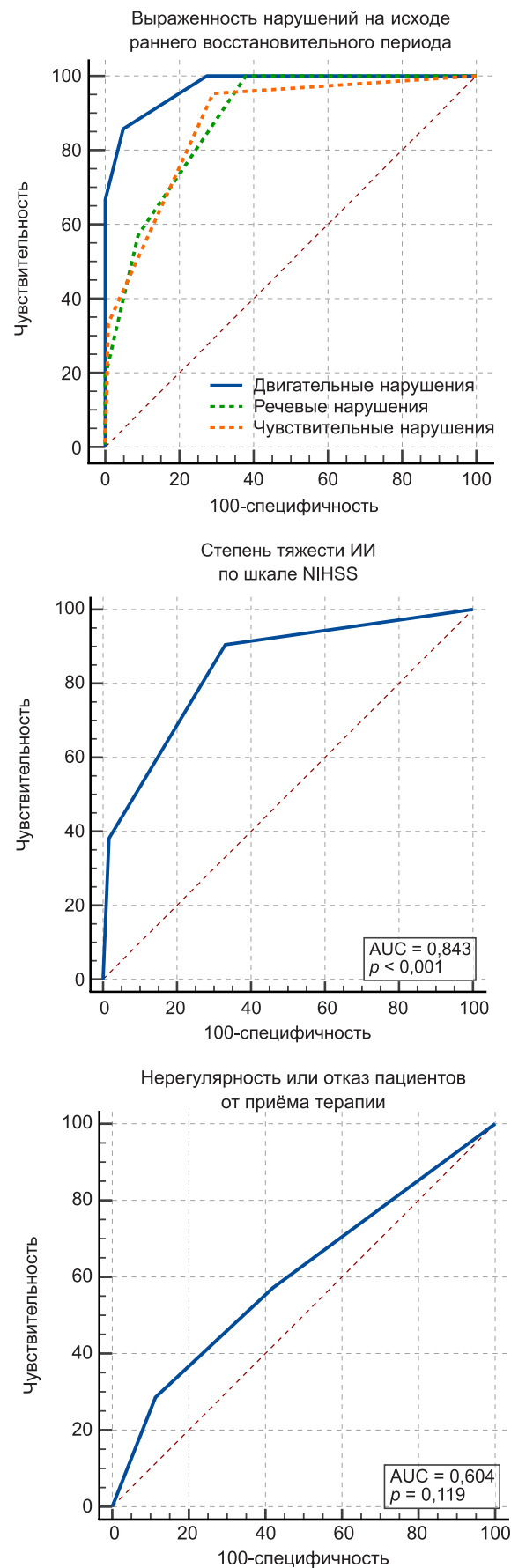


FIG. 1.
ROC curves of risk factors for the unfavorable course of the ischemic stroke early recovery period in young and middle-aged patients

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

С помощью ROC-анализа [10] с построением ROC-кривых установлено, что неблагоприятному течению статистически значимо способствовали следующие факторы риска: более выраженные двигательные, чувствительные, речевые нарушения в момент поступления пациента в стационар и на исходе его раннего восстановительного периода; «тяжесть» ИИ по шкале NIHSS; поражение каротидного бассейна головного мозга; ишемическая болезнь сердца; нерегулярность или отказ пациентов от приёма назначенной антиагрегантной, гиполипидемической, антигипертензивной терапии ($p < 0,05$). Построенные с помощью статистического программного пакета MedCalc ROC-кривые наглядно демонстрируют статистическую значимость полученных результатов. Чем ближе к левому верхнему углу координатной сетки расположена кривая, тем выше информативность исследуемого метода диагностики (рис. 1).

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведённое исследование показало, что неблагоприятному течению раннего восстановительного периода ИИ у пациентов молодого и среднего возраста способствуют более выраженные двигательные, чувствительные, речевые нарушения в момент поступления пациента в стационар и на исходе его раннего восстановительного периода, «тяжесть» ИИ по шкале NIHSS, поражение каротидного бассейна головного мозга, ишемическая болезнь сердца, нерегулярность или отказ пациентов от приёма назначенной антиагрегантной, гиполипидемической, антигипертензивной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установление варианта клинического течения раннего восстановительного периода ИИ у больных молодого и среднего возраста и внедрение его в практическую деятельность мультидисциплинарной команды имеет важное значение в определении тактики дальнейшего лечения таких пациентов и нейрореабилитационных мероприятий. Своевременная и адекватная коррекция «управляемых» факторов риска развития неблагоприятного течения раннего восстановительного периода ИИ, а именно регулярный приём антиагрегантной, гиполипидемической и антигипертензивной терапии, способствует снижению частоты инвалидизации пациентов и более частому возвращению их к профессиональной трудовой деятельности с минимальными остаточными явлениями поражения нервной системы.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Стаховская Л.В., Котов С.В. (ред.). *Инсульт: руководство для врачей*. М.: Медицинское информационное агентство; 2018.
2. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Проблема инсульта в Российской Федерации: время активных совместных действий. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2007; 107(8): 4-10.
3. Пирадов М.А., Максимова М.Ю., Танашян М.М. *Инсульт. Пошаговая инструкция*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019.
4. Макаров А.Ю., Помников В.Г. (ред.). *Клиническая неврология с основами медико-социальной экспертизы*. СПб.: ООО «Золотой век»; 1998.
5. Сергеева С.П., Савин А.А., Архипов В.В., Гуляев М.М., Бреслав И.Д., Литвицкий П.Ф. Прогнозирование исхода острого периода ишемического инсульта: роль маркеров апоптоза. *Анализ клинической и экспериментальной неврологии*. 2017; 11(1): 21-27.
6. Черницова Н.С., Колмыкова Ю.А., Коваленко А.В., Барбараш О.Л. Прогнозирование исхода острого периода ишемического инсульта у больных молодого и среднего возраста. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. Спецвыпуски. 2014; 114(3-2): 55-59.
7. Chen WC, Hsiao MY, Wang TG. Prognostic factors of functional outcome in post-acute stroke in the rehabilitation unit. *J Formos Med Assoc*. 2022; 121(3): 670-678. doi: 10.1016/j.jfma.2021.07.009
8. Altuntas O, Tas S, Cetin A. An investigation of the factors that influence functional improvement in stroke rehabilitation. *Turk J Med Sci*. 2021; 51(3): 1448-1454. doi: 10.3906/sag-2101-94
9. Алферова М.А., Михалевич И.М., Рожкова Н.Ю. *Основы прикладной статистики (использование программы Statistica в медицинских исследованиях)*. Иркутск: РИО ИГИУВ; 2005.
10. Михалевич И.М., Юрьева Т.Н. *Логистическая регрессия и ROC-анализ в ППП MEDCALC при анализе медико-биологических данных*. Иркутск: ИГМАПО; 2021.

REFERENCES

1. Stakhovskaya LV, Kotov SV (eds). *Stroke: Guidelines for physicians*. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2018. (In Russ.).
2. Gusev EL, Skvortsova VL, Stakhovskaya LV. Stroke in the Russian Federation: Time for united concentrated activities. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2007; 107(8): 4-10. (In Russ.).
3. Piradov MA, Maksimova MYu, Tanashyan MM. *Stroke. Step-by-step instruction*. M.: GEOTAR-Media; 2019. (In Russ.).
4. Makarov AYU, Pomnikov VG (eds). *Clinical neurology with the elements of medical and social expertise*. Saint Petersburg: ООО «Zolotoy vek»; 1998. (In Russ.).
5. Sergeeva SP, Savin AA, Arkhipov VV, Gulyaev MM, Breslavich ID, Litvitsky PF. Prediction of the outcome of the acute phase of ischemic stroke: The role of apoptotic markers. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2017; 11(1): 21-27. (In Russ.).

6. Chernitsova NS, Kolmykova IuA, Kovalenko AV, Barbarash OL. Prediction of outcome of the acute period of ischemic stroke in young and middle-aged patients. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2014; 114(3-2): 55-59. (In Russ.).

7. Chen WC, Hsiao MY, Wang TG. Prognostic factors of functional outcome in post-acute stroke in the rehabilitation unit. *J Formos Med Assoc*. 2022; 121(3): 670-678. doi: 10.1016/j.jfma.2021.07.009

8. Altuntas O, Tas S, Cetin A. An investigation of the factors that influence functional improvement in stroke rehabilitation. *Turk J Med Sci*. 2021; 51(3): 1448-1454. doi: 10.3906/sag-2101-94

9. Alferova MA, Mikhalevich IM, Rozhkova NYu. *Fundamentals of applied statistics (using the Statistica program in medical research)*. Irkutsk: RIO IGIUV; 2005. (In Russ.).

10. Mikhalevich IM, Yurieva TN. *Logistic regression and ROC analysis in the MEDCALC in the analysis of biomedical data*. Irkutsk: IGMAPO; 2021. (In Russ.).

Сведения об авторах

Болотова Эржена Георгиевна – аспирант кафедры неврологии и нейрохирургии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, e-mail: bollyuba@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7714-3945>

Шпрах Владимир Викторович – доктор медицинских наук, профессор, директор, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, e-mail: shprakh_vv@igmapo.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1650-1275>

Михалевич Исай Моисеевич – кандидат геолого-минералогических наук, доцент, заведующий кафедрой педагогических и информационных технологий, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, e-mail: mim977@list.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4854-3277>

Information about the authors

Erzhena G. Bolotova – Postgraduate at the Department of Neurology and Neurosurgery, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, e-mail: bollyuba@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7714-3945>

Vladimir V. Shprakh – Dr. Sc. (Med.), Professor, Director, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, e-mail: shprakh_vv@igmapo.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1650-1275>

Isay M. Mikhalevich – Cand. Sc. (Geol.-Mineral.), Docent, Head of the Department of Pedagogical and Information Technologies, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, e-mail: mim977@list.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4854-3277>

ОФТАЛЬМОЛОГИЯ OPHTHALMOLOGY

КОНЦЕПЦИЯ КОМОРБИДНОСТИ ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ И СОСУДИСТОЙ ОПТИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Юрьева Т.Н.^{1, 2, 3},
Зайка А.А.⁴

¹ Иркутский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России (664033, г. Иркутск, ул. Лермонтова, 337, 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)

³ ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия)

⁴ ФГБУЗ «Клиническая больница ИНЦ СО РАН» (664033, г. Иркутск, ул. Лермонтова, 283в, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Зайка Алена Анатольевна,
e-mail: zaika.aa@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Проведён анализ литературных данных об ишемическом поражении головного мозга и органа зрения с целью изучения этиологических факторов, патогенетических процессов, параллельного течения и взаимного влияния двух нозологических форм: дисциркуляторной энцефалопатии и сосудистой оптической нейропатии. По данным ВОЗ, в настоящее время отмечается значительный рост количества людей, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями: атеросклерозом, артериальной гипертензией, сахарным диабетом и ишемической болезнью сердца. Результатом этих заболеваний является ишемическое поражение ряда жизненно важных органов, в том числе центральной нервной системы и зрительного анализатора. Хроническая сосудистая патология как головного мозга, так и органа зрения, является одной из ведущих причин снижения качества жизни пациентов и инвалидизации последних. Среди «запускающих» причин поражения мозга и глаза, по данным исследователей, указаны церебральный атеросклероз, повышение/колебания артериального давления, ишемическая болезнь сердца, нарушения углеводного обмена. Вызванные этими этиологическими факторами расстройства системного кровоснабжения ведут к прогрессирующей нехватке поступления кислорода к органам и тканям с последующим развитием внутритканевой и клеточной гипоксии, а следом и целого ишемического внутриклеточного каскада биохимических нарушений, приводящих к дисфункции, а иногда и к гибели клеток. Помимо прямого гипоксически-ишемического поражения клеток нервной и зрительной систем, вклад в прогрессирование этих заболеваний вносит эндотелиальная дисфункция, которая приводит к выраженному изменению стенки на уровне мелких сосудов, изменению её реактивности и нарушению коагуляционных свойств крови и, как следствие, к постепенной кумуляции ишемических и вторичных дегенеративных изменений в клетках мозга и глаза. Соответственно, знание этиологических факторов и закономерностей развития сочетанного ишемического поражения головного мозга и органа зрения могут позволить уточнить комплекс диагностических мероприятий, разработать превентивные меры профилактики, а также назначать патогенетически обоснованное лечение уже имеющейся патологии.

Ключевые слова: дисциркуляторная энцефалопатия, сосудистая оптическая нейропатия, глазной ишемический синдром, этиология, патогенез

Статья получена: 25.05.2022

Статья принята: 02.11.2022

Статья опубликована: 29.12.2022

Для цитирования: Юрьева Т.Н., Зайка А.А. Концепция коморбидности дисциркуляторной энцефалопатии и сосудистой оптической нейропатии (обзор литературы). *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(6): 181-193. doi: 10.29413/ABS.2022-7.6.18

THE CONCEPT OF COMORBIDITY OF DYSCIRCULATORY ENCEPHALOPATHY AND VASCULAR OPTICAL NEUROPATHY (LITERATURE REVIEW)

Iureva T.N.^{1, 2, 3},
Zaika A.A.⁴

¹ Irkutsk Branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution (Lermontova str. 337, Irkutsk 664033, Russian Federation)

² Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (Yubileyniy 100, Irkutsk 664049, Russian Federation)

³ Irkutsk State Medical University (Krasnogo Vosstaniya str. 1, Irkutsk 664003, Russian Federation)

⁴ Clinical Hospital of the Irkutsk Scientific Center, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (Lermontova str. 283v, Irkutsk 664033, Russian Federation)

Corresponding author:

Alyona A. Zaika,
e-mail: zaika.aa@mail.ru

ABSTRACT

The analysis of literature data on ischemic damage to the brain and the organ of vision was carried out in order to study etiological factors, pathogenetic processes, parallel flow and mutual influence of two nosological forms: dyscirculatory encephalopathy and vascular optic neuropathy. According to the World Health Organization, there is much more people suffering from cardiovascular diseases: atherosclerosis, hypertension, diabetes mellitus and coronary heart disease. These diseases result in ischemic damage to a number of vital organs, including the central nervous system and the visual analyzer. Chronic vascular pathology of both the brain and the eye is one of the leading causes of patients' life quality decrease of and their disability. The "triggering" causes of brain and eye damage, according to researchers, are cerebral atherosclerosis, elevating/fluctuating blood pressure, coronary heart disease, and carbohydrate metabolism disorders. Disorders of the systemic blood supply caused by these etiological factors lead to a progressive lack of oxygen supply to organs and tissues, followed by the development of intracellular and cellular hypoxia, and an ischemic intracellular cascade of biochemical disorders leading to dysfunction and sometimes cell death.

In addition to direct hypoxic-ischemic damage of the nervous and visual systems cells, endothelial dysfunction contributes to the progression of these diseases, leading to a pronounced change in the wall at the level of small vessels, a change in its reactivity and a violation of the coagulation properties of blood, and as a consequence, to a gradual accumulation of ischemic and secondary degenerative changes in brain and eye cells.

Knowledge of etiological factors and patterns of development of brain and eye combined ischemic damage can allow clarifying the complex of diagnostic measures, developing preventive measures, as well as prescribe pathogenetically justified treatment of existing pathology.

Key words: dyscirculatory encephalopathy, vascular optical neuropathy, ocular ischemic syndrome, etiology, pathogenesis

Received: 25.05.2022

Accepted: 02.11.2022

Published: 29.12.2022

For citation: Iureva T.N., Zaika A.A. The concept of comorbidity of dyscirculatory encephalopathy and vascular optical neuropathy (literature review). *Acta biomedical scientifica*. 2022; 7(6): 181-193. doi: 10.29413/ABS.2022-7.6.18

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Высокая распространённость сердечно-сосудистых заболеваний является одной из важнейших проблем современной теоретической и клинической медицины. Болезни системы кровообращения занимают одно из ведущих мест среди заболеваний, характеризующихся устойчивым ростом и стремительной распространённостью среди населения. Согласно многолетнему исследованию динамики сердечно-сосудистых заболеваний, проведённому А.А. Савиной и С.И. Фейгиновой с 2007 по 2019 г. на базе ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России, ведущими нозологическими формами на протяжении данного периода, как по первичной, так и по общей заболеваемости, были болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением (35 и 45 % соответственно), ишемическая болезнь сердца (22 и 21,6 %) и цереброваскулярные болезни (23 и 20 %), при этом показатель первичной заболеваемости взрослого населения болезнями системы кровообращения за эти 13 лет вырос на 42 %, общей заболеваемости – на 24 %. По данным Федеральной службы государственной статистики, в России сосудистые заболевания мозга занимают второе место в структуре смертности от болезней системы кровообращения (39 %) и общей смертности населения (23,4 %) и лидирующее место среди инвалидности. На сегодняшний день в мире цереброваскулярными болезнями страдает около 9 млн человек [1–3], в России этот показатель достигает почти 6 млн [1]. В РФ ежегодно регистрируется более 450 тысяч случаев инсульта (80 % из которых имеют ишемический характер, остальные 20 % – геморрагический характер поражения центральной нервной системы), при этом около трети пациентов погибает в остром периоде заболевания, а среди выживших после инсульта не менее 75 % имеют стойкую инвалидность. Заболеваемость инсультом в России составляет 2,5–3,0 случая на 1000 населения в год [2–5], в 2020 г. в Иркутской области данный показатель составил 3,1 случая на 100 000 населения [6].

Несомненно, инсульт является наиболее тяжёлой формой сосудистого поражения головного мозга. Но намного более широкое распространение имеют хронические расстройства мозгового кровообращения [6–11]. На фоне успехов, достигнутых за последние десятилетия в изучении инсульта, становится всё более очевидным отставание в решении теоретических и практических аспектов проблемы хронической сосудистой патологии мозга [11–17].

По мнению большинства авторов, самым частым неврологическим синдромом хронического сосудистого поражения головного мозга является так называемая дисциркуляторная энцефалопатия [8, 12, 16, 17]. При проведении профилактических осмотров данная патология выявляется не только в пожилом возрасте, но и в 20–30 % случаев даже у лиц трудоспособного

возраста [5, 7, 8, 11, 18, 19]. Цереброваскулярные болезни наносят обществу огромный экономический ущерб. Так, по данным Росстата, в 2020 г. число случаев временной нетрудоспособности составило более 200 000, а число дней временной нетрудоспособности – более 5 млн. Согласно данным литературы, затраты на диагностику, лечение и последующую реабилитацию составляют 16,5–22 млрд долларов ежегодно, что является большим бременем для экономики всех стран [2, 5, 17]. В связи с ростом количества человек пожилого возраста, а также молодых лиц, страдающих артериальной гипертензией, атеросклерозом и рядом других сердечно-сосудистых заболеваний, число пациентов с клиникой цереброваскулярной патологии в нашей стране неуклонно растёт, составляя не менее 700 на 100 000 населения [1, 3, 20]; по данным Росстата, в 2020 г. с данным диагнозом было зарегистрировано 5520 человек на 100 000 взрослого населения.

Другой, не менее значимой, проблемой среди хронических цереброваскулярных болезней является сосудистая патология зрительного нерва и сетчатки. Офтальмологами отмечено, что данная группа заболеваний является фактором нарушения зрения, часто приводящим к слепоте и инвалидизации больного. По данным НИИ Гельмгольца, до 75 % пациентов с клиникой дисциркуляторной энцефалопатии предъявляют жалобы на прогрессирующее снижение зрения. Исследователи выяснили, что за последние 10 лет частота сосудистой патологии глаза увеличилась в 1,7–4,0 раза, а доля сосудистого поражения зрительного нерва составляет 49,3–50,5 % [21–25]. Так, на начало 2014 г. в РФ из 100 000 человек 98 являлись инвалидами по зрению, из которых более 14 % составили инвалиды вследствие развития неглаукомной ишемической оптикопатии [26].

Собирательным понятием поражения органа зрения, обусловленного нарушением орбитальной гемодинамики, является глазной ишемический синдром (ГИС) [27–32]. ГИС включает в себя несколько заболеваний, объединённых общим синдромом – недостаточностью кровоснабжения периферического зрительного анализатора вследствие окклюзии и стенотических поражений внутренней сонной и глазничной артерий. По данным различных авторов, глазной ишемический синдром чаще встречается у мужчин (в 4–5 раз), чем у женщин в возрасте от 40 до 70 лет [23, 25, 26, 28, 33].

КОНЦЕПЦИЯ ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

По современным представлениям, хроническая ишемия мозга или дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ) – это синдром хронического прогрессирующего многоочагового или диффузного поражения головного мозга различной этиологии, проявляющийся разнообразными неврологическими, нейропсихологическими и психическими нарушениями, который развивается в результате повторных острых нарушений мозгового кровообращения

ния и/или хронической недостаточности кровоснабжения головного мозга [9, 12, 17, 34–36].

Впервые изучать клинические проявления заболевания и его возможные причины начали в конце XIX в. Тогда, в 1984 г., О. Бинсвангер впервые в статье описал пациентов с медленно прогрессирующими когнитивными нарушениями и прогрессирующей атрофией белого вещества, связав эти изменения с недостаточностью кровоснабжения головного мозга. В 1902 г. А. Альцгеймер подтвердил эти данные, сопоставив симптомы заболевания пациентов с результатами микроскопического исследования ткани мозга и доказав, что причиной поражения белого вещества служит именно атеросклероз мозговых сосудов. Следующим этапом в исследовании ДЭ были работы отечественных учёных: в 1958 г. Г.Н. Максудов и В.А. Коган опубликовали работу о постепенно прогрессирующем диффузном поражении головного мозга, обусловленном медленно нарастающим ухудшением кровоснабжения мозговой ткани, и предложили термин «дисциркуляторная энцефалопатия». В качестве возможных причин назывались атеросклероз, артериосклероз, артериальная гипертензия и их сочетание. В то время вопросы поражения мелких церебральных сосудов были разработаны плохо, и ключевым фактором развития энцефалопатии считалась патология крупных магистральных артерий головы, приводящая к дисциркуляции в зонах смежного кровоснабжения. В начале 1970-х годов концепция дополнилась понятием «мультиинфарктного состояния», согласно которому прогрессирование заболевания связано с множественным последовательным развитием инфарктов белого вещества в клинически значимых и «немых» зонах головного мозга [2, 7, 10, 34, 37–39]. В 1976 г. Е.В. Шмидтом, Д.Н. Луневым и Н.В. Верещагиным были описаны клинические стадии синдрома хронического ишемического поражения центральной нервной системы. Согласно данной классификации, выделяют 4 стадии заболевания: стадию начальных проявлений нарушения мозгового кровообращения, первую, вторую и третью стадии ДЭ, каждая из которой в свою очередь может быть компенсированной, субкомпенсированной и декомпенсированной. Ядром клинических проявлений данного заболевания являются когнитивные нарушения: они лучше других проявлений коррелируют с объёмом поражённой мозговой ткани, зачастую определяют тяжесть состояния, позволяют отследить его динамику [5, 8, 9, 13, 18]. Тем не менее, у части больных основной причиной инвалидизации могут становиться и другие клинические проявления. При неврологическом обследовании выявляются различные симптомы, которые могут формировать ведущие синдромы, приводящие к дезадаптации пациента. К ним относятся цефалгический, психопатологический, дисмнестический, пирамидный, амиостатический, псевдобульбарный, вестибуло-атактический синдромы, а также синдром зрительных нарушений [8, 10, 32, 34, 39–41].

Наряду с ДЭ используется ряд других терминов: хроническая ишемия мозга, хроническая недостаточность мозгового кровообращения, цереброваскулярная недо-

статочность и т. п. В МКБ-10 термин ДЭ отсутствует, однако в отечественной неврологии используется именно эта формулировка для обозначения поражения головного мозга, обусловленного хронической гипоперфузией церебральных структур [4, 5, 7, 9, 15].

На сегодняшний день известно, что причиной ишемии является редукция мозгового кровотока. В норме мозговой кровоток составляет 50–55 мл в минуту на 100 г вещества мозга, при этом из крови экстрагируется до 50 % кислорода и 10 % глюкозы. Большой объём вырабатываемой энергии используется на поддержание энергетического метаболизма, а оставшаяся часть расходуется на высвобождение и функционирование нейромедиаторов и клеточных структур мозга [13–15, 19]. Механизмы ауторегуляции мозгового кровотока осуществляются в соответствии с уровнем артериального давления, помимо этого существуют метаболический и нейрогенный контроль регуляции, что в итоге обеспечивает поддержание и постоянство перфузионного давления в артериях головного мозга [14, 41–44]. При снижении мозгового кровотока менее 50 мл на 100 г вещества мозга происходит снижение синтеза белков и экспрессии генов. При сохранении или нарастании редукции кровотока развивается ряд патологических изменений, который сводится к следующим этапам: снижение кровотока (местная, органная ишемия) → снижение напряжения кислорода в мозговой ткани (гипоксия), приводящее к развитию и прогрессированию энергетического дефицита → снижение скорости аэробного гликолиза → уменьшение синтеза АТФ, АДФ и АМФ → активация фосфофруктокиназы → усиление анаэробного гликолиза за счёт использования гликогена → временная стабилизация энергообмена в нейроне → истощение запасов гликогена в клетке с одновременным накоплением лактата → развитие внутриклеточного ацидоза → снижение pH цитоплазмы → инактивация фосфофруктокиназы → снижение скорости гликолиза → постепенное развитие тяжёлого энергодефицита клетки → снижение активности трансмембранных белков, K/Na-АТФазы → недостаточность K/Na насоса [19, 34, 45–47]. Эти процессы ведут сразу к нескольким нарушениям: дисбалансу микроэлементов (повышение внеклеточного кальция и внутриклеточного натрия), задержке воды внутри нейрона с последующим «мутным набуханием» и развитием «баллонной дистрофии»; нарушению процессов реполяризации/деполяризации мембран с повышением концентрации кальция в клетке → активация кальций-зависимых протеаз, фосфолипаз, нарушение фосфорилирования белков. Помимо перечисленного «ишемического каскада», внутриклеточная гипоксия стимулирует синтез оксида азота, что наряду с нарушением деполяризации мембран приводит к выбросу глутамата, активации NMDA- и AMPA-рецепторов и провоцирует развитие оксидантного стресса, приводящего к накоплению свободных радикалов, активации процессов перекисного окисления липидов и их избыточного накопления [46, 48–50]. Наряду со свободно-радикальным окислением в процессе функциониро-

вания клеток вырабатываются вещества, обладающие антиоксидантным действием и тормозящие деструктивные процессы [51–54]. За сохранение окислительно-антиоксидантного равновесия, являющегося важнейшим механизмом гомеостаза, отвечают некоторые внутриклеточные ферменты: супероксиддисмутаза, инактивирующая свободные радикалы, и каталаза, разлагающая перекись водорода. При длительной ишемии мозга происходит истощение антиоксидантных систем. При взаимодействии свободных радикалов с фосфолипидами мембраны клеток происходит увеличение вязкости последних, утрата их барьерных функций. Таким образом развиваются реакции местного воспаления, микроваскулярные нарушения, повреждение гематоэнцефалического барьера и некроз клеток [5, 9, 15, 53–56]. Помимо вышеперечисленных внутриклеточных изменений прогрессирование ДЭ обусловлено и сопутствующими патогенетическими механизмами, усугубляющими ишемию мозговой ткани: это и повышение вязкости крови, и снижение реактивности сосудистой стенки, и нарастание степени стеноза при атеросклеротическом процессе, и прямое повреждение сосудистой стенки во время резкого и/или частого повышения АД, и ряд других [7, 8, 11, 17, 57–59]. За последние годы достигнут прогресс в понимании различных аспектов патогенеза сосудистых заболеваний головного мозга благодаря широкому внедрению методов нейро- и ангиовизуализации, методов изучения церебрального кровотока и метаболизма, поэтому связь ДЭ с диффузным/многоочаговым поражением малых церебральных артерий и, как следствие, ткани мозга на сегодняшний день не вызывает сомнений, однако, по мнению большинства исследователей, недостаточно глубоко изучена и требует уточнения [60–63].

КОНЦЕПЦИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ ОПТИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИИ

Сосудистая патология зрительного нерва насчитывает более чем столетнюю историю. Впервые об ишемическом поражении органа зрения было упомянуто T.R. Hedges в 1963 г., когда он описал случай снижения зрения с очагами кровоизлияний на периферии глазного дна с расширением вен сетчатки у пациента с полной обструкцией ЛВСА. Автор связал эти явления с гипоксическими процессами в сетчатке, которые были вызваны стенозом каротидных артерий. В этом же году T.P. Kearns и R.W. Hollenhorst сообщили о развитии зрительных нарушений при формировании прогрессирующего стеноза сонных артерий. Несмотря на развитие в последующем фундаментальных медицинских дисциплин, расширения лабораторных и инструментальных методов исследования, способствовавших изучению этих состояний и расширения понятий сосудистой патологии органа зрения, тем не менее, до сих пор не существует единой терминологии и классификации, а также чётких характеристик клинических форм оптических нейропатий [21, 23, 26, 29, 33, 46, 64].

В настоящее время под оптической нейропатией понимают группу заболеваний, при которых повреждаются волокна зрительного нерва от сетчатки до зрительной коры головного мозга [22, 25, 26, 65].

Первая классификация сосудистых оптических нейропатий принадлежит О.И. Шерешевской. В 1968 г. она выделила сосудистый папиллит, сосудистый ретробульбарный неврит, ишемический отёк диска зрительного нерва и склеротическую атрофию зрительного нерва с экскавацией и без неё [66]. Спустя 20 лет И.А. Ерёмко выделил острое поражение зрительного нерва (сосудистый секторальный папиллит, ишемический отёк ДЗН, сосудистый ретробульбарный неврит) и хроническое поражение в виде хронической сосудистой недостаточности зрительного нерва, простую склеротическую атрофию зрительного нерва и склеротическую атрофию зрительного нерва с псевдоглаукоматозной экскавацией [67].

В 2001 г. Л.Н. Тарасова и соавт. обобщили всю сосудистую патологию глазного яблока термином «глазного ишемического синдрома». Было предложено два типа течения синдрома: острый и первично-хронический. К группе острой ишемии заднего отрезка глаза отнесли преходящую монокулярную слепоту, острое нарушение кровообращения в центральной артерии сетчатки и её ветвях, переднюю и заднюю острую ишемическую нейропатию, триангулярный синдром Амалрика, острую ишемическую окулопатию. Первично-хронический тип глазного ишемического синдрома характеризуется постепенным двусторонним снижением зрения и встречается в различных формах: хроническая ишемическая нейрооптикапатия или сосудистая оптическая нейропатия, хроническая ишемическая ретинопатия, хроническая ишемическая хориоидеопатия, хроническая ишемическая окулопатия и открытоугольная глаукома с ишемией переднего сегмента. Та часть глазного ишемического синдрома, которая обусловлена атеросклеротическим поражением сонных артерий, сопровождающимся длительной, устойчивой недостаточностью местного кровообращения, в настоящее время носит название хронической сосудистой оптической нейропатии, и на её долю приходится от 8 до 12 % больных ГИС [26, 31–33, 46, 64, 65].

Спустя несколько лет, в 2008 г., А.Ф. Бровкина и А.Г. Щуко сформулировали причинную (этиологическую) классификацию оптических нейропатий, выделив компрессионную, ишемическую, воспалительную, гипербарическую, травматическую, радиационную, метаболическую и врождённую оптическую нейропатию, указав, что в основе патологического процесса лежат гипоксия и ишемия нервных волокон с ослаблением антиоксидантной активности, которым могут предшествовать нарушения кровообращения, компрессия нервных волокон, блокада аксонального транспорта, интоксикация, активизация перекисных процессов и нейротоксических реакций. Однако степень интенсивности этих механизмов, место их приложения и последовательность появления зависят от основного этиологического фактора [68].

В 2011 г. S.S. Haeger выделил пять форм оптикопатий, разделив их на две большие группы: переднюю ишемическую оптическую нейропатию (артериитную, связанную с гигантоклеточным артериитом, и неартериитную, не связанную с гигантоклеточным артериитом) и заднюю ишемическую оптическую нейропатию (артериитную, связанную с гигантоклеточным артериитом; неартериитную, не связанную с гигантоклеточным артериитом; хирургическую или послеоперационную, связанную с хирургическим вмешательством, системного характера).

Согласно российским клиническим рекомендациям по офтальмологии (2009 г.), все ишемические процессы в зрительном нерве делят на острые (передняя и задняя ишемическая нейропатия) и хронические нейропатии. Этиологически острая форма может быть как связана, так и не связана с васкулитом. Хронические формы нейропатий включают глаукоматозную атрофию зрительного нерва, ишемию зрительного нерва центрального генеза и ишемию зрительного нерва на фоне выраженного поражения на уровне сосудов высокого давления. Предлагают выделять следующие формы хронической ишемической нейропатии, которые являются стадиями её развития: хроническую сосудистую недостаточность зрительного нерва, простую склеротическую атрофию зрительного нерва, склеротическую атрофию зрительного нерва с псевдоглаукоматозной экскавацией.

Следует отметить, что отсутствие общепринятой классификации оптических нейропатий лишает врача чёткого представления об этой нозологии, последовательности развития патологических процессов, а значит, и своевременной диагностики и лечения данных заболеваний.

Глазной ишемический синдром интересовал большое количество исследователей, каждый из которых отмечал, что патогенез и проявления данной патологии многогранны и до конца не ясны [30–32, 69–72]. В настоящее время выделяют три основных патофизиологических звена в развитии сосудистых ишемических заболеваний глаза. Первое звено обусловлено нарушением центрального кровообращения: гипертоническая болезнь, атеросклероз, дисфункцией насосной функции сердца [24, 26, 28]. Снижение местного органотканевого кровообращения считается вторым звеном прогрессирования болезни и проявляется в виде уменьшения притока артериальной крови вследствие нейрогенных, гуморальных и «механических» причин [21, 23, 26, 27, 31, 73]. Нейрогенные нарушения в виде преобладания симпатoadренальных влияний, а также вследствие снижения активности парасимпатических влияний на артериолы и прекапилляры ведут к дебюту вазоконстрикторных реакций сосудистой стенки. Поддерживает длительное сужение сосудов «гуморальный» механизм, связанный с увеличением содержания в тканях биологически активных веществ с вазоконстрикторным эффектом (ангиотензин II, вазопрессин, катехоламины) и (или) с повышением чувствительности к ним сосудистой стенки при накоплении в ней ионов натрия и кальция [74]. Наличие морфологических изменений в сосудах в виде

эмбола, тромба, атеросклеротической бляшки объясняет «механический» генез ишемии, обусловленный препятствием току крови по артериолам из-за уменьшения их просвета, вплоть до полного закрытия. К третьей причине появления и прогрессирования ишемических поражений зрительного анализатора относится нарушение кровообращения в сосудах микроциркуляторного русла. Из-за чрезвычайно разветвлённой сети мелких сосудов диаметром меньше размера эритроцита и наличия прекапиллярных сфинктеров состояние кровотока и, как следствие, обмен газами и питательными веществами через сосудистую стенку будут зависеть от состояния последней и реологических свойств крови [27, 31, 73, 75]. Поэтому склонность к гиперкоагуляции, изменение чувствительности тромбоцитов и прогрессирование эндотелиальной дисфункции ведут к снижению кровоснабжения и усугублению гипоксических изменений в тканях глаза.

Благодаря системному подходу изучения сосудистой патологии органа зрения, в течение последних 10 лет была значительно обновлена общая концепция формирования хронического ишемического поражения зрительного анализатора; наряду с этим, индивидуальные особенности развития данной патологии по-прежнему остаются предметом научного поиска.

КОНЦЕПЦИЯ КОМОРБИДНОСТИ ДЭ И ИШЕМИЧЕСКИХ ОПТИЧЕСКИХ НЕЙРОПАТИЙ

Учитывая общую группу этиологических факторов дисциркуляторной энцефалопатии и сосудистой оптической нейропатии (атеросклеротические поражения магистральных артерий, микроангиопатия, артериальная гипертензия), можно предположить их одновременное наличие у одного пациента. На это указывают даже первые исследования отечественных и зарубежных учёных, проведённые в конце XX века, где основными патогенетическими механизмами развития этих заболеваний считались редукция мозгового кровотока за счёт стенозирующего атеросклероза сонных артерий и гемодинамические нарушения, обусловленные как повышением, так и понижением артериального давления. Постепенное или внезапное снижение церебрального кровотока приводило к формированию целого каскада ишемических изменений в клетках, белом веществе центральной нервной системы и в зрительном анализаторе [19, 21, 25, 26, 29, 40, 46, 64]. В последующем, при появлении новых методов обследования пациентов углублялись знания об этиопатогенетических механизмах параллельного развития данных состояний. Однако, как указывают сами исследователи, дебют, прогрессирование и клинические проявления глазного ишемического синдрома у пациентов с хронической ишемией мозга изучены недостаточно [25, 26, 28, 30, 32, 46, 64], и раскрыты лишь единичные звенья многокомпонентного сочетанного патогенеза ишемического (как острого, так и хронического) по-

ражения органа зрения и нервной системы [23, 25, 26, 30, 32, 62, 67, 69, 73].

Интересен тот факт, что практикующие врачи ис- следовали в первую очередь острые формы ишемиче- ского поражения зрительного анализатора у пациен- тов с дисциркуляторной энцефалопатией, т. к. именно они являются основной причиной инвалидизации па- циентов, либо всю группу глазного ишемического син- дрома. Отдельному изучению хронических форм ише- мического поражения органа зрения посвящено мало работ, и в основном они касаются особенностей клини- ческих проявлений ГИС у пациентов с сердечно-сосу- дистыми заболеваниями. Исследований, посвящённых разработке и изучению патогенетических механизмов развития ишемической нейрооптикопатии у пациен- тов с ДЭ, крайне мало, и они затрагивают, как правило, лишь один из множества возможных этапов развития ишемического поражения зрительной системы. Так, со- гласно работе С.М. Маккаевой и соавт. (2010), у части па- циентов с энцефалопатией может развиваться клиника как острой, так и хронической нейрооптикопатии. Сре- ди причин указывались атеросклеротические измене- ния сосудов шеи, гипертоническая болезнь, ишемиче- ская болезнь сердца. По результатам исследования, основными патогенетическими механизмами дебюта и прогрессирования ишемических оптикопатий явились дислипидемия, снижение скорости кровотока в сонных артериях, изменение показателя P100 по результатам проведения ЗВП; с лечебной целью был предложен ци- тиколлин и немедикаментозные способы лечения – гиру- дотерапия, внутривенное лазерное или транскутанное облучение крови и их сочетание. По данным М.Н. Поно- маревой и соавт. (2010), исследовавших острую и хро- ническую сосудистую патологию зрительного нерва у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в качестве этиологических и патогенетических фак- торов вновь были подтверждены атеросклероз, арте- риальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, дислипидемия, снижение общего и регионарного кро- вотока, а также наличие особых генотипов. Выявлено, что носительство генотипа 12 полиморфизма del-425 гена *c-fms* является потенциальным фактором риска развития хронической ишемической нейрооптикопа- тии у пожилых женщин при наличии у них артериаль- ной гипертензии и ишемической болезни сердца; у муж- чин таким геном, повышающим риск развития храни- ческого ишемического поражения зрительного анали- затора, является генотип 12 полиморфизма 3'-UTR гена *c-fms*. Часть исследования была посвящена оценке эф- фективности длительного приёма симвостатина. Уста- новлено, что 6-месячный приём препарата в дозе 10 мг достоверно снижал уровень общего холестерина, так- же было отмечено улучшение состояния сосудистой стенки и повышение её способности к вазодилатации. В 2013 г. Д.К. Махкамова определила, что результатом ишемии мозга и зрительных путей вследствие сниже- ния кровоснабжения из-за атеросклеротического пора- жения и гипертонической перестройки сосудов у паци- ентов с цереброваскулярной патологией является ис-

тончение волокон зрительного пучка (по данным МР- трактографии), и, как следствие, развитие ГИС. Для диа- гностики ишемического поражения зрительных нервов, помимо МР-трактографии, предлагалось использовать цветовую кампиметрию и ЗВП. В 2014 г. Е.В. Бань проде- монстрировала взаимосвязь стенозирования и псилате- ральной ВСА с состоянием гемодинамики глаза и зри- тельных функций при острых артериальных наруше- ниях кровообращения сетчатки и зрительного нерва. По данным различных неврологических и офтальмоло- гических исследований, за последние 5 лет вновь неод- нократно подчёркивалась этиопатогенетическая связь между появлением и развитием хронической ишемии мозга и сосудистой оптической нейропатии [21, 23, 26, 76–80]. Результаты обследования пациентов с дисцир- куляторной энцефалопатией, сочетанной с сосудистой оптической нейропатией, проведённого на базе Ир- кутского филиала НМИЦ МНТК «Микрохирургия глаза» и Больницы ИНЦ СО РАН, также выявили в качестве эти- ологических факторов наличие фоновых сосудистых за- болеваний: гипертонической болезни, церебрального атеросклероза, ишемической болезни сердца в форме фибрилляции предсердий. Изменения сосудистой стен- ки, гемореологических свойств крови, скоростных пока- зателей постепенно приводили к обеднению местного органотканевого кровотока, что подтвердилось данны- ми ангио-СТ в виде достоверного снижения плотности сосудистой сети в поверхностном и глубоком капилляр- ном сплетении; и вызывало сначала функциональные, а затем и структурные изменения, что также подтвер- дилось данными электрофизиологических исследова- ний, в частности, по данным исследований полей зре- ния выявлены депрессия световой чувствительности, снижение среднего порога чувствительности сетчатки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведённый анализ литературы показал, что суще- ствующие представления о параллельном течении и вза- имном влиянии дисциркуляторной энцефалопатии и со- судистой оптической нейропатии нуждаются в уточне- нии. Очевидно, что исследование вклада эндотелиаль- ной дисфункции в развитие и прогрессирование одно- моментного ишемического поражения мозга и зрения, состояния и корреляции свободно-радикальных про- цессов, а также липидных изменений и показателей эн- дотелиальной дисфункции у пациентов с сочетанной патологией может помочь более полному пониманию природы ишемических цереброваскулярных и окуляр- ных нарушений. Нет литературных данных, и требуется изучение закономерностей гемодинамических измене- ний с использованием углублённых методов исследова- ния состояния глазного кровотока (ангио-СТ), функци- ональных и структурных изменений головного мозга и зрительной системы у пациентов с ДЭ и хронической ишемической нейрооптикопатией. Полученная инфор- мация может стать обоснованием для назначения ком- плексной патогенетически обоснованной и рациональ-

ной терапии сочетанной ишемической патологии головного мозга и органа зрения.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России. *Общая заболеваемость взрослого населения в России в 2017 году. Статистические материалы. Часть IV.* М.; 2018.
2. Шавловская О.А. Медико-социальные аспекты пожилого возраста. *Общество и здоровье: современное состояние и тенденции развития: Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием.* 2013; 2: 365-371.
3. Скворцова В.И., Шетова И.М., Какорина Е.П., Камкин Е.Г., Бойко Е.Л., Дашьян В.Г. и др. Организация помощи пациентам с инсультом в России. Итоги 10 лет реализации Комплекса мероприятий по совершенствованию медицинской помощи пациентам с острыми нарушениями мозгового кровообращения. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2018; 12(3): 5-12. doi: 10.25692/ACEN.2018.3.1
4. Шахпаронова Н.В., Кадыков А.С. Антиоксидантная терапия при цереброваскулярных заболеваниях. *РМЖ.* 2010; 18(26): 1570-1572.
5. Живолупов С.А., Самарцев И.Н. Современный клинический анализ цереброваскулярных заболеваний: узловые вопросы дифференциальной диагностики и патогенетического лечения. *Фарматека.* 2012; 7(240): 87-94.
6. Отчёт об исполнении целевых показателей государственной программы Иркутской области «Развитие здравоохранения» на 2019–2024 годы.
7. Левин О.С., Чимагомедова А.Ш., Полякова Т.А., Араблинский А.В. 60 лет концепции дисциркуляторной энцефалопатии – можно ли в старые мехи налить молодое вино? *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2018; 118(6-2): 13-26. doi: 10.17116/jnevro201811806213
8. Воробьёва О.В. Хроническая ишемия головного мозга: от патогенеза к терапии (рекомендации неврологу амбулаторного звена). *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2018; 2(5): 26-31.
9. Захаров В.В., Громова Д.О. Диагностика и лечение хронической недостаточности мозгового кровообращения. *Эффективная фармакотерапия.* 2015; 13: 48-54.
10. Левин О.С. Дисциркуляторная энцефалопатия: анахронизм или клиническая реальность? *Современная терапия в психиатрии и неврологии.* 2012; 3: 40-46.
11. Акарачкова Е.С., Артеменко А.Р., Беляев А.А., Кадырова Л.Р., Керимова К.С., Котова О.В. и др. Мозг как мишень для стресса и артериальной гипертензии. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2019; 3(4-2): 59-64.
12. Захаров В.В., Вахнина Н.В., Гоголева А.Г., Межмидинова С.К. Диагностика и лечение хронической ишемии головного мозга. *Медицинский совет.* 2020; 8: 36-45. doi: 10.21518/2079-701X-2020-8-36-45
13. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: From pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol.* 2010; 9(7): 689-701. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70104-6
14. Verhaaren BF, Vernooij MW, de Boer R, Hofman A, Niesse WJ, van der Lugt A, et al. High blood pressure and cerebral white matter lesion progression in the general population. *Hypertension.* 2013; 61(6): 1354-1359. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00430
15. Meissner A. Hypertension and the brain: A risk factor for more than heart disease. *Cerebrovasc Dis.* 2016; 42(3-4): 255-262. doi: 10.1159/000446082
16. Дадашева М.Н., Подрезова Л.А., Шучалин О.Г., Вишнякова Т.И., Рашидова Э.Ш., Смирнова Л.А. и др. Алгоритм терапии дисциркуляторной энцефалопатии у больных с артериальной гипертензией в общей врачебной практике. *РМЖ.* 2009; 17(20): 1320-1324.
17. Рачин А.П., Выговская С.Н., Нувахова М.Б., Дорогинина А.Ю. Хроническая ишемия головного мозга – от правильной диагностики к адекватной терапии. *РМЖ.* 2015; 23(12): 694-698.
18. Путилина М.В. *Когнитивные расстройства при цереброваскулярной патологии.* М.: МИА-Принт; 2011.
19. Верткин А.Л., Силина Е.Г. *Хроническая ишемия головного мозга. Руководство для практических врачей.* М.: Эксмо; 2020.
20. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Эпидемиология инсульта в России. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2003; 8: 4-9.
21. Тузлаев В.В., Егоров В.В., Кравченко И.З., Смолякова Г.П. Клинические особенности глазного ишемического синдрома при атеросклеротических поражениях внутренней сонной артерии. *Практическая медицина.* 2018; 16(5): 173-178.
22. Завгородняя Т.С., Саржевская Л.Э., Безденежная О.А., Безугла Е.А. *Глазной ишемический синдром. Современные принципы диагностики и лечения.* Запорожье; 2012.
23. Фролов М.А., Алякам К.М. Проявления глазного ишемического синдрома у больных с атеросклеротическим стенозом экстракраниальных отделов сонных артерий. *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова.* 2013; 8(4): 25-28.
24. Плюхова А.А., Балацкая Н.В., Будзинская М.В. Изменения органа зрения при системном атеросклерозе. *Вестник офтальмологии.* 2013; 129(1): 71-74.
25. Пономарева М.Н. *Диагностика и медикаментозная коррекция нарушений гемодинамики при ишемической нейропатии зрительного нерва у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями:* автореф. дис. ... докт. мед. наук. М.; 2010.
26. Фролов М.А., Саховская Н.А., Фролов А.М., Прямыков А.Д. Особенности глазного ишемического синдрома при сердечно-сосудистой патологии. Обзор литературы. *Офтальмология.* 2020; 17(2): 188-194. doi: 10.18008/1816-5095-2020-2-188-194
27. Киселёва Т.Н., Тарасова Л.Н., Фокин А.А., Богданов А.Г. Кровоток в сосудах глаза при двух типах течения глазного ишемического синдрома. *Вестник офтальмологии.* 2001; 117(1): 22-24.
28. Пономарева М.Н., Кляшев С.М., Коновалова Н.А., Скляр Л.В., Сазонов Н.Н., Эльмер Л.И. Атеросклеротическое поражение сосудов каротидного бассейна – фактор ишемической нейропатии у лиц геронтологического возраста. *Материалы V Евро-азиатской конференции по офтальмохирургии.* Екатеринбург; 2009: 322-323.

29. Макхамова Д.К. Этиопатогенез развития глазного ишемического синдрома. *Вестник офтальмологии*. 2017; 133(2): 120-124. doi: 10.17116/oftalma20171332120-124
30. Маккаева С.М., Южакова О.И., Рамазанова Л.Ш., Алигаджиева Л.Г. *Новые аспекты патогенеза глазного ишемического синдрома*. URL: <http://www.eyenews.ru/news/item108118> [дата доступа: 24.05.2022].
31. Hazin R, Daoud YJ, Khan F. Ocular ischemic syndrome: Recent trends in medical management. *Curr Opin Ophthalmol*. 2009; 20(6): 430-433. doi: 10.1097/ICU.0b013e3283313d38
32. Terelak-Borys B, Skonieczna K, Grabska-Liberek I. Ocular ischemic syndrome – a systematic review. *Med Sci Monit*. 2012; 18(8): RA138-RA144. doi: 10.12659/msm.883260
33. Кацнельсон Л.А., Форофонов Т.И., Бунин А.Я. *Сосудистые заболевания глаз*. М.: Медицина; 1990.
34. Федин А.И. Диагностика и лечение хронической ишемии мозга. *Consilium Medicum*. 2016; 18(2): 8-12. doi: 10.26442/2075-1753_2016.2.8-12
35. Менделевич Е.Г. Хроническая мозговая сосудистая недостаточность: клинико-нейровизуальные параметры, факторы риска и нейропротективная терапия. *РМЖ*. 2016; 24(7): 424-428.
36. Левин О.С. Подходы к диагностике и лечению когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии. *Трудный пациент*. 2008; 6(11): 14-20.
37. Friedman M, Rosenman RH. Association of specific overt behavior pattern with blood and cardiovascular findings; blood cholesterol level, blood clotting time, incidence of arcus senilis, and clinical coronary artery disease. *J Am Med Assoc*. 1959; 169(12): 1286-1296. doi: 10.1001/jama.1959.03000290012005
38. Пузин М.Н. *Нервные болезни*. М.: Медицина; 2002.
39. Charidimou A, Pantoni L, Love S. The concept of sporadic cerebral small vessel disease: A road map on key definitions and current concepts. *Int J Stroke*. 2016; 11(1): 6-18. doi: 10.1177/1747493015607485
40. Душин Н.В., Радыш Б.Б., Гончар П.А., Кутенев А.В. Зрительные расстройства как проявления транзиторных ишемических атак в вертебрально-базиллярном бассейне. *Вестник офтальмологии*. 2001; 117(2): 27-29.
41. Marshall RS. Effects of altered cerebral hemodynamics on cognitive function. *J Alzheimers Dis*. 2012; 32(3): 633-642. doi: 10.3233/JAD-2012-120949
42. Laurent S, Katsahian S, Fassot C, Tropeano A-I, Gautier I, Laloux B, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke*. 2003; 34(5): 1203-1206. doi: 10.1161/01.STR.0000065428.03209.64
43. Okura T, Watanabe S, Kurata M, Manabe S, Koresawa M, Irita J, et al. Relationship between cardio-ankle vascular index (CAVI) and carotid atherosclerosis in patients with essential hypertension. *Hypertens Res*. 2007; 30(4): 335-340. doi: 10.1291/hypres.30.335
44. Назарова О.А., Назарова А.В. Поражение сосудов при артериальной гипертензии. *Вестник Ивановской медицинской академии*. 2012; 17(2): 60-66.
45. Соловьева Э.Ю., Фаррахова К.И., Карнеев А.Н., Чипова Д.Т. Роль фосфолипидов при ишемическом повреждении мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016; 116(1): 104-112. doi: 10.17116/jnevro20161161104-112
46. Егоров В.В., Смолякова Г.П., Данилова Л.П. Клинико-фармакологические аспекты нейропротекции ишемическими гипоксическими поражениями зрительно-нервного аппарата глаз. *Здравоохранение Дальнего Востока*. 2014; 4(62): 37-42.
47. Левин О.С. Комбинированная фармакотерапия дисциркуляторной энцефалопатии. *Фарматека*. 2015; 9: 1-6.
48. Кузнецов В.И., Моррисон В.В., Лиско О.Б., Царева Т.Д., Сретенская Д.А., Гаврилова И.Б. и др. Липиды в структуре и функционировании биологических мембран (обзор). *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2014; 10(2): 262-266.
49. Шумахер Г.И., Воробьева Е.Н., Нечунаева Е.В., Хорева М.А., Воробьев Р.И., Симонова О.Г. и др. Роль дисфункции эндотелия в запуске иммунопатологических реакций при хронической ишемии головного мозга. *Бюллетень сибирской медицины*. 2008; 5: 214-219.
50. Афанасьев В.В. Клиническое применение цитиколина и его роль в гомеостазе клеточных мембран нейронов и органов-эффекторов. *Медицина неотложных состояний*. 2016; 1(72): 46-50.
51. Поляков И.А., Малозёмов И.В., Степанова Н.С. Антиоксидантная терапия в комплексном лечении дисциркуляторной энцефалопатии. *Terra Medica Nova*. 2009; 4-5: 22-24.
52. Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: Insights from neuroimaging. *Lancet Neurol*. 2013; 12(5): 483-497. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70060-7
53. Липовецкий Б.М. *Клиническая липидология. 2-е изд. Учебное пособие для академического бакалавриата*. М.: Юрайт; 2019.
54. Владимиров Ю.А. Биологические мембраны и незапрограммированная смерть клетки. *Соросовский образовательный журнал*. 2000; 6(9): 2-9.
55. Зинчук В.В., Глебов А.Н. NO-зависимые механизмы формирования кислородсвязывающих свойств крови при окислительном стрессе. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2007; 1(17): 139-142.
56. Евстратова О.Р., Харитонова А.С., Лущик М.В. Роль процессов свободнорадикального окисления в развитии патологий. *Международный студенческий научный вестник*. 2016; 4-2: 146-147.
57. Дорофиев Н.Н. Роль сосудистого эндотелия в организме и универсальные механизмы изменения его активности (обзор литературы). *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2018; 68: 107-116. doi: 10.12737/article_5b1a0351210298.18315210
58. Петухов В.А. Эндотелиальная дисфункция: современное состояние вопроса (по материалам научного симпозиума). *Consilium Medicum. Хирургия (Приложение)*. 2008; 1: 3-11.
59. Шабров А.В., Апресян А.Г., Добкес А.Л., Ермолов С.Ю., Ермолова Т.В., Манасян С.Г. и др. Современные методы оценки эндотелиальной дисфункции и возможности их применения в практической медицине. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2016; 12(6): 733-742. doi: 10.20996/1819-6446-2016-12-6-733-742
60. Cannistraro RJ, Badi M, Eidelman BH, Dickson DW, Middlebrooks EH, Meschia JF. CNS small vessel disease: A clinical review. *Neurology*. 2019; 92(24): 1146-1156. doi: 10.1212/WNL.00000000000007654
61. Lei Ch, Deng Q, Li H, Zhong L. Association between silent brain infarcts and cognitive function: A systematic review and meta-analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2019; 28(9): 2376-2387. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.03.036

62. Захаров В.В., Слепцова К.Б., Мартынова О.О. Хроническая ишемия мозга: взгляд из XXI века. *РМЖ*. 2021; 29(5): 45-49.

63. Сметнева Н.С., Голобородова И.В., Попкова А.М., Самойлова Н.В., Игоница Н.П., Шатрова Г.В. и др. Терапия когнитивных нарушений при хронической ишемии головного мозга в общей врачебной практике. *РМЖ*. 2018; 26(7): 15-22.

64. Кутимова В.Г., Сухорукова А.В. Клинический анализ пациентов с передней ишемической нейропатией. *Вестник Тамбовского университета. Серия: Естественные и технические науки*. 2012; 17(1): 253-255.

65. Латыпова Э.А. Эффективность применения никотиновой кислоты и пентоксифиллина в комплексном лечении заболеваний зрительного нерва. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2016; 11(1): 33-37.

66. Шершевская С.Ф., Левина Ф.Г., Ерёмченко А.И. и др. Клинические формы оптических сосудистых нейропатий у лиц пожилого и старческого возраста. *Офтальмологический журнал*. 1981; 1: 23-25.

67. Еременко А.И. *Основные формы сосудистых оптических нейропатий*: автореф. дис. ... докт. мед. наук. Одесса; 1991.

68. Бровкина А.Ф., Щуко А.Г. О дифференциальной диагностике некоторых видов оптической нейропатии. *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2008; 1: 30-33.

69. Свиринов А.В., Елисеева Т.О., Хоу Сяньжоу и др. Повышение эффективности лечения острых ишемических заболеваний зрительного нерва и сетчатки. *VII Съезд офтальмологов России: Тезисы докладов*. М.: Издательский центр «Фёдоров»; 2000; 174-175.

70. Амансахатов Ш.А., Щелкунов А.В. Эффективность лечения передней ишемической нейропатии. *VII Съезд офтальмологов России: Тезисы докладов*. М.: Издательский центр «Фёдоров»; 2000; 171.

71. Рыжаева О.В., Крикун Т.И., Гришина Е.Е. и др. К вопросу о тактике лечения ишемических поражений глаз. *VII Съезд офтальмологов России: Тезисы докладов*. М.: Издательский центр «Фёдоров»; 2000; 327.

72. Маккаева С.М., Пузин М.Н., Рамазанова Л.Ш. Клинические особенности глазного ишемического синдрома. *Клиническая неврология*. 2009; 2: 14-18.

73. Камилов Х.М., Касымова М.С., Махкамова Д.К. Состояние общей и регионарной гемодинамики при глазном ишемическом синдроме. *Вестник Тамбовского университета. Серия: Естественные и технические науки*. 2015; 20(3): 596-599.

74. Камилов Х.М., Касымова М.С., Махкамова Д.К. Нейро-биохимические критерии диагностики глазного ишемического синдрома. *Национальный журнал Глаукома*. 2016; 15(1): 46-51.

75. Пьянков В.З. Механизмы нарушения региональной гемодинамики и микроциркуляции глаза при артериальной гипертензии. *VII Съезд офтальмологов России: Тезисы докладов*. М.: Издательский центр «Фёдоров»; 2000; 288.

76. Шеремет Н.Л., Смирнова Т.В., Ронзина И.А., Ханакова Н.А., Мешков А.Д., Козловская Н.Л. и др. Анализ структуры, причин и факторов риска развития ишемической оптической нейропатии. *Вестник офтальмологии*. 2017; 133(6): 50-58.

77. Hayreh SS. Ischemic optic neuropathy. *Prog Retin Eye Res*. 2009; 28(1): 34-62. doi: 10.1016/j.preteyeres.2008.11.002

78. Arenillas JF. Intracranial atherosclerosis current concepts. *Stroke*. 2011; 42(1 Suppl): S20-S23. doi: 10.1161/STROKEA-HA.110.597278

79. Каёткина Е.В., Чистякова С.В., Иванова Н.В. Результаты комплексного лечения глазного ишемического синдрома. *Вестник Оренбургского государственного университета*. 2015; 12(187): 100-103.

80. Арустамова А.А., Покровский М.В., Шабельникова А.С., Кашуба А.С., Якушев В.И. Фармакологическое прекодиционирование ишемических повреждений сетчатки. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация*. 2012; 22-3(141): 13-19.

REFERENCES

1. Ministry of Health of the Russian Federation. Department of Monitoring, Analysis and Strategic Development of Healthcare of the Federal State Budgetary Institution "Central Research Institute of Organization and Informatization of Healthcare" of the Ministry of Health of the Russian Federation. *The general morbidity of the adult population in Russia in 2017. Statistical materials. Part IV*. Moscow; 2018. (In Russ.).
2. Shavlinskaya OA. Medical and social aspects of the elderly. *Obshchestvo i zdorov'e: sovremennoe sostoyaniye i tendentsii razvitiya: Materialy Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem*. 2013; 2: 365-371. (In Russ.).
3. Skvortsova VI, Shetova IM, Kakorina EP, Kamkin EG, Boyko EL, Dashyan VG. Healthcare system for patients with stroke in Russia. Results of 10-years implementation of the measures aimed at improvement of medical care for patients with acute cerebrovascular events. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2018; 12(3): 5-12. (In Russ.). doi: 10.25692/ACEN.2018.3.1
4. Shakhparonova NV, Kadykov AS. Antioxidant therapy in cerebrovascular diseases. *RMJ*. 2010; 18(26): 1570-1572. (In Russ.).
5. Zhivolupov SA, Samartsev IN. Modern clinical analysis of cerebrovascular diseases: Key issues of differential diagnosis and pathogenetic treatment. *Farmateka*. 2012; 7(240): 87-94. (In Russ.).
6. *Report on the implementation of the targets of the Irkutsk region state program "Development of healthcare" for 2019-2024*. (In Russ.).
7. Levin OS, Chimagomedova ASH, Polyakova TA, Arablinsky AV. 60 years towards definition of dyscirculatory (vascular) encephalopathy: can we put new wine into old wineskins? *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2018; 118(6-2): 13-26. (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro201811806213
8. Vorobyeva OV. Chronic cerebral ischemia: From pathogenesis to therapy (recommendations to an outpatient neurologist). *Russian Medical Inquiry*. 2018; 2(5): 26-31. (In Russ.).
9. Zakharov VV, Gromova DO. Diagnostics and treatment of chronic cerebrovascular insufficiency. *Effective Pharmacotherapy*. 2015; 13: 48-54. (In Russ.).
10. Levin OS. Dyscirculatory encephalopathy: Anachronism or clinical reality? *Sovremennaya terapiya v psikiatrii i neurologii*. 2012; 3: 40-46. (In Russ.).
11. Akarachkova ES, Artemenko AR, Belyaev AA, Kadyrova LR, Kerimova KS, Kotova OV, et al. The brain as a target for stress and hypertension. *Russian Medical Inquiry*. 2019; 3(4-2): 59-64. (In Russ.).
12. Zakharov VV, Vakhnina NV, Gogoleva AG, Mezhdmidnova SK. Diagnostics and treatment of chronic cerebral ischemia. *Medical Council*. 2020; 8: 36-45. (In Russ.). doi: 10.21518/2079-701X-2020-8-36-45

13. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: From pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol.* 2010; 9(7): 689-701. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70104-6
14. Verhaaren BF, Vernooij MW, de Boer R, Hofman A, Nissen WJ, van der Lugt A, et al. High blood pressure and cerebral white matter lesion progression in the general population. *Hypertension.* 2013; 61(6): 1354-1359. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00430
15. Meissner A. Hypertension and the brain: A risk factor for more than heart disease. *Cerebrovasc Dis.* 2016; 42(3-4): 255-262. doi: 10.1159/000446082
16. Dadasheva MN, Podrezova LA, Shuchalin OG, Vishnyakova TI, Rashidova ESh, Smirnova LA, et al. Algorithm of therapy of dyscirculatory encephalopathy in patients with arterial hypertension in general medical practice. *RMJ.* 2009; 17(20): 1320-1324. (In Russ.).
17. Rachin AP, Vygovskaya SN, Nuvakhova MB, Doroginina AYU. Chronic cerebral ischemia – from correct diagnosis to adequate therapy. *RMJ.* 2015; 23(12): 694-698. (In Russ.).
18. Putilina MV. *Cognitive disorders in cerebrovascular pathology.* Moscow: MIA-Print; 2011. (In Russ.).
19. Vertkin AL, Silina EG. *Chronic cerebral ischemia. Guide for practitioners.* Moscow: Eksmo; 2020. (In Russ.).
20. Gusev EI, Skvortsova VI, Stakhovskaia LV. Epidemiology of stroke in Russia. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2003; 8: 4-9. (In Russ.).
21. Tuzlaev VV, Egorov VV, Kravchenko IZ, Smoliakova GP. Clinical features of ocular ischemic syndrome in atherosclerotic lesions of the internal carotid artery. *Practical Medicine.* 2018; 16(5): 173-178. (In Russ.).
22. Zavgorodnaya TS, Sarzhevskaya LE, Bezdenezhnaya OA, Bezuglaya EA. *Ocular ischemic syndrome. Modern principles of diagnosis and treatment.* Zaporozhye; 2012. (In Russ.).
23. Frolov MA, Alkam KM. Manifestations of ocular ischemic syndrome in patients with atherosclerotic stenosis of extracranial carotid arteries. *Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center.* 2013; 8(4): 25-28. (In Russ.).
24. Pliukhova AA, Balatskaia NV, Budzinskaia MV. Ocular changes in systemic atherosclerosis. *Vestnik oftalmologii.* 2013; 129(1): 71-74. (In Russ.).
25. Ponomareva MN. *Diagnostics and drug correction of hemodynamic disorders in ischemic optic neuropathy in patients with cardiovascular diseases:* Dissertation Abstract of Cand. Sc. (Med.). Moscow; 2010. (In Russ.).
26. Frolov MA, Sakhovskaya NA, Frolov AM, Pryamikov AD. Feature of ocular-ischemic syndrome in patients with cardiovascular pathology. Literature review. *Ophthalmology in Russia.* 2020; 17(2): 188-194. (In Russ.). doi: 10.18008/1816-5095-2020-2-188-194
27. Kiseleva TN, Tarasova LN, Fokin AA, Bogdanov AG. Blood flows in ocular vessels in two patterns of ocular ischemic syndrome. *Vestnik oftalmologii.* 2001; 117(1): 22-24. (In Russ.).
28. Ponomareva MN, Klyashev SM, Konovalova NA, Sklyar LV, Sazonov NN, Elmer LI. Atherosclerotic vascular lesion of the carotid basin is a factor of ischemic neuropathy in persons of gerontological age. *Materialy V Evro-aziatskoy konferentsii po oftal'mokhirurgii.* Ekaterinburg; 2009: 322. (In Russ.).
29. Makhkamova DK. Etiopathogenesis of ocular ischemic syndrome. *Vestnik oftalmologii.* 2017; 133(2): 120-124. (In Russ.). doi: 10.17116/oftalma20171332120-124
30. Makkaeva SM, Yuzhakova OI, Ramazanova LSh, Ali-gadzhiya LG. *New aspects of the pathogenesis of ocular ischemic syndrome.* URL: <http://www.eyenews.ru/news/item108118> [date of access: 24.05.2022]. (In Russ.).
31. Hazin R, Daoud YJ, Khan F. Ocular ischemic syndrome: Recent trends in medical management. *Curr Opin Ophthalmol.* 2009; 20(6): 430-433. doi: 10.1097/ICU.0b013e3283313d38
32. Terelak-Borys B, Skonieczna K, Grabska-Liberek I. Ocular ischemic syndrome – a systematic review. *Med Sci Monit.* 2012; 18(8): RA138-RA144. doi: 10.12659/msm.883260
33. Katsnelson LA, Forofonova TI, Bunin AY. *Vascular eye diseases.* Moscow: Medicine; 1990. (In Russ.).
34. Fedin AI. Diagnosis and treatment of chronic cerebral ischemia. *Consilium Medicum.* 2016; 18(2): 8-12. (In Russ.). doi: 10.26442/2075-1753_2016.2.8-12
35. Mendelevich EG. Chronic cerebral vascular insufficiency: Clinical and neuroimaging parameters, risk factors and neuroprotective therapy. *RMJ.* 2016; 24(7): 424-428. (In Russ.).
36. Levin OS. Approaches to the diagnosis and treatment of cognitive disorders in dyscirculatory encephalopathy. *Difficult Patient.* 2008; 11(6): 14-20. (In Russ.).
37. Friedman M, Rosenman RH. Association of specific overt behavior pattern with blood and cardiovascular findings; blood cholesterol level, blood clotting time, incidence of arcus senilis, and clinical coronary artery disease. *J Am Med Assoc.* 1959; 169(12): 1286-1296. doi: 10.1001/jama.1959.03000290012005
38. Pugin MN. *Nervous diseases.* Moscow: Meditsina; 2002. (In Russ.).
39. Charidimou A, Pantoni L, Love S. The concept of sporadic cerebral small vessel disease: A road map on key definitions and current concepts. *Int J Stroke.* 2016; 11(1): 6-18. doi: 10.1177/1747493015607485
40. Dushin NV, Radysh BB, Gonchar PA, Kootenev AV. Visual disorders as manifestations of transient ischemic attacks in the vertebral-basilar basin. *Vestnik oftalmologii.* 2001; 117(2): 27-29. (In Russ.).
41. Marshall RS. Effects of altered cerebral hemodynamics on cognitive function. *J Alzheimers Dis.* 2012; 32(3): 633-642. doi: 10.3233/JAD-2012-120949
42. Laurent S, Katsahian S, Fassot C, Tropeano A-I, Gautier I, Laloux B, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke.* 2003; 34(5): 1203-1206. doi: 10.1161/01.STR.0000065428.03209.64
43. Okura T, Watanabe S, Kurata M, Manabe S, Koresawa M, Irita J, et al. Relationship between cardio-ankle vascular index (CAVI) and carotid atherosclerosis in patients with essential hypertension. *Hypertens Res.* 2007; 30(4): 335-340. doi: 10.1291/hypres.30.335
44. Nazarova OA, Nazarova AV. Vascular lesion in arterial hypertension. *Bulletin of the Ivanovo Medical Academy.* 2012; 17(2): 60-66. (In Russ.).
45. Solovieva EYu, Farrahova KI, Karneev AN, Chipova DT. Phospholipids metabolism disorders in acute stroke. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2016; 116(1): 104-112. (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro201611611104-112
46. Egorov VV, Smoliakova GP, Danilova LP. Clinico-pharmacological aspects of neuropathology of ischemic-hypoxic lesions of the visual nervous system. *Zdravookhranenie Dal'nego Vostoka.* 2014; 4(62): 37-42. (In Russ.).
47. Levin OS. Combined pharmacotherapy of dyscirculatory encephalopathy. *Farmateka.* 2015; 9: 1-6. (In Russ.).

48. Kuznetsov VI, Morrison VV, Lisko OB, Tsareva TD, Sreten-skaya DA, Gavrilova IB, et al. Lipids in the structure and functions of biological membranes (Review). *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2014; 10(2): 262-266. (In Russ.).
49. Shumakher GI, Vorobiyova YeN, Nechounayeva YeV, Khor-eva MA, Vorobiyov RI, Simonova OG, et al. Role of endothelium dysfunction in starting immunopathologic response in chronic brain ischemia. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2008; 5: 214-219. (In Russ.).
50. Afanasiev VV. Clinical application of citicolinum and its role in homeostasis of neurons cellular membranes and effector organs. *Emergency Medicine*. 2016; 1(72): 46-50. (In Russ.).
51. Polyakov IA, Malozemov IV, Stepanova NS. Antioxidant therapy in the complex treatment of dyscirculatory encephalopa-
thy. *Terra Medica Nova*. 2009; 4-5: 22-24. (In Russ.).
52. Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Mechanisms of spo-
radic cerebral small vessel disease: Insights from neuroimag-
ing. *Lancet Neurol*. 2013; 12(5): 483-497. doi: 10.1016/S1474-
4422(13)70060-7
53. Lipovetsky BM. *Clinical lipidology; 2nd ed. Textbook for aca-
demic baccalaureate*. Moscow: Yurayt; 2019. (In Russ.).
54. Vladimirov YuA. Biological membranes and non-pro-
grammed cell death. *Sorosovskiy obrazovatel'nyy zhurnal*. 2000;
6(9): 2-9. (In Russ.).
55. Zinchuk VV, Glebov AN. NO-dependent mechanisms
of blood oxygen-binding properties formation in oxidative stress.
Journal of the Grodno State Medical University. 2007; 1(17): 139-142.
(In Russ.).
56. Evstratova OR, Kharitonova AS, Luschik MV. The role of free
radical oxidation processes in the development of pathologies.
International Student Research Bulletin. 2016; 4-2: 146-147. (In Russ.).
57. Dorofienko NN. The role of vascular endothelium
in the organism and the universal mechanisms of chang-
ing its activity (review). *Bulletin Physiology and Pathology
of Respiration*. 2018; 68: 107-116. (In Russ.). doi: 10.12737/
article_5b1a0351210298.18315210
58. Petukhov VA. Endothelial dysfunction: the current state
of the issue (based on the materials of the scientific sympo-
sium). *Consilium Medicum. Surgery. (Supplement)*. 2008; 1: 3-11.
(In Russ.).
59. Shabrov AV, Apresyan AG, Dobkes AL, Ermolov SU, Er-
molova TV, Manasyan SG, et al. Current methods of endothelial
dysfunction assessment and their possible use in the practical
medicine. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016; 12(6):
733-742. (In Russ.). doi: 10.20996/1819-6446-2016-12-6-733-742
60. Cannistraro RJ, Badi M, Eidelman BH, Dickson DW,
Middlebrooks EH, Meschia JF. CNS small vessel disease: A clini-
cal review. *Neurology*. 2019; 92(24): 1146-1156. doi: 10.1212/
WNL.00000000000007654
61. Lei Ch, Deng Q, Li H, Zhong L. Association between
silent brain infarcts and cognitive function: A systematic review
and meta-analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2019; 28(9): 2376-2387.
doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.03.036
62. Zakharov VV, Sleptsova KB, Martynova OO. Chronic
cerebral ischemia: A view from the XXI century. *RMJ*. 2021; 29(5):
45-49. (In Russ.).
63. Smetneva NS, Goloborodova IV, Popkova AM, Samoil-
ova NV, Igonina NP, Shatrova GV, et al. Therapy of cognitive disorders
in chronic cerebral ischemia in general medical practice. *RMJ*. 2018;
26(7): 15-22. (In Russ.).
64. Kutimova VG, Sukhorukova AV. Clinical analysis of patients
with anterior ischemic neuropathy. *Tambov University Review. Series:
Natural and Technical Sciences*. 2012; 17(1): 253-255. (In Russ.).
65. Latypova EA. Effectiveness of nicotinic acid and pentoxifyl-
line in a complex treatment of optic nerve diseases. *Bashkortostan
Medical Journal*. 2016; 11(1): 33-37. (In Russ.).
66. Shershevskaya SF, Levina FG, Eremenko AI, et al. Clinical
forms of optical vascular neuropathies in elderly and senile persons.
Oftal'mologicheskii zhurnal. 1981; 1: 23-25. (In Russ.).
67. Eremenko AI. *The main forms of vascular optical neu-
ropathies*: Dissertation Abstract of Doct. Sc. (Med.). Odessa; 1991.
(In Russ.).
68. Brovkina AF, Schuko AG. On differentiated diagnostics
of some types of optical neuropathy. *Russian Journal of Clinical
Ophthalmology*. 2008; 1: 30-33. (In Russ.).
69. Svirin AV, Eliseeva TO, Hou Xianzhu, et al. Improving the ef-
fectiveness of treatment of acute ischemic diseases of the optic
nerve and retina. *VII Sjezd oftal'mologov Rossii: Tezisy dokladov*.
Moscow; 2000: 174-175. (In Russ.).
70. Amansakhatov ShA, Shchelkunov AV. Effectiveness
of treatment of anterior ischemic neuropathy. *VII Sjezd oftal'mologov
Rossii: Tezisy dokladov*. Moscow; 2000: 171. (In Russ.).
71. Ryzhaeva OV, Krikun TI, Grishina EE, et al. On the is-
sue of tactics of treatment of ischemic eye lesions. *VII Sjezd
oftal'mologov Rossii: Tezisy dokladov*. Moscow; 2000: 327. (In Russ.).
72. Makkaeva SM, Puzin MN, Ramazanov LS. Clinical features
of ocular ischemic syndrome. *Klinicheskaya nevrologiya*. 2009; 2:
14-18. (In Russ.).
73. Kamilov KhM, Kasimova MS, Makhkamova DK. State
of general and regional hemodynamics at ocular ischemic syn-
drome. *Tambov University Review. Series: Natural and Technical
Sciences*. 2015; 20(3): 596-599. (In Russ.).
74. Kamilov KhM, Kasimova MS, Makhkamova DK. Neurobio-
chemical criteria for the diagnostics of ocular ischemic syndrome.
National Journal Glaucoma. 2016; 15(1): 46-51. (In Russ.).
75. Pyankov VZ. Mechanisms of violation of regional hemo-
dynamics and microcirculation of the eye in arterial hypertension.
VII Sjezd oftal'mologov Rossii: Tezisy dokladov. Moscow; 2000: 288.
(In Russ.).
76. Sheremet NL, Smirnova TB, Ronzina IA, Khanakova NA,
Meshkov AD, Kozlovskaya NL, et al. Analysis of structure, causes,
and risk factors of ischemic optic neuropathy. *Vestnik oftalmologii*.
2017; 133(6): 50-58. (In Russ.).
77. Hayreh SS. Ischemic optic neuropathy. *Prog Retin Eye Res*.
2009; 28(1): 34-62. doi: 10.1016/j.preteyeres.2008.11.002
78. Arenillas JF. Intracranial atherosclerosis current con-
cepts. *Stroke*. 2011; 42(1 Suppl): S20-S23. doi: 10.1161/STROKEA-
HA.110.597278
79. Kaiotkina EV, Chistyakova SV, Kuvyrkova OI, Ivanova NV.
The results of complex treatment of ocular ischemic syndrome.
Vestnik of the Orenburg State University. 2015; 12(187): 100-103.
(In Russ.).
80. Arustamova AA, Pokrovsky MV, Shabelnikova AS,
Kashuba AS, Yakushev VI. Pharmacological preconditioning of is-
chemic damage of the retina. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo
gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Meditsina. Farmatsiya*. 2012;
22(141): 13-19. (In Russ.).

Сведения об авторах

Юрьева Татьяна Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе, Иркутский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России; профессор кафедры офтальмологии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; профессор кафедры глазных болезней, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: tnyurieva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0547-7521>

Зайка Алёна Анатольевна – врач-невролог первой квалификационной категории, ФГБУЗ «Клиническая больница ИНЦ СО РАН», e-mail: zaika.aa@mail.ru

Information about the authors

Tatiana N. Iureva – Dr. Sc. (Med.), Professor, Deputy Director for Science, Irkutsk Branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution; Professor at the Department of Ophthalmology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; Professor at the Department of Eye Diseases, Irkutsk State Medical University, e-mail: tnyurieva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0547-7521>

Alyona A. Zaika – Neurologist, Clinical Hospital of the Irkutsk Scientific Center, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, e-mail: zaika.aa@mail.ru

ОСОБЕННОСТИ МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ И УЛЬТРАСТРУКТУРНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ РОГОВИЦЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

**Халимов А.Р.,
Суркова В.К.,
Казакбаева Г.М.,
Усубов Э.Л.,
Халимова Л.И.,
Зайнуллина Н.Б.**

ГБУ «Уфимский научно-исследовательский институт глазных болезней Академии наук Республики Башкортостан»
(450008, г. Уфа, ул. Пушкина, 90, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Халимов Азат Рашидович,
e-mail: azrakhal@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Роговица человека – передняя фиброзная оболочка глаза, представляет собой уникальную упорядоченную оптико-биологическую систему, структура которой аваскулярна, насыщена нервными окончаниями, включает тканеспецифичные клетки, состоит преимущественно из различных типов коллагена. Исключительной особенностью коллагена слоёв роговицы, в т. ч. коллагеновых пластин стромы, является прозрачность, что в свою очередь обеспечивает физиологическую рефракцию и светопроведение за счёт стабильных опорных свойств роговой оболочки. Данные о морфологическом строении роговицы, являющейся важным элементом оптической системы глаза, представляют значительный интерес не только с теоретических, но и с практических позиций. Это связано с тем, что выявление первых признаков отклонения от нормальных физиологических морфологических и ультраструктурных критериев в роговице позволяет установить характер её патологических изменений, которые могут быть вызваны как наследственной предрасположенностью, так и местными и общими расстройствами. Показано, что истончение слоёв роговицы, снижение плотности эндотелиоцитов или кератоцитов сигнализируют о развитии в ней дистрофических процессов. Кроме оценки количественных морфометрических данных важную роль играют изменения качественных ультраструктурных показателей. В частности, было установлено, что снижение плотности эндотелиальных клеток неизменно сопровождается увеличением их размера и уменьшением клеточного ядра. Кроме этого, для ряда дегенеративных патологических состояний характерны уменьшение диаметра коллагеновых фибрилл и изменение плотности фибриллярной упаковки. В настоящем обзоре литературы представлены основные сведения, особенности морфологии, ультраструктурной организации и функционального предназначения слоёв и клеток роговой оболочки глаза человека.

Ключевые слова: роговица, морфология роговицы, функциональные показатели морфологических структур роговицы

Статья получена: 09.08.2021
Статья принята: 28.10.2022
Статья опубликована: 29.12.2022

Для цитирования: Халимов А.Р., Суркова В.К., Казакбаева Г.М., Усубов Э.Л., Халимова Л.И., Зайнуллина Н.Б. Особенности морфологической и ультраструктурной организации роговицы (обзор литературы). *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(6): 194-202. doi: 10.29413/ABS.2022-7.6.19

FEATURES OF MORPHOLOGICAL AND ULTRASTRUCTURAL ORGANIZATION OF THE CORNEA (LITERATURE REVIEW)

Khalimov A.R.,
Surkova V.K.,
Kazakbaeva G.M.,
Usubov E.L.,
Khalimova L.I.,
Zaynullina N.B.

Ufa Eye Research Institute
(Pushkina str. 90, Ufa 450008,
Russian Federation)

Corresponding author:
Azat R. Khalimov,
e-mail: azrakhal@yandex.ru

ABSTRACT

The human cornea – the anterior fibrous membrane of the eye, is a unique ordered optical-biological system that is avascular, saturated with nerve endings, includes tissue-specific cells, consists mainly of various types of collagen. An exceptional feature of the collagen layers of the cornea, including the collagen plates of the stroma, is transparency, which provides physiological refraction and light transmission due to the stable supporting properties of the cornea. The data on the morphological structure of the cornea, which is an important element of the optical system of the eye, are of considerable interest not only from theoretical, but also from practical positions. This is due to the fact that the identification of the first signs of deviation from normal physiological morphological and ultrastructural criteria in the cornea allows us to establish the nature of its pathological changes, which can be caused by both hereditary predisposition and local and general disorders. It has been shown that the thinning of the layers of the cornea, a decrease in the density of endothelial cells or keratocytes signal the development of dystrophic processes in it. In addition to evaluating quantitative morphometric data, changes in qualitative ultrastructural indicators play an important role. In particular it was found that a decrease in the density of endothelial cells is accompanied by an increase in their size and a decrease in the cell nucleus. In addition, a number of degenerative pathological conditions are characterized by a decrease in the diameter of collagen fibrils and a change in the density of fibrillary packaging.

This literature review presents basic information, features of morphology, ultrastructural organization and functional purpose of layers and cells of the human cornea.

Key words: cornea, corneal morphology, functional indicators of morphological structures of the cornea

Received: 09.08.2021
Accepted: 28.10.2022
Published: 29.12.2022

For citation: Khalimov A.R., Surkova V.K., Kazakbaeva G.M., Usubov E.L., Khalimova L.I., Zaynullina N.B. Features of morphological and ultrastructural organization of the cornea (literature review). *Acta biomedical scientifica*. 2022; 7(6): 194-202. doi: 10.29413/ABS.2022-7.6.19

Сохранение функциональных параметров роговицы – передней фиброзной оболочки глаза – осуществляется за счёт совокупного состояния её клеточных и ацеллюлярных слоёв, а также основного белка соединительной ткани – фибриллярного коллагена, которые призваны поддерживать опорные и рефракционные свойства роговицы, сохраняя при этом упругость, сферичность и прозрачность, не нарушающие светопроведение и светопреломление [1].

Роговица человека имеет округлую, слегка эллипсоидную форму диаметром 11–12 мм. При этом её горизонтальный размер (11 мм) чуть больше, чем вертикальный (10 мм). Измерения горизонтальной длины роговицы с помощью системы ORBSCAN II показали, что её средний диаметр составляет $11,71 \pm 0,42$ мм (у мужчин – $11,77 \pm 0,37$ мм и у женщин – $11,64 \pm 0,47$ мм) [2]. Корнеальная толщина в центре – в среднем 0,52–0,58 мм, на периферии – 0,65–0,8 мм. Передний радиус кривизны роговой оболочки – в среднем 7,8 мм, задний – 6,5 мм. Соответственно, роговица как элемент оптической системы глаза представляет собой отрицательную линзу с преломляющей способностью около 40 Дптр, что обеспечивает примерно 2/3 рефракции глаза. Сферичность и гладкость передней поверхности роговицы является важным фактором, обеспечивающим её оптические свойства. Следует отметить, что толщина роговицы в нормальных условиях, даже в течение суток, может изменяться в зависимости от физиологического обезвоживания или естественных отёков [3]. Полупрозрачная зона сочленения роговицы со склерой, имеющая ширину около 1–1,5 мм, называется лимбом, которая в отличие от роговицы снабжена кровеносными сосудами и является ростковой областью эпителия.

Роговая оболочка состоит из шести слоёв: переднего эпителия, Боуменовой мембраны, стромы, слоя Дуа, Десцеметовой оболочки и эндотелия. Следует отметить, что одной из последних морфологических структур роговицы был идентифицирован преддесцеметовый бесклеточный слой Дуа (Dua's layer), открытый 2013–2014 гг., профессором Н. Дуа. Электронно-микроскопические исследования показали, что этот слой не содержит клеток, имеет толщину 10–15 микрон, состоит из 5–8 тонких пластин коллагена I типа с ориентацией волокон в продольном, поперечном и диагональном направлениях [4, 5].

Многие исследователи стали всё чаще относить слёзную плёнку (СП), присутствующую на переднем эпителии к дополнительному слою роговицы. Это связано тем, что СП увлажняет и «выравнивает» поверхность роговой оболочки, способствуя поддержанию оптических свойств глаза, защищает роговицу от неблагоприятных воздействий внешних факторов (пыль, бактерии и т. п.). Было показано, что развитие синдрома сухого глаза связано с дефицитом продукции СП или её компонентов. Известно, что в состав слезы входят до 0,1 % органических, в том числе белковых соединений, таких как лизоцим, иммуноглобулины, муциновые гелеобразующие субстанции и др. Кроме этого протеом слёзной жидкости включает более 60 полипептидных фракций, выполняющих важные функции в сохранении гомеоста-

за глазной поверхности [6]. Совокупность компонентов СП, включая неорганические соли и электролиты, участвует в питании и метаболизме роговицы.

Эпителий роговицы образован 5–7 рядами клеток, состоит из 3 слоёв (базального, супрабазального и чешуйчатого) толщиной около 50 мкм. В эпителии присутствует разветвлённая сеть нервных окончаний, которые визуализируются как тонкие белые ветвящиеся линии, идущие от лимба до передних и средних слоёв роговицы. Последняя содержит более 7 тыс. чувствительных нервных окончаний на 1 мм², для сравнения – кожа человека содержит около 2 тыс. [7]. При этом в центральной части роговицы количество нервных окончаний больше, чем на периферии. В свою очередь насыщенная иннервация роговой оболочки обеспечивает выраженный роговичный рефлекс.

Плотность поверхностных эпителиоцитов составляет около 1,2 тыс. на 1 мм² [8], а их стабильный цитоскелет сформирован за счёт хорошо развитых цитоплазматических структур (эндоплазматическая сеть, комплекс Гольджи, митохондрии). Эпителиальные клетки удерживаются между собой за счёт десмосомных соединений, при этом межклеточные взаимодействия осуществляются посредством полудесмосом (гемидесмосом), состоящих из коллагена VII типа. Эпителиоциты дифференцируются из клеток базального эпителия, располагающихся на базальной мембране (БМ), которая состоит из двух слоёв (25 и 50 нм соответственно), представленных преимущественно коллагеном IV типа, а также протеогликанами, ламининами, нидогенами и другими белками [9].

Миотическое деление кубических клеток базального слоя обеспечивает активное обновление эпителиоцитов и синтез компонентов БМ, в частности коллагена IV типа, фибронектина, ламинина. Показано, что восстановление эпителия роговицы при нарушении его целостности происходит в течение 2–7 дней [10], с максимумом пролиферативной активности через 24–48 часов. Продолжительность регенерации БМ при её повреждении может достигать 6–8 недель [11]. БМ выполняет барьерную функцию, препятствуя проникновению, в частности, воспалительных молекул (цитокинов) из эпителиального слоя к строме роговой оболочки [9, 12]. Установлено, что при повреждении эпителия или более глубоких корнеальных слоёв наблюдается миграция базальных эпителиальных и нейтральных клеток с высокой пролиферативной активностью из зоны лимба к центру роговицы. Помимо этого, в базальном слое обнаруживаются дендритические клетки, вовлечённые в процессы клеточной регенерации [13]. Результаты конфокальной микроскопии роговицы показали, что плотность клеток базального слоя составляет примерно 5700 на 1 мм² и с возрастом практически не изменяется [8, 14]. Базальные эпителиальные клетки отвечают, в частности, за синтез коллагена XVIII типа, который иммунолокализован в БМ эпителия и передней пограничной мембране. Было показано, что в БМ эпителия зоны лимба содержится коллаген XV типа. Существенное значение в поддержании функционального состояния роговицы имеют межклеточные связи, обуславливающие, в частности, эпители-

ально-стромальные взаимодействия, ослабление которых может быть связано с развитием дегенеративных состояний роговой оболочки [15].

Передняя пограничная мембрана (Боуменова оболочка) представляет собой однородный бесклеточный слой толщиной 8–12 мкм, состоящий из разобщённо расположенных и плотно упакованных коллагеновых фибрилл диаметром 14–26 нм, длиной 240–270 нм. Передняя пограничная мембрана представлена в основном коллагеном I типа и в меньшей степени коллагеном III, V, VI и VII типов [16, 17]. Боуменова мембрана располагается непосредственно под базальным слоем эпителия, к которой посредством гемидесмосомных соединений прикрепляются базальные эпителиоциты. Морфологическими исследованиями установлено, что Боуменова оболочка, граничащая с БМ, имеет сглаженную поверхность, а её задняя сторона, прилегающая к стро́ме – неровную [18]. Боуменов слой достаточно устойчив к травмам и воспалениям. Однако её сквозные повреждения, в отличие от БМ, полностью не восстанавливаются, а раневое пространство замещается фиброзной тканью. Боуменова оболочка хорошо сформирована в роговице человека и приматов, низшие млекопитающие имеют неразвитую переднюю пограничную мембрану [19].

Основное вещество роговицы – соединительнотканная *стро́ма*, которая составляет около 9/10 её толщины, в центральной части достигает 0,5 мм, на периферии – более 0,7 мм. Стро́ма состоит из коллагеновых пластин, кератоцитов и основного вещества. Межклеточный матрикс вносит свой вклад в биомеханическую стабилизацию роговицы и является структурой, вовлечённой в метаболические процессы, влияющие на транспорт биологически активных молекул, миграцию, пролиферацию, дифференциацию и апоптоз клеток, неоангиогенез. Фибробласты, участвующие в пространственной ориентации фибрилл коллагена, способны влиять, таким образом, и на архитектуру стро́мы [20]. Экстрацеллюлярный матрикс стро́мы представлен, в частности, сульфатированными гликозаминогликанами, связанными с протеогликанами, которые в определённой степени определяют низкую гидратацию и, соответственно, прозрачность роговицы [21]. Важной особенностью роговицы и его основного вещества стро́мы является эластичность – свойство, которое поддерживается составляющим её структурно-организованным коллагеном. Эластичность должна обеспечивать восстановление точной формы роговицы при её деформации с тем, чтобы не допускать искажений изображения на сетчатке.

Первичной формой надмолекулярной коллагеновой структуры роговицы являются фибриллы, образованные молекулами коллагена, в частности стро́мы, которые имеют относительную молекулярную массу около 300 кДа, длину в пределах 280–300 нм. Волокна роговичного коллагена характеризуются правильной дугообразной формой, располагаются от лимба к лимбу, могут иметь в длину до 12 мм [18, 22]. Исследования структуры коллагеновых волокон роговицы указывают на их гетеротипность, т. е. фибриллы, их образующие, являются сополимерами молекул различных типов коллагена,

в частности I, III и V. В норме коллагеновые волокна имеют системную ориентацию: горизонтально и вертикально, параллельно друг другу и к поверхности роговицы. Было установлено, что фибриллы передней стро́мы тоньше и располагаются менее упорядоченно, в то время как в глубоких слоях роговицы они несколько толще и более последовательно расположены [1]. Толщина фибрилл наружных слоёв стро́мы примерно 22 нм, задних слоёв – до 30 нм [23].

Сплетённые волокна коллагена образуют правильные пластинки – ламели – толщиной от 1,5 до 2,5 мкм. В центральной стро́ме роговицы насчитывается около 250–300 ламелей, которые располагаются параллельно друг другу и поверхности роговицы. Роговичные пластины плотно сцеплены между собой, при этом каждая из них имеет своё направление хода фибрилл. Соседние ламели располагаются перпендикулярно друг другу, образуя некое подобие дифракционной решётки. Упорядоченность расположения и ориентированная структура коллагеновых волокон, как и баланс адгезивных белков (кератокана, люмикана, мимекана) основного вещества стро́мы, обеспечивают прозрачность роговицы, высокие прочностные и эластичные свойства [24, 25]. Исследование когезивной устойчивости стро́мы показало, что её расслоение возможно в местах межламелярного сцепления. Эта особенность строения роговицы используется в ряде офтальмохирургических вмешательств [26]. Центральная стро́ма роговицы более всего представлена коллагеном I типа, кроме этого, в ней обнаруживаются коллаген II–VI, а также XII–XIV типов [16, 17]. Причём в наружных слоях роговой оболочки присутствует преимущественно коллаген II типа, во внутренних – I [27], коллаген XVIII типа участвует в адгезии эпителиальных клеток и подлежащей базальной мембраны [28]. Типовой состав коллагена может изменяться в процессе постранивого ремоделирования роговицы после её травм [29]. Показано, что с возрастом в стро́ме отмечается увеличение коллагена I типа [16]. Ультраструктурные исследования позволили установить, что распределение различных типов коллагена непосредственно в структуре фибрилл также неоднородно. Так, коллаген I типа присутствует вдоль поперечнополосатых фибрилл, коллаген VI типа обнаруживался на фибриллярной поверхности, V типа ассоциирован с участками, где фибриллы были частично нарушены [30], коллагены VI, XII и XIV типов играют важную роль в образовании межламелярных соединений. Установлены особенности трёхмерной организации внеклеточного матрикса [31].

Кератоциты – основные клетки стро́мы толщиной около 2 мкм, вытянутой веретенообразной формы, имеют длинные цитоплазматические отростки, которые позволяют взаимодействовать друг с другом и коллагеновыми фибриллами. Кератоциты могут составлять от 3 до 5 % от общего объёма стро́мы роговицы. Принято считать, что в норме клетки стро́мы находятся в метаболическом покое и становятся более активными при развитии патологических состояний (травмы, воспаления и т. п.). Синтетическая деятельность кератоцитов связа-

на с продукцией коллагена, белков, ферментов и других компонентов межклеточного матрикса [32].

Ряд исследований показали, что кератоциты имеют не просто вытянутую, но и спиралевидную форму, что создаёт устойчивую систему крепления с фибриллами, повышающую светопропускающую способность роговицы и облегчающую диффузию метаболитов в экстрацеллюлярном матриксе [32].

Распределение кератоцитов в слоях стромы неравномерное: их количество в центральной области роговицы ниже, чем на периферии. Более высокая плотность клеток присутствует в передней строме – свыше 1 тыс. на 1 мм² и примерно 800 – в задней, а их общее количество во всей толще стромальной ткани составляет около 9,6 тыс. кератоцитов на 1 мм² или 20 тыс. на 1 мм³. С возрастом отмечается ежегодное уменьшение числа кератоцитов на 0,45 % [8, 33].

Наряду с кератоцитами в строме роговицы присутствуют макрофаги и полиморфно-ядерные лейкоциты [13]. При эпителиальных повреждениях, травмах, развитии воспалительных реакций к основному составу клеток присоединяются мигрирующие. Пролиферация или репопуляция кератоцитов осуществляется посредством их митотического деления. Этот процесс может существенно активироваться при корнеальных повреждениях. Показано, что признаки активации кератоцитов определяются через примерно 24 часа после травм роговой оболочки [24]. Синтез основных типов коллагена в роговице и компонентов для их сборки осуществляется также за счёт фибробластов [30].

Важной особенностью роговицы является аваскулярность стромы и других её слоёв, что обеспечивает морфологическую однородность и прозрачность роговицы в целом. Эта особенность роговой оболочки является причиной того, что её температура примерно на 10 градусов ниже по сравнению с нормальной температурой тела [34]. Свою потребность в кислороде роговица восполняет непосредственно из атмосферного воздуха. В свою очередь метаболические процессы в тканях роговицы осуществляются за счёт диффузии биологически активных компонентов из краевой петливой сосудистой сети, трансэндотелиально посредством осмоса из влаги передней камеры, а также из слёзной жидкости через эпителий. Ключевое значение в обменных процессах принадлежит эпителию и эндотелию роговице.

Задняя пограничная мембрана (Десцеметова оболочка) (ДО) – прочный эластичный слой роговицы толщиной около 3 мкм. С возрастом толщина ДО увеличивается до 14 мкм [35]. В гистогенетическом понимании задняя пограничная мембрана представляет собой базальную мембрану эндотелиальных клеток. В ДО идентифицируют две области – переднюю в виде многослойных пластин, соприкасающуюся со стромой и заднюю, гомогенную, имеющую форму гранул. Установлено, что ДО состоит из достаточно тонких фибрилл диаметром 10 нм, образованных в основном коллагеном IV типа. Кроме этого, в структуре задней пограничной мембраны был идентифицирован коллаген VIII типа [36]. Десцеметова

мембрана с прилегающим эндотелием и слоем Дуа, способными выдерживать высокое давление, обеспечивают нормальное функционирование роговицы, являясь естественным барьером для внутриглазной жидкости. Было установлено, что ДО устойчива к воздействию протеолитических ферментов [37].

Эндотелий роговицы представляет собой монослой клеток гексагональной формы, выстилающих заднюю поверхность роговицы и контактирующих с переднекамерной жидкостью глаза. Считается, гексагональность клеток является важным физиологическим признаком эндотелиоцитов, обеспечивающим их стабильность за счёт минимального поверхностного натяжения. Толщина эндотелиального слоя увеличивается с возрастом от 4 до 10 мкм. Эндотелиальные клетки роговицы имеют хорошо развитые органеллы, в частности большое количество митохондрий, поскольку для сохранения метаболической активности требуется значительный запас энергии. Основная роль эндотелиального слоя – сохранение гомеостаза с прозрачностью роговицы посредством её оптимальной гидратации и поддержания метаболизма за счёт обеспечения барьерной и транспортной функций с влагой передней камеры. Значимость эндотелия, через который осуществляется доставка питательных веществ в роговицу, возрастает, особенно в связи с отсутствием васкулярной сети в слоях роговой оболочки. Помимо качественного состояния клеток эндотелия чрезвычайно важен их количественный состав. При рождении общее количество клеток данного типа у человека около 3500–5000 на 1 мм² или 1 млн. В последующем норме их число составляет 350–500 тысяч, а плотность клеток находится в пределах 3000–4000 на 1 мм², с возрастом данный показатель снижается до 2000–2500 клеток/мм² [38]. Установлено, что после 60 лет отмечаются изменения ультраструктуры эндотелиальных клеток, характеризующиеся увеличением их размера и уменьшением клеточного ядра. Т. е. до определённого момента снижение плотности клеток эндотелия может компенсироваться повышением их объёма. Исследования показали, что средняя плотность клеток с возрастом сокращается примерно на 10 клеток/мм² или 0,2 % в год [14, 39]. Снижение числа эндотелиоцитов может происходить вследствие развития патологических состояний в роговице, травм глаза, интраокулярных хирургических манипуляций. Снижение плотности эндотелиальных клеток до 500–1000 на 1 мм² приводит к декомпенсации метаболического «насоса», отёку роговицы с потерей её прозрачности [40]. В ряде исследований было показано, что возрастное снижение плотности эндотелиальных клеток имеет положительную корреляцию с более тонкой толщиной роговицы в центральной зоне [38] и увеличением кривизны её задней поверхности.

Принято считать, что процессы митоза в эндотелиоцитах ограничены. Однако многие специалисты придерживаются мнения о том, что пролиферативная активность характерна и для эндотелиальных клеток, в том числе и за счёт индукции их репаративных функций [41].

Таким образом, по данным современной литературы, основанной на морфологических и электронно-микроскопических исследованиях слоёв роговой оболочки, можно заключить, что все структуры роговицы глаза обладают уникальной организацией и высокой степенью интеграции, призванной поддерживать в ней физиологический баланс биологически активных молекул, белков и воды, что в целом обеспечивает прозрачность и высокие оптические свойства органа зрения.

Финансирование

Финансовое обеспечение работы осуществлено ГБУ «Уфимский научно-исследовательский институт глазных болезней Академии наук Республики Башкортостан».

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтверждают об отсутствии конфликта интересов и каких-либо коммерческих или финансовых отношений.

Выражение признательности

Авторы статьи выражают благодарность директору ГБУ «Уфимский научно-исследовательский институт глазных болезней Академии наук Республики Башкортостан», доктору медицинских наук, профессору М.М. Бикбову за консультирование в процессе подготовки данной работы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бикбов М.М., Бикбова Г.М. *Эктазии роговицы (патогенез, патоморфология, клиника, диагностика, лечение)*. М., 2011.
2. Sridhar M. Anatomy of cornea and ocular surface. *Indian J. Ophthalmol.* 2018; 66(2): 190-194. doi: 10.4103/ijo.IJO_646_17
3. Ehlers N, Heegaard S, Hjortdal J, Ivarsen A, Nielsen K, Prause JU. Morphological evaluation of normal human corneal epithelium. *Acta Ophthalmol.* 2010; 88(8): 858-861. doi: 10.1111/j.1755-3768.2009.01610.x
4. Dua HS, Faraj LA, Said DG, Gray T, Lowe J. Human corneal anatomy redefined: A novel pre-Descemet's layer (Dua's layer). *Ophthalmology.* 2013; 120(9): 1778-1785. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.01.018
5. Dua HS, Faraj LA, Branch MJ, Yeung AM, Elalfy MS, Said DG, et al. The collagen matrix of the human trabecular meshwork is an extension of the novel pre-Descemet's layer (Dua's layer). *Br J Ophthalmol.* 2014; 98(5): 691-697. doi: 10.1136/bjophthalmol-2013-304593
6. Zhou L, Beuerman RW, Foo Y, Liu S, Ang LP, Tan DT. Characterisation of human tear proteins using high-resolution mass spectrometry. *Ann Acad Med Singapore.* 2006; 35(6): 400-407.
7. Бикбов М.М., Суркова В.К. Прогностическое значение изменений конъюнктивы и роговицы при сахарном диабете. *Вестник офтальмологии.* 2019; 135(1): 90-97. doi: 10.17116/oftalma201913501190
8. Mustonen RK, McDonald MB, Srivannaboon S, Tan AL, Doubrava MW, Kim CK. Normal human corneal cell populations evaluated by in vivo scanning slit confocal microscopy. *Cornea.* 1998; 17(5): 485-492. doi: 10.1097/00003226-199809000-00005
9. Torricelli A, Singh V, Santhiago MR, Wilson SE. The corneal epithelial basement membrane: Structure, function, and disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013; 54(9): 6390-6400. doi: 10.1167/iov.13-12547
10. Millin JA, Golub BM, Foster CS. Human basement membrane components of keratoconus and normal corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1986; 27(4): 604-607.
11. Синельщикова И.В., Беляев Д.С., Петухова А.Б., Соловьева А.В. Морфология и медикаментозная коррекция процессов репаративной регенерации при повреждениях роговицы. *Вестник офтальмологии.* 2013; 1: 56-60.
12. Халимов А.Р., Бикбов М.М., Дроздова Г.А., Шевчук Н.Е., Казакбаева Г.М., Усубов Э.Л. Влияние стандартного и трансэпителиального УФ сшивания роговицы на динамику системного и локального уровня цитокинов у пациентов с кератоконусом. *Российский иммунологический журнал.* 2016; 10(1(19)): 65-72.
13. Auran JD, Koester CJ, Kleiman NJ, Rapaport R, Bomann JS, Wirotko BM, et al. Scanning slit confocal microscopic observation of cell morphology and movement within the normal human anterior cornea. *Ophthalmology.* 1995; 102(1): 33-41. doi: 10.1016/s0161-6420(95)31057-3
14. Gambato C, Longhin E, Catania AG, Lazzarini D, Parrozzani R, Midena E. Aging and corneal layers: an in vivo corneal confocal microscopy study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2015; 253(2): 267-275. doi: 10.1007/s00417-014-2812-2
15. Wilson SE, Netto M, Ambrósio R Jr. Corneal cells: chatty in development, homeostasis, wound healing, and disease. *Am J Ophthalmol.* 2003; 136(3): 530-536. doi: 10.1016/s0002-9394(03)00085-0
16. Nakayasu K, Tanaka M, Konomi H, Hayashi T. Distribution of types I, II, III, IV and V collagen in normal and keratoconus corneas. *Ophthalmic Res.* 1986; 8(1): 1-10. doi: 10.1159/000265406
17. Marshall GE, Konstas AG, Lee WR. Immunogold fine structural localization of extracellular matrix components in aged human cornea. II. Collagen types V and VI. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1991; 229(2): 164-171. doi: 10.1007/BF00170551
18. Komai Y, Ushiki T. The three-dimensional organisation of collagen fibrils in the human cornea and sclera. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1991; 32(8): 2244-2258.
19. Hayashi S, Osawa T, Tohyama K. Comparative observations on corneas, with special reference to Bowman's layer and Descemet's membrane in mammals and amphibians. *J Morphol.* 2002; 254(3): 247-258. doi: 10.1002/jmor.10030
20. Birk DE, Trelstad RL. Extracellular compartments in matrix morphogenesis: Collagen fibril, bundle, and lamellar formation by corneal fibroblasts. *J Cell Biol.* 1984; 99(6): 2024-2033. doi: 10.1083/jcb.99.6.2024
21. Klyce SD, Russell SR. Numerical solution of coupled transport equations applied to corneal hydration dynamics. *J Physiol.* 1979; 292: 107-134. doi: 10.1113/jphysiol.1979.sp012841
22. Cintron C, Hong B, Covington HI, Macarak EJ. Heterogeneity of collagens in rabbit cornea: Type III collagen. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1988; 29(5): 767-775.
23. Баргов С.Н. *Реактивные изменения роговицы после имплантации аллопластических протезов: Дис. ... канд. мед. наук.* М., 1975.

24. Исаева Р.Т. Морфофункциональная характеристика репаративных процессов в роговице и возможности их фармакологической регуляции: Дис... канд. мед. наук. М., 1980.

25. Kurpakus Wheeler M, Kernacki KA, Hazlett LD. Corneal cell proteins and ocular surface pathology. *Biotech Histochem*. 1999; 74(3): 146-159. doi: 10.3109/10520299909047967

26. Maurice DM, Monroe F. Cohesive strength of corneal lamellae. *Exp Eye Res*. 1990; 50(1): 59-63. doi: 10.1016/0014-4835(90)90011-i

27. Серов В.В., Шехтер А.Б. Соединительная ткань (функциональная морфология и общая патология). М., Медицина. 1981.

28. Maatta M, Vaisanen T, Vaisanen MR, Pihlajaniemi T, Tervo T. Altered expression of type XIII collagen in keratoconus and scarred human cornea: Increased expression in scarred cornea is associated with myofibroblast transformation. *Cornea*. 2006; 25(4): 448-453. doi: 10.1097/01.icc.0000183537.45393.1f

29. Можеренков В.П., Прокофьев Г.Л. Апитерапия глазных заболеваний (обзор). *Вестник офтальмологии*. 1991; 6: 73-75.

30. Ruggiero F, Burillon C, Garrone R. Human corneal fibrillogenesis. Collagen V structural analysis and fibrillar assembly by stromal fibroblasts in culture. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1996; 37(9): 1749-1760.

31. Hirsch M, Prenant G, Renard G. Three-dimensional supramolecular organization of the extracellular matrix in human and rabbit corneal stroma, as revealed by ultrarapid-freezing and deep-etching methods. *Exp Eye Res*. 2001; 72(2): 123-135. doi: 10.1006/exer.2000.0935

32. Muller LJ, Pels L, Vrensen GF. Novel aspects of the ultrastructural organization of human corneal keratocytes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1995; 36(13): 2557-2567.

33. Patel S, McLaren J, Hodge D, Bourne W. Normal human keratocyte density and corneal thickness measurement by using confocal microscopy in vivo. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001; 42(2): 333-339.

34. Dawson DG, Geroski DH, Edelhauser HF. Corneal endothelium; structure and function in health and disease. *Elsevier Corneal surgery. The 4th ed*. 2005: 57-70.

35. Johnson DH, Bourne WM, Campbell RJ. The ultrastructure of Descemet's membrane. I. Changes with age in normal corneas. *Arch Ophthalmol*. 1982; 100(12): 1942-1947. doi: 10.1001/archophth.1982.01030040922011

36. Fine BS, Yanoff M. *Ocular histology: A text and atlas*. Hagerstown: Harper & Row; 1984.

37. Sawada H, Konomi H, Hirosawa K. Characterization of the collagen in the hexagonal lattice of Descemet's membrane: its relation to type VIII collagen. *J Cell Biol*. 1990; 110(1): 219-227. doi: 10.1083/jcb.110.1.219

38. Galguskas S, Norvydaitė D, Krasauskaitė D, Stech S, Ašoklis RS. Age-related changes in corneal thickness and endothelial characteristics. *Clin Interv Aging*. 2013; 8: 1445-1450. doi: 10.2147/CIA.S51693

39. Scarpa F, Ruggeri A. Automated morphometric description of human corneal endothelium from in-vivo specular and confocal microscopy. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*. 2016: 1296-1299. doi: 10.1109/EMBC.2016.7590944

40. Waring GO, Bourne WM, Edelhauser HF, Kenyon KR. The corneal endothelium. Normal and pathologic structure and function. *Ophthalmology*. 1982; 89(6): 531-590.

41. Каспарова Е.А. Суббот А.М., Калинина Д.Б. Пролиферативный потенциал заднего эпителия роговицы человека. *Вестник офтальмологии*. 2013; 3: 82-87.

REFERENCES

1. Bikbov MM, Bikbova GM. *Corneal ectasia (pathogenesis, pathomorphology, clinical picture, diagnosis, treatment)*. Moscow, 2011. (In Russ.).

2. Sridhar M. Anatomy of cornea and ocular surface. *Indian J. Ophthalmol*. 2018; 66(2): 190-194. doi: 10.4103/ijo.IJO_646_17

3. Ehlers N, Heegaard S, Hjortdal J, Ivarsen A, Nielsen K, Prause JU. Morphological evaluation of normal human corneal epithelium. *Acta Ophthalmol*. 2010; 88(8): 858-861. doi: 10.1111/j.1755-3768.2009.01610.x

4. Dua HS, Faraj LA, Said DG, Gray T, Lowe J. Human corneal anatomy redefined: A novel pre-Descemet's layer (Dua's layer). *Ophthalmology*. 2013; 120(9): 1778-1785. doi: 10.1016/j.opht.2013.01.018

5. Dua HS, Faraj LA, Branch MJ, Yeung AM, Elalfy MS, Said DG, et al. The collagen matrix of the human trabecular meshwork is an extension of the novel pre-Descemet's layer (Dua's layer). *Br J Ophthalmol*. 2014; 98(5): 691-697. doi: 10.1136/bjophthalmol-2013-304593

6. Zhou L, Beuerman RW, Foo Y, Liu S, Ang LP, Tan DT. Characterisation of human tear proteins using high-resolution mass spectrometry. *Ann Acad Med Singapore*. 2006; 35(6): 400-407.

7. Bikbov MM, Surkova VK. The predictive value of changes in the conjunctiva and cornea in diabetes mellitus. *Vestnik oftalmologii*. 2019; 135(1): 90-97. (In Russ.). doi: 10.17116/oftalma201913501190

8. Mustonen RK, McDonald MB, Srivannaboon S, Tan AL, Doubava MW, Kim CK. Normal human corneal cell populations evaluated by in vivo scanning slit confocal microscopy. *Cornea*. 1998; 17(5): 485-492. doi: 10.1097/00003226-199809000-00005

9. Torricelli A, Singh V, Santhiago MR, Wilson SE. The corneal epithelial basement membrane: Structure, function, and disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013; 54(9): 6390-6400. doi: 10.1167/iovs.13-12547

10. Millin JA, Golub BM, Foster CS. Human basement membrane components of keratoconus and normal corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1986; 27(4): 604-607.

11. Sinelshchikova IV, Belyaev DS, Petukhova AB, Solovyova AV. Morphology and drug correction of reparative regeneration processes in corneal injuries. *Vestnik oftalmologii*. 2013; 1: 56-60. (In Russ.).

12. Khalimov AR, Bikbov MMy, Drozdova GA, Shevchuk NE, Kazakbaeva GM, Usubov EL. The influence of standard and transepithelial UV corneal crosslinking on dynamics of system and local cytokines levels in keratoconus patients. *Russian Journal of Immunology*. 2016; 10(19)(1): 65-72. (In Russ.).

13. Auran JD, Koester CJ, Kleiman NJ, Rapaport R, Bomann JS, Wirotko BM, et al. Scanning slit confocal microscopic observation of cell morphology and movement within the normal human anterior cornea. *Ophthalmology*. 1995; 102(1): 33-41. doi: 10.1016/s0161-6420(95)31057-3

14. Gambato C, Longhin E, Catania AG, Lazzarini D, Parrozzani R, Midena E. Aging and corneal layers: an in vivo corneal confocal microscopy study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2015; 253(2): 267-275. doi: 10.1007/s00417-014-2812-2

15. Wilson SE, Netto M, Ambrósio R Jr. Corneal cells: chatty in development, homeostasis, wound healing, and disease. *Am J Ophthalmol*. 2003; 136(3): 530-536. doi: 10.1016/s0002-9394(03)00085-0

16. Nakayasu K, Tanaka M, Konomi H, Hayashi T. Distribution of types I, II, III, IV and V collagen in normal and keratoconus corneas. *Ophthalmic Res.* 1986; 8(1): 1-10. doi: 10.1159/000265406
17. Marshall GE, Konstas AG, Lee WR. Immunogold fine structural localization of extracellular matrix components in aged human cornea. II. Collagen types V and VI. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1991; 229(2): 164-171. doi: 10.1007/BF00170551
18. Komai Y, Ushiki T. The three-dimensional organisation of collagen fibrils in the human cornea and sclera. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1991; 32(8): 2244-2258.
19. Hayashi S, Osawa T, Tohyama K. Comparative observations on corneas, with special reference to Bowman's layer and Descemet's membrane in mammals and amphibians. *J Morphol.* 2002; 254(3): 247-258. doi: 10.1002/jmor.10030
20. Birk DE, Trelstad RL. Extracellular compartments in matrix morphogenesis: Collagen fibril, bundle, and lamellar formation by corneal fibroblasts. *J Cell Biol.* 1984; 99(6): 2024-2033. doi: 10.1083/jcb.99.6.2024
21. Klyce SD, Russell SR. Numerical solution of coupled transport equations applied to corneal hydration dynamics. *J Physiol.* 1979; 292: 107-134. doi: 10.1113/jphysiol.1979.sp012841
22. Cintron C, Hong B, Covington HI, Macarak EJ. Heterogeneity of collagens in rabbit cornea: Type III collagen. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1988; 29(5): 767-775.
23. Bagrov SN. *Reactive changes in the cornea after implantation of alloplastic prostheses*: Abstract of Dissertation of Cand. Sc. (Med.). Moscow; 1975. (In Russ.).
24. Isaeva RT. *Morphological and functional characteristics of reparative processes in the cornea and the possibility of their pharmacological regulation*: Abstract of Dissertation of Cand. Sc. (Med.). Moscow; 1980. (In Russ.).
25. Kurpakus Wheeler M, Kernacki KA, Hazlett LD. Corneal cell proteins and ocular surface pathology. *Biotech Histochem.* 1999; 74(3): 146-159. doi: 10.3109/10520299909047967
26. Maurice DM, Monroe F. Cohesive strength of corneal lamellae. *Exp Eye Res.* 1990; 50(1): 59-63. doi: 10.1016/0014-4835(90)90011-i
27. Serov VV, Shekhter AB. *Connective tissue (functional morphology and general pathology)*. Moscow: Meditsina; 1981. (In Russ.).
28. Maatta M, Vaisanen T, Vaisanen MR, Pihlajaniemi T, Tervo T. Altered expression of type XIII collagen in keratoconus and scarred human cornea: Increased expression in scarred cornea is associated with myofibroblast transformation. *Cornea.* 2006; 25(4): 448-453. doi: 10.1097/01.icc.0000183537.45393.1f
29. Mozherenkov VP, Prokofiev GL. Apitherapy of eye diseases (review). *Vestnik oftalmologii.* 1991; 6: 73-75. (In Russ.).
30. Ruggiero F, Burillon C, Garrone R. Human corneal fibrillogenesis. Collagen V structural analysis and fibrillar assembly by stromal fibroblasts in culture. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1996; 37(9): 1749-1760.
31. Hirsch M, Prenant G, Renard G. Three-dimensional supra-molecular organization of the extracellular matrix in human and rabbit corneal stroma, as revealed by ultrarapid-freezing and deep-etching methods. *Exp Eye Res.* 2001; 72(2): 123-135. doi: 10.1006/exer.2000.0935
32. Muller LJ, Pels L, Vrensen GF. Novel aspects of the ultrastructural organization of human corneal keratocytes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1995; 36(13): 2557-2567.
33. Patel S, McLaren J, Hodge D, Bourne W. Normal human keratocyte density and corneal thickness measurement by using confocal microscopy in vivo. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001; 42(2): 333-339.
34. Dawson DG, Geroski DH, Edelhauser HF. Corneal endothelium; structure and function in health and disease. *Elsevier Corneal surgery. The 4th ed.* 2005: 57-70.
35. Johnson DH, Bourne WM, Campbell RJ. The ultrastructure of Descemet's membrane. I. Changes with age in normal corneas. *Arch Ophthalmol.* 1982; 100(12): 1942-1947. doi: 10.1001/archophth.1982.01030040922011
36. Fine BS, Yanoff M. *Ocular histology: A text and atlas*. Hagerstown: Harper & Row; 1984.
37. Sawada H, Konomi H, Hirokawa K. Characterization of the collagen in the hexagonal lattice of Descemet's membrane: its relation to type VIII collagen. *J Cell Biol.* 1990; 110(1): 219-227. doi: 10.1083/jcb.110.1.219
38. Galgauskas S, Norvydaitė D, Krasauskaitė D, Stech S, Aškulis RS. Age-related changes in corneal thickness and endothelial characteristics. *Clin Interv Aging.* 2013; 8: 1445-1450. doi: 10.2147/CIA.S51693
39. Scarpa F, Ruggeri A. Automated morphometric description of human corneal endothelium from in-vivo specular and confocal microscopy. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc.* 2016: 1296-1299. doi: 10.1109/EMBC.2016.7590944
40. Waring GO, Bourne WM, Edelhauser HF, Kenyon KR. The corneal endothelium. Normal and pathologic structure and function. *Ophthalmology.* 1982; 89(6): 531-590.
41. Kasparova EA, Subbot AM, Kalina DB. Proliferative potential of the posterior epithelium of the human cornea. *Vestnik oftalmologii.* 2013; 3: 82-87. (In Russ.).

Сведения об авторах

Халимов Азат Рашидович – доктор биологических наук, заведующий научно-инновационным отделением, ГБУ «Уфимский научно-исследовательский институт глазных болезней Академии наук Республики Башкортостан», e-mail: azrakhal@yandex.ru <https://orcid.org/0000-0001-7470-7330>

Суркова Валентина Константиновна – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения хирургии роговицы и хрусталика, ГБУ «Уфимский научно-исследовательский институт глазных болезней Академии наук Республики Башкортостан», e-mail: vksurkova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8314-8961>

Казакбаева Гюлли Мухаррамовна – кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог II микрохирургического отделения, ГБУ «Уфимский научно-исследовательский институт глазных болезней Академии наук Республики Башкортостан», e-mail: gyulli.kazakbaeva@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-0569-1264>

Усубов Эмин Логман оглы – кандидат медицинских наук, заведующий отделением хирургии роговицы и хрусталика, ГБУ «Уфимский научно-исследовательский институт глазных болезней Академии наук Республики Башкортостан», e-mail: emines.us@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1008-1516>

Халимова Лилия Илюсовна – врач-офтальмолог III микрохирургического отделения, ГБУ «Уфимский научно-исследовательский институт глазных болезней Академии наук Республики Башкортостан», e-mail: iliyashamsiyarova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-1659-9877>

Зайнуллина Нелли Булатовна – кандидат медицинских наук, заведующий отделением амбулаторного приёма, ГБУ «Уфимский научно-исследовательский институт глазных болезней Академии наук Республики Башкортостан», e-mail: nellichka555@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8105-710X>

Information about the authors

Azat R. Khalimov – Dr. Sc. (Biol.), Head of the Scientific and Innovative Department, Ufa Eye Research Institute, e-mail: azrakhal@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7470-7330>

Valentina K. Surkova – Dr. Sc. (Med.), Professor, Leading Research Officer at the Department of Surgery of the Cornea and Lens, Ufa Eye Research Institute, e-mail: vksurkova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8314-8961>

Gyuli M. Kazakbaeva – Cand. Sc. (Med.), Ophthalmologist at the Microsurgical Department No 2, Ufa Eye Research Institute, e-mail: gyulli.kazakbaeva@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-0569-1264>

Emin L. Usubov – Cand. Sc. (Med.), Head of the Department of Surgery of the Cornea and Lens, Ufa Eye Research Institute, e-mail: emines.us@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1008-1516>

Liliya I. Khalimova – Ophthalmologist at the Microsurgical Department No 3, Ufa Eye Research Institute, e-mail: iliyashamsiyarova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-1659-9877>

Nelly B. Zaynullina – Cand. Sc. (Med.), Ophthalmologist, Head of the Department of Outpatient Reception, Ufa Eye Research Institute, e-mail: nellichka555@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8105-710X>

Статья опубликована в рамках Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «VIII Байкальские офтальмологические чтения «Визуализация в офтальмологии. Настоящее и будущее».

ПСИХОЛОГИЯ И ПСИХИАТРИЯ PSYCHOLOGY AND PSYCHIATRY

КОГНИТИВНЫЙ СТАТУС У МАЛОМОБИЛЬНЫХ ЛИЦ СТАРШЕГО ВОЗРАСТА КАК ПРЕДИКТОР НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ

Ткачева О.Н.¹,
Рунихина Н.К.¹,
Решетова А.А.²,
Лысенков С.Н.^{1,3},
Чердак М.А.¹,
Мхитарян Э.А.¹,
Сандаков Я.П.⁴,
Шарашкина Н.В.¹

¹ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» (129226, г. Москва, ул. 1-я Леонова, 16, Россия)

² ГБУЗ «Городская поликлиника № 22» Департамента здравоохранения г. Москвы (117218, г. Москва, ул. Кедрова, 24, Россия)

³ ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» (119234, г. Москва, Ленинские горы, 1, стр. 12, Россия)

⁴ Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России (125371, г. Москва, Волоколамское ш., 91, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Чердак Мария Алексеевна,
e-mail: maria.cherdak@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Введение. Когнитивные нарушения являются одним из важных факторов инвалидизации у лиц пожилого и старческого возраста. Их роль в прогнозе наиболее ослабленных маломобильных пациентов требует уточнения.

Цель исследования. Оценить влияние исходного когнитивного статуса в группе патронажных пациентов в возрасте 60 лет и старше на риск смертности в течение 1 года.

Материалы и методы. В исследование были включены 450 пациентов, находящихся под наблюдением патронажных врачей ГБУЗ «Диагностический центр № 3 ДЗМ» (г. Москва), с наблюдением в течение 1 года (с июля 2019 г. по июль 2020 г.) и оценкой числа выживших через 1 год. У всех пациентов была выполнена комплексная гериатрическая оценка с анализом исходного соматического, функционального, нервно-психического и социального статусов. Для скрининга когнитивных нарушений была использована Краткая шкала оценки психического статуса (КШОПС), с выделением подгруппы пациентов с деменцией (КШОПС ≤ 24 баллов) и недементными когнитивными нарушениями (КШОПС > 24 баллов).

Результаты. Из 450 пациентов при включении в исследование деменция выявлялась в 44,2 % случаев. Пациентов с деменцией отличали большая выраженность болевого синдрома, нарушений сна, депрессии, мальнутриции и анемии. Через 1 год в группе пациентов с деменцией скончалось 34 из 196 пациентов (17,3 %), оставшихся под наблюдением, а в группе пациентов с недементными когнитивными нарушениями – 18 из 248 человек (7,3 %; $p = 0,002$). По данным многофакторного анализа, независимыми факторами риска смерти у пациентов с деменцией являлись анемия, нарушения слуха и переломы костей в анамнезе.

Заключение. Оценка когнитивного статуса ослабленных маломобильных пациентов важна с целью определения наиболее уязвимых лиц с высоким риском неблагоприятных исходов.

Ключевые слова: гериатрия, пожилые пациенты, маломобильные пациенты, патронажные группы, когнитивные нарушения, деменция, смертность

Статья получена: 08.07.2022

Статья принята: 15.11.2022

Статья опубликована: 29.12.2022

Для цитирования: Ткачева О.Н., Рунихина Н.К., Решетова А.А., Лысенков С.Н., Чердак М.А., Мхитарян Э.А., Сандаков Я.П., Шарашкина Н.В. Когнитивный статус у маломобильных лиц старшего возраста как предиктор неблагоприятных исходов. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(6): 203-211. doi: 10.29413/ABS.2022-7.6.20

COGNITIVE STATUS IN OLDER PATIENTS WITH LIMITED MOBILITY AS A PREDICTOR OF NEGATIVE OUTCOME

Tkacheva O.N.¹,
Runikhina N.K.¹,
Reshetova A.A.²,
Lysenkov S.N.^{1,3},
Cherdak M.A.¹,
Mkhitarian E.A.¹,
Sandakov Ya.P.⁴,
Sharashkina N.V.¹

¹ Pirogov Medical University, Russian Clinical and Research Center of Gerontology (1-ya Leonova str. 16, Moscow 129226, Russian Federation)

² City Polyclinic No. 22 of the Department of Health of Moscow city (Kedrova str. 24, Moscow 117218, Russian Federation)

³ Lomonosov Moscow State University (Leninskiye Gory 1, building 12, Moscow 119234, Russian Federation)

⁴ Academy of Postgraduate Education of FMBA (Volokolamskoe shosse 91, Moscow 125371, Russian Federation)

Corresponding author:

Maria A. Cherdak,

e-mail: maria.cherdak@yandex.ru

ABSTRACT

Background. Cognitive impairment (CI) is one of the important disability factors in the elderly. The role of CI in prognosis of the frailest patients with limited mobility is uncertain.

The aim. To determine the influence of the initial cognitive status in the group of patronage patients aged 60 years and older on the risk of mortality within one year.

Materials and methods. Study group consisted of 450 patients from patronage group with one-year period of observation (from July 2019 till July 2020). Initial physical, functional, neuropsychiatric and social statuses were evaluated by comprehensive geriatric assessment. Cognitive impairment was screened by Mini-Mental State Examination (MMSE), with dividing patients into dementia group (MMSE ≤ 24) and no-dementia group (MMSE > 24). The mortality rate after one year was assessed.

Results. Of the 450 patients included in the study, dementia was present in 44.2 %. Patients with dementia were more prone to greater severity of chronic pain, sleep disturbances, depression, malnutrition and anemia. After one year of observation 34 out of 196 patients (17.3 %) in the group of patients with dementia and 18 out of 248 patients (7.3 %; $p = 0.002$) in the no-dementia group died. According to multivariate analysis, independent risk factors for death in patients with dementia were anemia, hearing impairment and a history of bone fractures.

Conclusion. Thus, the assessment of the cognitive status of frail patients with limited mobility is important for the purpose of identifying the most vulnerable individuals with a high risk of adverse outcomes.

Key words: geriatrics, elderly, ambulation difficulties, homebound persons, cognitive dysfunction, dementia, mortality rate

Received: 08.07.2022

Accepted: 15.11.2022

Published: 29.12.2022

For citation: Tkacheva O.N., Runikhina N.K., Reshetova A.A., Lysenkov S.N., Cherdak M.A., Mkhitarian E.A., Sandakov Ya.P., Sharashkina N.V. Cognitive status in older patients with limited mobility as a predictor of negative outcome. *Acta biomedical scientifica*. 2022; 7(6): 203-211. doi: 10.29413/ABS.2022-7.6.20

ВВЕДЕНИЕ

По данным Всемирной организации здравоохранения, в ближайшие 30 лет относительное число лиц в возрасте 60 лет и старше должно увеличиться почти в 2 раза [1]. Наблюдающаяся во всём мире тенденция к постарению населения приводит к появлению специфических проблем как медицинского, так и социального характера. Известно, что возраст является одним из значимых факторов риска многочисленных заболеваний и патологических состояний, включая хронические болевые синдромы, патологию опорно-двигательного аппарата, сердечно-сосудистые и нервно-психические заболевания, входящие в структуру различных гериатрических синдромов [2, 3]. Наиболее уязвимыми при этом оказываются пациенты со старческой астенией («хрупкие»), зачастую выпадающие из медицинского наблюдения в силу нарастающей инвалидизации и малой мобильности.

Инвалидизация больных, определяемая снижением функциональных возможностей и формированием зависимости от окружающих, достигается за счёт большого числа факторов как соматического, так и нервно-психического характера. Среди последних важнейшее значение имеют когнитивные расстройства и деменция, являющаяся независимой причиной нарушений функционального статуса. Присоединение когнитивных нарушений значимо усложняет ведение и уход за ослабленными пожилыми пациентами. При этом старческая астения является важным фактором риска развития деменции и требует насторожённости в плане возможного присоединения когнитивной дисфункции [4].

Для улучшения медико-социальной помощи маломобильным пациентам в 2017 г. была организована и стала функционировать патронажная служба на базе амбулаторно-поликлинических учреждений г. Москвы, в задачи которой входит регулярное медицинское сопровождение ослабленных пациентов, проводимое ответственными сотрудниками учреждения на дому на плановой основе. Ведение реестра ГБУЗ «Диагностический центр № 3 ДЗМ», в который вошло более 2000 человек, показало, что все патронажные пациенты являются коморбидными (большая часть пациентов имеет пять и более значимых заболеваний) с высокой частотой инвалидизации (до 92 %), причём большую часть патронируемой группы лиц (более 96 %) составляют больные пожилого и старческого возраста. Учитывая влияние, оказываемое когнитивными расстройствами на качество жизни пациентов, особенно ослабленных и маломобильных, было проведено наблюдательное исследование пациентов, находящихся под патронажем амбулаторно-поликлинической службы, целью которого являлось изучить связь между выраженностью когнитивных нарушений и особенностями соматического, функционального и социального статуса пациентов, а также их выживаемостью.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 450 пациентов в возрасте 60 лет и старше, находившихся под наблю-

дением патронажных врачей ГБУЗ «Диагностический центр № 3 ДЗМ» (г. Москва) в период с июля 2019 г. по июль 2020 г. Средний возраст пациентов (\pm стандартное отклонение) составил $81,1 \pm 9,0$ года (женщины – 77 % пациентов).

При включении в исследование всем пациентам выполнялась комплексная гериатрическая оценка с анализом доменов физического здоровья, функционального, нервно-психического и социального статусов. У всех пациентов учитывалось наличие хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ), их факторов риска, медицинского анамнеза, исследовались антропометрические показатели (рост, масса тела), производился контроль систолического и диастолического артериального давления, выявлялись сенсорные дефициты (состояние зрения и слуха), наличие болевых синдромов (с оценкой выраженности боли по визуально-аналоговой шкале, ВАШ), мальнутриции (по краткой шкале оценки питания – mini nutritional assessment (MNA)), недержания мочи. У всех пациентов выполнялся общеклинический и биохимический анализы крови с оценкой следующих показателей: гемоглобин, мочевины, креатинин с расчётом скорости клубочковой фильтрации, глюкоза, витамин D, холестерин, билирубин, АЛТ, АСТ, общий белок. Оценка нервно-психического статуса включала выполнение батареи нейропсихологических тестов (краткая шкала оценки психического статуса (КШОПС) – Mini-Mental State Examination (MMSE); тест рисования часов), с выделением группы пациентов с деменцией (КШОПС ≤ 24 баллов [5]). Дополнительно оценивалась выраженность эмоциональных нарушений (по гериатрической шкале депрессии (GDS-15, Geriatric depression scale)), нарушений сна (по опроснику ISI (Insomnia Severity Index)). Функциональный статус определялся при помощи шкал Бартел, Лоутона, дополнительно выполнялась кистевая динамометрия с оценкой мышечной силы. При оценке социального статуса учитывались наличие группы инвалидности, условия проживания, наличие социального работника. Через 1 год была выполнена оценка числа выживших и умерших пациентов.

Статистические расчёты проведены в программе Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Количественные переменные представлены как средние и их стандартные отклонения, качественные – как абсолютные частоты и проценты. Сравнение количественных переменных между группами пациентов с деменцией и недементными когнитивными нарушениями проводилось с помощью t-критерия Стьюдента – Уэлша (большие объёмы выборок в этом случае позволяли использовать его и при нарушении предположения о нормальности), между подгруппами выживших и умерших в них – с помощью критерия Манна – Уитни, а качественных – с помощью точного теста Фишера. Независимое влияние отдельных факторов на смертность в течение года оценивали с помощью модели пропорциональных рисков Кокса с пошаговым выбором наилучшей модели, результаты представлены как отношение рисков и 95%-й доверительный интервал (95% ДИ) для него.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 450 пациентов, включённых в наблюдение, деменция (балл по КШОПС ≤ 24) была выявлена у 199 человек (44,2 %). Однако обращает внимание, что максимальный балл по КШОПС в исследуемой популяции составил 27, что говорит об отсутствии в исследовании пациентов без каких-либо когнитивных нарушений. Диагноз цереброваскулярного заболевания был выставлен у 95,6 % пациентов с недементными когнитивными рас-

стройствами и у 95,5 % пациентов с деменцией (различия не являлись статистически значимыми).

Пациенты с деменцией и пациенты с недементными когнитивными нарушениями были сопоставимы по демографическим и антропометрическим характеристикам, имели сопоставимый уровень артериального давления и не отличались по лабораторным показателям функции почек, печени, уровню витамина D. В то же время, помимо закономерно более выраженных нарушений функционального статуса, пациентов с деменцией отличали боль-

ТАБЛИЦА 1
КЛИНИКО-ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ
ПАТРОНАЖНЫХ ПАЦИЕНТОВ В ЗАВИСИМОСТИ
ОТ ИХ КОГНИТИВНОГО СТАТУСА

TABLE 1
CLINICAL AND DEMOGRAPHIC CHARACTERISTICS
OF PATRONAGE PATIENTS DEPENDING
ON THEIR COGNITIVE STATUS

Показатель	Деменция (n = 199)	Недементные когнитивные нарушения (n = 251)	p
Возраст	81,2 \pm 9,3	80,9 \pm 8,7	0,777 (t = 0,28)
Женщины	148 (74,4 %)	194 (77,3 %)	0,506
Рост	1,7 \pm 0,1	1,6 \pm 0,1	0,630 (t = 0,48)
Масса тела	64,6 \pm 5,3	65,3 \pm 4,6	0,152 (t = 1,43)
Индекс массы тела	23,8 \pm 2,4	24,1 \pm 2,2	0,112 (t = 1,59)
Количество принимаемых препаратов	5,5 \pm 1,2	5,2 \pm 1,1	0,006 (t = 2,78)
Цереброваскулярные заболевания, n (%)	190 (95,5 %)	95,6 (240 %)	1,00
Общее число ХНИЗ	4,7 \pm 1,2	4,7 \pm 1,3	0,96
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	180 (90,5 %)	211 (84,1 %)	0,05
Артериальная гипертензия, n (%)	195 (98,0 %)	238 (94,8 %)	0,088
Фибрилляция предсердий, n (%)	31 (15,6 %)	43 (17,1 %)	0,66
Сахарный диабет, n (%)	34 (17,1 %)	74 (29,5 %)	0,003
Заболевания ЖКТ, n (%)	34 (17,1 %)	47 (18,7 %)	0,71
Заболевания почек, n (%)	63 (31,7 %)	71 (28,3 %)	0,47
Новообразования, n (%)	19 (9,5 %)	35 (13,9 %)	0,19
Анемия, n (%)	92 (46,2 %)	58 (23,1 %)	< 0,001
Скрининг синдрома старческой астении, баллы	5,7 \pm 0,6	5,3 \pm 0,5	< 0,001 (t = 8,63)
Шкала Бартел, баллы	40,8 \pm 11,5	63,4 \pm 6,8	< 0,001 (t = 24,48)
Шкала Лоутон, баллы	18,8 \pm 2,0	23,7 \pm 1,5	< 0,001 (t = 28,37)
КШОПС, баллы	21,4 \pm 1,8	25,0 \pm 0,9	< 0,001 (t = 26,70)
Тест рисования часов, баллы	3,9 \pm 2,0	5,2 \pm 2,1	< 0,001 (t = 6,00)
Депрессия по шкале GDS-15, баллы	12,7 \pm 1,0	11,1 \pm 1,3	< 0,001 (t = 14,33)
Интенсивность боли по ВАШ, баллы	1,5 \pm 1,3	1,0 \pm 1,1	< 0,001 (t = 4,14)
Нарушения сна по шкале ISI, баллы	13,2 \pm 1,3	11,5 \pm 1,1	< 0,001 (t = 13,79)
Выраженность мальнутриции по шкале MNA, баллы	21,5 \pm 1,5	23,2 \pm 0,8	< 0,001 (t = 15,22)
Динамометрия, кг	9,9 \pm 2,0	9,7 \pm 2,4	0,262 (t = 1,13)
АД систолическое, мм рт. ст.	134,6 \pm 13,6	135,2 \pm 13,1	0,614 (t = 0,51)
АД диастолическое, мм рт. ст.	86,8 \pm 9,0	86,7 \pm 9,2	0,930 (t = 0,09)
Сенсорный дефицит по зрению, n (%)	181 (91,0 %)	220 (87,7 %)	0,289
Сенсорный дефицит по слуху, n (%)	73 (36,7 %)	70 (27,9 %)	0,053
Падения в анамнезе, n (%)	92 (46,2 %)	98 (39,0 %)	0,149
Переломы в анамнезе, n (%)	60 (30,2 %)	52 (20,7 %)	0,028
Недержание мочи, n (%)	137 (68,8 %)	125 (49,8 %)	0,000

Примечание. Для качественных переменных статистическая значимость приведена по точному тесту Фишера, для количественных – по тесту Стьюдента – Уэлша, в этом случае также приведена t-статистика.

ТАБЛИЦА 2
ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ПАТРОНАЖНЫХ
ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНОЙ ВЫРАЖЕННОСТЬЮ
КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ

TABLE 2
LABORATORY PARAMETERS IN PATRONAGE PATIENTS
WITH DIFFERENT SEVERITY OF COGNITIVE IMPAIRMENT

Показатель	Деменция (n = 199)	Недементные когнитивные нарушения (n = 251)	p
Гемоглобин, г/л	117,7 ± 18,6	126,5 ± 15,4	< 0,001 (t = 5,37)
Креатинин, ммоль/л	70,8 ± 9,3	70,5 ± 8,7	0,733 (t = 0,34)
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин	74,2 ± 12,6	74,2 ± 12,0	0,996 (t < 0,01)
Глюкоза, моль/л	5,4 ± 1,0	5,5 ± 1,3	0,121 (t = 1,55)
витамин D, нг/мл	15,2 ± 7,0	14,2 ± 6,9	0,198 (t = 1,29)
Холестерин общий, моль/л	5,2 ± 0,6	5,1 ± 0,6	0,267 (t = 1,11)
Билирубин общий, моль/л	12,4 ± 3,6	12,3 ± 3,8	0,765 (t = 0,30)
АСТ, Ед./л	22,5 ± 8,9	22,1 ± 8,7	0,621 (t = 0,50)
АЛТ, Ед./л	23,4 ± 7,8	23,4 ± 8,4	0,937 (t = 0,08)
Общий белок, моль/л	66,3 ± 5,0	66,2 ± 5,3	0,852 (t = 0,19)

Примечание. Статистическая значимость приведена по критерию Стьюдента – Уэлша.

ТАБЛИЦА 3
СРАВНЕНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ И ЛАБОРАТОРНЫХ
ПОКАЗАТЕЛЕЙ У УМЕРШИХ И ВЫЖИВШИХ ПАЦИЕНТОВ
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИСХОДНОГО КОГНИТИВНОГО
СТАТУСА

TABLE 3
COMPARISON OF CLINICAL AND LABORATORY
PARAMETERS IN DECEASED AND SURVIVING PATIENTS
DEPENDING ON THE INITIAL COGNITIVE STATUS

Показатель	Исходная выраженность когнитивных нарушений					
	Недементные когнитивные нарушения			Деменция		
	Выжившие (n = 230)	Умершие (n = 18)	p	Выжившие (n = 230)	Умершие (n = 34)	p
АД сист., мм рт. ст.	134,4 ± 13,0	143,9 ± 10,8	0,003 (z = 2,96)	133,3 ± 13,4	140,0 ± 13,4	0,011 (z = 2,55)
АД диаст., мм рт. ст.	86,3 ± 9,3	91,1 ± 6,8	0,036 (z = 2,09)	86,3 ± 9,2	88,8 ± 7,8	0,145 (z = 1,46)
ИМТ, кг/м ²	24,2 ± 2,2	23,8 ± 1,5	0,667 (z = 0,43)	24,1 ± 2,4	22,5 ± 2,0	< 0,001 (z = -4,07)
Общее число лекарственных препаратов, n	5,1 ± 1,1	5,9 ± 1,2	0,008 (z = 2,66)	5,3 ± 1,2	6,1 ± 1,4	0,001 (z = 3,30)
Скрининг синдрома старческой астении, баллы	5,3 ± 0,4	5,6 ± 0,5	0,008 (z = 2,67)	5,6 ± 0,6	6,1 ± 0,6	0,001 (z = 3,45)
Индекс Бартел, баллы	63,7 ± 6,9	60,0 ± 5,1	0,035 (z = -2,11)	41,6 ± 11,0	36,2 ± 13,1	0,009 (z = -2,62)
Шкала Лоутона, баллы	23,7 ± 1,5	22,6 ± 1,2	< 0,001 (z = -3,45)	19,0 ± 1,9	17,4 ± 2,2	< 0,001 (z = -4,08)
КШОПС, баллы	25,1 ± 0,9	24,5 ± 0,5	0,011 (z = 2,55)	21,5 ± 1,7	20,7 ± 1,9	0,011 (z = -2,54)
Гериатрическая шкала депрессии, баллы	11,0 ± 1,3	12,2 ± 1,0	< 0,001 (z = 3,71)	12,6 ± 1,0	13,1 ± 1,2	0,005 (z = 2,78)
Боль по ВАШ, баллы	1,0 ± 1,0	1,8 ± 1,3	0,005 (z = 2,82)	1,4 ± 1,3	1,8 ± 1,2	0,064 (z = 1,86)
Выраженность мальнутриции по шкале MNA, баллы	23,3 ± 0,8	22,7 ± 0,7	0,004 (z = -2,90)	21,7 ± 1,2	20,5 ± 2,1	0,001 (z = 3,44)
Нарушения сна по шкале ISI, баллы	11,5 ± 1,1	12,3 ± 1,2	0,003 (z = 2,92)	13,0 ± 1,3	14,1 ± 1,0	< 0,001 (z = 4,55)
Гемоглобин, г/л	127,1 ± 15,2	122,4 ± 15,1	0,182 (z = -1,33)	120,0 ± 17,5	109,7 ± 20,0	0,008 (z = -2,64)
Число больных с анемией, n (%)	72 (31,3 %)	7 (38,9 %)	1,0	79 (48,8 %)	24 (70,6 %)	0,024
Переломы в анамнезе, n (%)	47 (20,4 %)	4 (22,2 %)	0,77	42 (25,9 %)	16 (47,1 %)	0,022
Число больных с нарушениями слуха, n (%)	62 (27,0 %)	7 (38,9 %)	< 0,001	50 (30,9 %)	21 (61,8 %)	0,000

Примечание. Для качественных переменных статистическая значимость приведена по точному тесту Фишера, для количественных – по тесту Манна – Уитни, в этом случае приведена также z-статистика.

шая выраженность хронического болевого синдрома, депрессии, нарушений сна, мальнутриции, анемии (табл. 1, 2).

Из 450 пациентов, включённых в наблюдение, 53 человека (12 %) были прикованы к постели. Выявлена статистически значимая ассоциация деменции и резкого ограничения мобильности ($p < 0,001$): среди пациентов с деменцией по КШОПС лежащими являлись 44 человека (22,1 %), а из пациентов с недементными когнитивными нарушениями – только 9 (3,6 %), при этом подавляющее большинство лежащих пациентов (83 %) были дементными, в то время как среди способных к передвижению деменция встречалась менее чем в половине случаев (39 %).

Через 1 год наблюдения из 196 оставшихся под наблюдением пациентов с изначальной деменцией умерли 34 человека (17,3 %), а в группе пациентов с недементными когнитивными нарушениями – 18 из 248 человек (7,3 %). Указанные различия являлись статистически значимыми ($p = 0,002$). Умершие пациенты вне зависимости от когнитивного статуса имели тенденцию к большей частоте сенсорных дефицитов. Для умерших вне зависимости от когнитивного статуса были характерны статистически значимо более высокие значения артериальной гипертензии, они имели большую выраженность старческой астении по данным скрининга, нарушений питания, получали большее число лекарственных препаратов, имели более низкий функциональный статус (по шкалам Бартел, Лоутона), у них статистически значимо чаще встречались нарушения слуха. Со стороны нервно-психического статуса всех умерших характеризовало наличие более низких баллов по шкале КШОПС, большей выраженности хронического болевого синдрома, эмоциональных нарушений, нарушений сна. Однако по ряду параметров статистически значимые различия наблюдались только у пациентов с деменцией. Например, анализ показал, что у умерших пациентов с деменцией статистически значимо чаще в анамнезе встречались переломы костей (25,9 % у выживших с деменцией против 47,1 % у умерших с деменцией; $p = 0,022$), а также, согласно лабораторным анализам, у них статистически значимо чаще присутствовала анемия (48,8 % у выживших с деменцией против 70,6 % у умерших с деменцией; $p = 0,024$). Интересно, что у пациентов с недементными когнитивными нарушениями подгруппы выживших и умерших в течение периода наблюдения по указанным параметрам не различались (табл. 3).

С помощью регрессии Кокса было проанализировано независимое влияние на смертность наиболее

существенных, исходя из данных таблицы 3, факторов: деменции, переломов костей в анамнезе, анемии и нарушений слуха. Все эти факторы оказались статистически значимыми предикторами смерти в течение одного года (табл. 4). При этом проведение анализа отдельно для пациентов с разным когнитивным статусом показало, что наличие переломов в анамнезе у пациентов с деменцией увеличивало риск смерти в течение ближайшего года в 2,38 раза (95% ДИ: 1,20–4,72; $p = 0,013$), наличие нарушений слуха – в 3,06 раза (95% ДИ: 1,52–6,15; $p = 0,002$), анемии, определяемой лабораторно – в 2,19 раза (95% ДИ: 1,04–4,60; $p = 0,039$). При этом влияние указанных факторов на риск смерти у пациентов с недементными когнитивными нарушениями не являлось статистически значимым (во всех случаях – $p > 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Накопленный опыт исследований последних лет показывает, что старческая астения представляет собой важнейший фактор риска развития деменции [6–8]. Необходимо отметить, что данный риск повышается уже на стадии преастении [4]. В то же время, ценностью настоящего наблюдения является анализ не просто «хрупких», но маломобильных патронажных пациентов, значительная часть которых (12 %) была прикована к постели. Именно такие пациенты чаще остальных выпадают из медицинского наблюдения, в частности реже включаются в проводимые исследования, представляя при этом группу максимального риска неблагоприятных исходов, в первую очередь, смерти.

Особый интерес проведённого исследования представляет тот факт, что среди наблюдаемых пациентов отсутствовали лица без когнитивных нарушений (балл по шкале КШОПС не превышал 27). Недементные когнитивные нарушения не оказывают существенного негативного влияния на функциональный статус, но повышают риск последующего развития деменции [9]. Очень важно, что у пациентов с недементными когнитивными нарушениями прогрессирование старческой астении способствует увеличению риска развития деменции, вне зависимости от этиологии когнитивных нарушений [10].

Выделение подгруппы пациентов с деменцией исключительно на основании балла КШОПС несёт опре-

ТАБЛИЦА 4
РЕЗУЛЬТАТЫ МОДЕЛИ ПРОПОРЦИОНАЛЬНЫХ РИСКОВ КОКСА

Фактор	ОР	95% ДИ для ОР	p
Деменция	1,98	1,09–3,62	0,026
Анемия	1,80	1,00–3,23	0,049
Снижение слуха	2,35	1,34–4,13	0,003
Переломы	2,03	1,15–3,59	0,015

Примечание. Представлены отношения рисков (ОР) и их 95%-е доверительные интервалы.

TABLE 4
COX PROPORTIONAL HAZARD MODEL

делённые ограничения, связанные с недостаточной чувствительностью данной методики к когнитивным нарушениям лобно-подкоркового типа, что не позволяет изолированно использовать её в точной диагностике когнитивных расстройств [11]. Таким образом, реальное число лиц, страдающих деменцией, в исследуемой популяции могло быть ещё выше. Тем не менее, даже такой формальный подход к диагностике деменции показал существенные различия между сравниваемыми подгруппами по риску неблагоприятных исходов (смерти) в течение 1 года наблюдения, который был статистически значимо выше у пациентов с тяжёлой когнитивной дисфункцией. Схожие результаты были получены в исследовании Y. Su и соавт. (2021 г.), в котором 10-летнее наблюдение за лицами в возрасте 60 лет и старше показало, что исходный балл по шкале КШОПС выраженно коррелировал с вероятностью смерти пациентов [12]. Это указывает на клиническую значимость оценки когнитивного статуса у пациентов со старческой астенией. Нейропсихологическое обследование у подобных пациентов может затрудняться рядом факторов, таких как сенсорные дефициты (нарушение зрения и слуха), тяжесть общего состояния, поведенческие и эмоциональные нарушения. В подобных ситуациях методами выбора могут быть короткие скрининговые шкалы, такие как Мини-Ког. В отсутствие прицельной диагностики когнитивных нарушений у соматически ослабленных, полиморбидных пациентов вклад когнитивной дисфункции в формирование нарушений функционального статуса может недооцениваться, а оценка когнитивного статуса зачастую существенно затруднена, особенно если активность пациента ограничена постелью.

Раздельный анализ выживаемости подгрупп пациентов с учётом их когнитивного статуса показал, что, несмотря на то что в целом для умерших пациентов вне зависимости от их когнитивного статуса была характерна большая соматическая отягощённость и выраженность синдрома старческой астении, разные показатели оценки соматического, нервно-психического и функционального статуса у пациентов с деменцией и недементными когнитивными нарушениями имели различное прогностическое значение. То есть такие показатели, как наличие переломов в анамнезе, нарушения слуха и анемия значительно повышали вероятность летального исхода у пациентов с деменцией, но не имели существенного значения у лиц без тяжёлой когнитивной дисфункции. Это позволяет выделять подгруппы патронажных пациентов, требующие особого врачебного внимания.

В целом для пациентов с когнитивными нарушениями характерна более высокая частота переломов костей [13]. В литературе активно обсуждается связь между риском остеопороза (и ассоциированных с этим переломов) и болезни Альцгеймера – самой частой причины деменции у лиц старшего возраста. Связь таких факторов, как анемия и нарушения слуха, с развитием деменции была описана ранее, однако их вклад в риск летального исхода у пациентов с деменцией требует дополнительного анализа. Анемия является независи-

мым фактором риска деменции у пожилых, повышая вероятность развития тяжёлой когнитивной дисфункции более чем в 1,5 раза [14]. В 12-летнем наблюдении анемия увеличивала риск деменции на 34 %, а риск болезни Альцгеймера – на 41 %. По данным нейровизуализации анемия статистически значимо коррелировала с выраженностью лейкоареоза ($p = 0,030$) и нарушением церебральной перфузии ($p < 0,0001$) [15]. В двух популяционных когортных исследованиях лиц пожилого (65–84 года) и старческого возраста (80 лет и старше) даже лёгкая анемия (100–119/129 г/л для женщин и мужчин соответственно) независимо увеличивала риск смертности [16]. В то же время в литературе нам не удалось найти исследования, направленные на изучение смертности в зависимости от наличия анемии у пожилых пациентов с различной выраженностью когнитивной дисфункции, что подчёркивает клиническую и научную значимость дальнейшего изучения выявленной закономерности.

Нарушения слуха имеют важное прогностическое значение с точки зрения увеличения риска деменции. Считается, что не менее 8 % деменции во всём мире могут быть связаны с потерей слуха, причём нарушения слуха рассматриваются как модифицируемый фактор риска развития деменции [17]. Причинно-следственные связи между снижением слуха и когнитивными нарушениями сложны. С одной стороны, глухота является причиной сенсорной депривации, что подталкивает к развитию когнитивной дисфункции. С другой стороны, сами по себе изменения слуха могут быть составляющей частью когнитивного расстройства. Ещё одна гипотеза говорит о наличии общих этиопатогенетических звеньев между заболеваниями, приводящими к потере слуха и развитию деменции [18]. В любом случае, оценка нарушений слуха имеет важнейшее практическое значение, поскольку в рамках проведённого нами исследования именно нарушения слуха у пациентов с деменцией имели наиболее тесную связь с риском неблагоприятного (летального) исхода.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Когнитивные нарушения являются важной составляющей общего комплекса проблем ослабленных маломобильных пациентов, находящихся под патронажным наблюдением. Определение когнитивного статуса должно стать неотъемлемой частью ведения подобных больных ввиду прогностической значимости выделения лиц с тяжёлыми когнитивными нарушениями. Стратификация пациентов по тяжести когнитивной дисфункции позволяет определить лиц с высоким риском неблагоприятных исходов и должна учитываться при дальнейшей разработке протоколов ведения патронажных больных.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. WHO. *Aging and health*. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health> [date of access: 07.07.2022].
2. Kojima G, Liljas AEM, Iliffe S. Frailty syndrome: implications and challenges for health care policy. *Risk Manag Healthc Policy*. 2019; 12: 23-30. doi: 10.2147/RMHP.S168750
3. Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К., Фролова Е.В., Наумов А.В., Воробьева Н.М., и др. Клинические рекомендации «Старческая астения». Часть 2. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2020; 2: 115-130. doi: 10.37586/2686-8636-2-2020-115-130
4. Petermann-Rocha F, Lyall DM, Gray SR, Esteban-Cornejo I, Quinn TJ, Ho FK, et al. Associations between physical frailty and dementia incidence: A prospective study from UK Biobank. *Lancet Healthy Longev*. 2020; 1(2): e58-e68. doi: 10.1016/S2666-7568(20)30007-6
5. Боголепова А.Н., Васенина Е.Е., Гомзякова Н.А., Гусев Е.И., Дудченко Н.Г., Емелин А.Ю., и др. Клинические рекомендации «Когнитивные расстройства у пациентов пожилого и старческого возраста». *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021; 121(10-3): 6-137. doi: 10.17116/jnevro20211211036
6. Rogers NT, Steptoe A, Cadar D. Frailty is an independent predictor of incident dementia: Evidence from the English Longitudinal Study of Ageing. *Sci Rep*. 2017; 7(1): 15746. doi: 10.1038/s41598-017-16104-y
7. Li M, Huang Y, Liu Z, Shen R, Chen H, Ma C, et al. The association between frailty and incidence of dementia in Beijing: Findings from 10/66 dementia research group population-based cohort study. *BMC Geriatr*. 2020; 20(1): 138. doi: 10.1186/s12877-020-01539-2
8. Zheng L, Li G, Gao D, Wang S, Meng X, Wang C, et al. Cognitive frailty as a predictor of dementia among older adults: A systematic review and meta-analysis. *Arch Gerontol Geriatr*. 2020; 87: 103997. doi: 10.1016/j.archger.2019.103997
9. Mitchell AJ, Beaumont H, Ferguson D, Yadegarfar M, Stubbs B. Risk of dementia and mild cognitive impairment in older people with subjective memory complaints: Meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*. 2014; 130(6): 439-451. doi: 10.1111/acps.12336
10. Ward DD, Wallace LMK, Rockwood K. Frailty and risk of dementia in mild cognitive impairment subtypes. *Ann Neurol*. 2021; 89(6): 1221-1225. doi: 10.1002/ana.26064
11. Creavin ST, Wisniewski S, Noel-Storr AH, Trevelyan CM, Hampton T, Rayment D, et al. Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of dementia in clinically unevaluated people aged 65 and over in community and primary care populations. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 2016(1): CD011145. doi: 10.1002/14651858.CD011145.pub2.
12. Su Y, Dong J, Sun J, Zhang Y, Ma S, Li M, et al. Cognitive function assessed by Mini-Mental State Examination and risk of all-cause mortality: A community-based prospective cohort study. *BMC Geriatr*. 2021; 21(1): 524. doi: 10.1186/s12877-021-02471-9
13. Чердак М.А., Дудинская Е.Н. Остеопороз и когнитивные расстройства у пожилых: есть ли связь? *Российский журнал гериатрической медицины*. 2022; 1: 24-31. doi: 10.37586/2686-8636-1-2022-24-31
14. Hong CH, Falvey C, Harris TB, Simonsick EM, Satterfield S, Ferrucci L, et al. Anemia and risk of dementia in older adults: Find-

ings from the Health ABC study. *Neurology*. 2013; 81(6): 528-533. doi: 10.1212/WNL.0b013e31829e701d

15. Wolters FJ, Zonneveld HI, Licher S, Cremers LGM, Heart Brain Connection Collaborative Research Group, Ikram MK, et al. Hemoglobin and anemia in relation to dementia risk and accompanying changes on brain MRI. *Neurology*. 2019; 93(9): e917-e926. doi: 10.1212/WNL.00000000000008003

16. Galbussera AA, Mandelli S, Rosso S, Zanetti R, Rossi M, Giacomini A, et al. Mild anemia and 11- to 15-year mortality risk in young-old and old-old: Results from two population-based cohort studies. *PLoS One*. 2021; 16(12): e0261899. doi: 10.1371/journal.pone.0261899

17. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Banerjee S, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet*. 2020; 396(10248): 413-446. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30367-6

18. Powell DS, Oh ES, Reed NS, Lin FR, Deal JA. Hearing loss and cognition: What we know and where we need to go. *Front Aging Neurosci*. 2022; 13: 769405. doi: 10.3389/fnagi.2021.769405

REFERENCES

1. WHO. *Aging and health*. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health> [date of access: 07.07.2022].
2. Kojima G, Liljas AEM, Iliffe S. Frailty syndrome: implications and challenges for health care policy. *Risk Manag Healthc Policy*. 2019; 12: 23-30. doi: 10.2147/RMHP.S168750
3. Tkacheva ON, Kotovskaya YuV, Runikhina NK, Frolova EV, Naumov AV, Vorobyeva NM, et al. Clinical guidelines frailty. Part 2. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2020; 2: 115-130. (In Russ.). doi: 10.37586/2686-8636-2-2020-115-130
4. Petermann-Rocha F, Lyall DM, Gray SR, Esteban-Cornejo I, Quinn TJ, Ho FK, et al. Associations between physical frailty and dementia incidence: A prospective study from UK Biobank. *Lancet Healthy Longev*. 2020; 1(2): e58-e68. doi: 10.1016/S2666-7568(20)30007-6
5. Bogolepova AN, Vasenina EE, Gomzyakova NA, Gusev EI, Dudchenko NG, Emelin AYU, et al. Clinical guidelines for cognitive disorders in elderly and older patients. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021; 121(10-3): 6-137. (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro20211211036
6. Rogers NT, Steptoe A, Cadar D. Frailty is an independent predictor of incident dementia: Evidence from the English Longitudinal Study of Ageing. *Sci Rep*. 2017; 7(1): 15746. doi: 10.1038/s41598-017-16104-y
7. Li M, Huang Y, Liu Z, Shen R, Chen H, Ma C, et al. The association between frailty and incidence of dementia in Beijing: Findings from 10/66 dementia research group population-based cohort study. *BMC Geriatr*. 2020; 20(1): 138. doi: 10.1186/s12877-020-01539-2
8. Zheng L, Li G, Gao D, Wang S, Meng X, Wang C, et al. Cognitive frailty as a predictor of dementia among older adults: A systematic review and meta-analysis. *Arch Gerontol Geriatr*. 2020; 87: 103997. doi: 10.1016/j.archger.2019.103997
9. Mitchell AJ, Beaumont H, Ferguson D, Yadegarfar M, Stubbs B. Risk of dementia and mild cognitive impairment

in older people with subjective memory complaints: Meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand.* 2014; 130(6): 439-451. doi: 10.1111/acps.12336

10. Ward DD, Wallace LMK, Rockwood K. Frailty and risk of dementia in mild cognitive impairment subtypes. *Ann Neurol.* 2021; 89(6): 1221-1225. doi: 10.1002/ana.26064

11. Creavin ST, Wisniewski S, Noel-Storr AH, Trevelyan CM, Hampton T, Rayment D, et al. Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of dementia in clinically unevaluated people aged 65 and over in community and primary care populations. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 2016(1): CD011145. doi: 10.1002/14651858.CD011145.pub2.

12. Su Y, Dong J, Sun J, Zhang Y, Ma S, Li M, et al. Cognitive function assessed by Mini-Mental State Examination and risk of all-cause mortality: A community-based prospective cohort study. *BMC Geriatr.* 2021; 21(1): 524. doi: 10.1186/s12877-021-02471-9

13. Cherdak MA, Dudinskaya EN. Osteoporosis and cognitive impairment in older adults: What is the link? *Russian Journal of Geriatric Medicine.* 2022; 1: 24-31. (In Russ.). doi: 10.37586/2686-8636-1-2022-24-31

14. Hong CH, Falvey C, Harris TB, Simonsick EM, Satterfield S, Ferrucci L, et al. Anemia and risk of dementia in older adults: Findings from the Health ABC study. *Neurology.* 2013; 81(6): 528-533. doi: 10.1212/WNL.0b013e31829e701d

15. Wolters FJ, Zonneveld HI, Licher S, Cremers LGM, Heart Brain Connection Collaborative Research Group, Ikram MK, et al. Hemoglobin and anemia in relation to dementia risk and accompanying changes on brain MRI. *Neurology.* 2019; 93(9): e917-e926. doi: 10.1212/WNL.00000000000008003

16. Galbussera AA, Mandelli S, Rosso S, Zanetti R, Rossi M, Giacomini A, et al. Mild anemia and 11- to 15-year mortality risk in young-old and old-old: Results from two population-based cohort studies. *PLoS One.* 2021; 16(12): e0261899. doi: 10.1371/journal.pone.0261899

17. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Banerjee S, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet.* 2020; 396(10248): 413-446. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30367-6

18. Powell DS, Oh ES, Reed NS, Lin FR, Deal JA. Hearing loss and cognition: What we know and where we need to go. *Front Aging Neurosci.* 2022; 13: 769405. doi: 10.3389/fnagi.2021.769405

Сведения об авторах

Ткачева Ольга Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, член-корр. РАН, директор, ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр», ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, e-mail: tkacheva@rgnkc.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4193-688X>

Рунихина Надежда Константиновна – доктор медицинских наук, заместитель директора, ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр», ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, e-mail: nkrunihina@rgnkc.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5272-0454>

Решетова Альмира Алиевна – заместитель главного врача по медицинской части, ГБУЗ «Городская поликлиника № 22» Департамента здравоохранения г. Москвы, e-mail: realm8282@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8813-2478>

Лысенков Сергей Николаевич – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник кафедры биологической эволюции биологического факультета, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»; научный сотрудник лаборатории общей гериатрии, ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр», ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, e-mail: s_lysenkov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5791-7712>

Чердак Мария Алексеевна – кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории нейрогериатрии, ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр», ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, e-mail: maria.cherdak@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9054-0881>

Мхитарян Элен Араиковна – кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией нейрогериатрии, ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр», ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, e-mail: melen99@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2597-981X>

Сандаков Яков Павлович – доктор медицинских наук, профессор кафедры инновационного медицинского менеджмента, Академия постдипломного образования ФГБУ ФНЦ ФМБА России, e-mail: sand_2004@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3976-9509>

Шарашкина Наталья Викторовна – кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией общей гериатрии, ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр», ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, e-mail: sharashkina@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6465-4842>

Information about the authors

Olga N. Tkacheva – Dr. Sc. (Med.), Director, Russian Clinical and Research Center of Gerontology, Pirogov Medical University, e-mail: tkacheva@rgnkc.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4193-688X>

Nadezhda K. Runikhina – Dr. Sc. (Med.), Deputy Director, Russian Clinical and Research Center of Gerontology, Pirogov Medical University, e-mail: nkrunihina@rgnkc.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5272-0454>

Almira A. Reshetova – Deputy Chief Physician for Medical Affairs, City Polyclinic No. 22 of the Department of Health of Moscow city, e-mail: realm8282@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8813-2478>

Sergey N. Lysenkov – Cand. Sc. (Biol.), Senior Research Officer at the Department of Biological Evolution, Faculty of Biology, Lomonosov Moscow State University; Research Officer at the Laboratory of General Geriatrics, Russian Clinical and Research Center of Gerontology, Pirogov Medical University, e-mail: s_lysenkov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5791-7712>

Maria A. Cherdak – Cand. Sc. (Med.), Research Officer at the Laboratory of Neurogeriatrics, Russian Clinical and Research Center of Gerontology, Pirogov Medical University, e-mail: maria.cherdak@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9054-0881>

Elen A. Mkhitarian – Cand. Sc. (Med.), Head of the Laboratory of Neurogeriatrics, Russian Clinical and Research Center of Gerontology, Pirogov Medical University, e-mail: melen99@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2597-981X>

Yakov P. Sandakov – Dr. Sc. (Med.), Associate Professor at the Department of Innovative Medical Management, Academy of Postgraduate Education of FMBA, e-mail: sand_2004@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3976-9509>

Natalia V. Sharashkina – Cand. Sc. (Med.), Head of General Geriatric Laboratory, Russian Clinical and Research Center of Gerontology, Pirogov Medical University, e-mail: sharashkina@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6465-4842>

ПРОФИЛЬ МЕЖПОЛУШАРНОЙ АСИММЕТРИИ И КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ У ПОДРОСТКОВ СО СРЕДНИМ И ВЫСОКИМ УРОВНЕМ ИНТЕЛЛЕКТА

Черевикова И.А.¹,
Прохорова Ж.В.¹,
Поляков В.М.¹,
Рычкова Л.В.¹,
Песков В.П.²

¹ ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья, семьи и репродукции человека» (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, Россия)

² ГАОУ ВО г. Москвы «Московский городской педагогический университет» (129226, г. Москва, 2-й Сельскохозяйственный пр-д, 4, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Черевикова Ирина Александровна,
e-mail: gothic.craze@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Нейропсихологический подход позволяет считать, что различия в когнитивных процессах связаны с вариативностью сочетаний признаков парциального доминирования определённых структур мозга, проявляющихся в виде индивидуальных профилей латеральности. Однако проблема выявления и изучения связи межполушарной асимметрии с когнитивными функциями у подростков с высоким уровнем интеллекта остаётся не до конца разрешённой, что обуславливает актуальность настоящего исследования.

Цель: описать взаимосвязь типов профиля межполушарной асимметрии с характеристиками когнитивных функций у подростков со средним и высоким уровнем интеллекта.

Материалы и методы. Выборка включала 52 человека в возрасте 12–15 лет: 26 подростков с высоким уровнем интеллекта (основная группа), 26 подростков со средним уровнем интеллекта (контрольная группа). В качестве методов исследования использовались: тест Векслера (WISC-IV), методика исследования профиля межполушарной асимметрии (Хомская Е.Д., Ефимова И.В.), методика «Корректурная проба» Б. Бурдона, методика «Рассказ на заданную тему».

Результаты. У большинства подростков с высоким уровнем интеллекта выявлена выраженность праволатеральных черт, которые прослеживались в мануальной, слуховой и зрительной сфере сенсомоторной асимметрии. При этом выраженность праволатеральных и амбилатеральных черт сопровождается более выраженными показателями развития когнитивных функций. Подростки с типом профиля межполушарной асимметрии «Леворукие» характеризовались недостаточным уровнем устойчивости внимания и сниженной способностью к развёрнутому речевому высказыванию, вне зависимости от уровня интеллекта.

Заключение. Полученные данные показывают, что своеобразие индивидуальных профилей межполушарной асимметрии обуславливает неравномерность развития ряда психических функций в подростковом возрасте и различную готовность мозговых механизмов к обеспечению разных когнитивных процессов. Мы предполагаем, что результаты работы позволяют расширить представления о роли межполушарной асимметрии мозга в организации когнитивных функций у подростков с высоким уровнем интеллекта.

Ключевые слова: межполушарная асимметрия, когнитивные функции, интеллект, внимание, речь, тест интеллекта Векслера, подростки

Для цитирования: Черевикова И.А., Прохорова Ж.В., Поляков В.М., Рычкова Л.В., Песков В.П. Профиль межполушарной асимметрии и когнитивные функции у подростков со средним и высоким уровнем интеллекта. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(6): 212–220. doi: 10.29413/ABS.2022-7.6.21

Статья получена: 22.07.2022

Статья принята: 28.11.2022

Статья опубликована: 29.12.2022

INTERHEMISPHERIC ASYMMETRY PROFILE AND COGNITIVE FUNCTIONS IN ADOLESCENTS WITH AVERAGE AND HIGH INTELLIGENCE

Cherevikova I.A.¹,
Prokhorova Zh.V.¹,
Polyakov V.M.¹,
Rychkova L.V.¹,
Peskov V.P.²

¹ Scientific Centre for Family Health
and Human Reproduction Problems
(Timiryazeva str. 16, Irkutsk 664003,
Russian Federation)

² Moscow City University
(Vtoroy Selskhozajstvenny proezd 4/1,
Moscow 129226, Russian Federation)

Corresponding author:
Irina A. Cherevikova,
e-mail: gothic.craze@mail.ru

ABSTRACT

Background. The neuropsychological approach suggests that differences in cognitive processes are associated with the variability of combinations of signs of partial dominance of certain brain structures, manifested in the form of individual laterality profiles. However, the problem of identifying and studying the relationship between interhemispheric asymmetry and cognitive functions in adolescents with a high level of intelligence remains not fully resolved, which determines the relevance of this study. **The aim** of the research was to describe the relationship between the type of profile of interhemispheric asymmetry with the characteristics of cognitive functions in adolescents with average and high levels of intelligence.

Materials and methods. The sample included 52 people aged 12–15 years: 26 adolescents with high level intelligence (main group), 26 adolescents with an average level of intelligence (control group). The following research methods were used: Wechsler test (WISC-IV), method for studying the profile of interhemispheric asymmetry (Khomskeya E.D., Efimova I.V.); method "Correction test" by B. Bourdon; method "Story on a given topic".

Results. The majority of adolescents with a high level of intelligence revealed the severity of right-lateral features, which were traced in the manual, auditory and visual spheres of sensorimotor asymmetry. At the same time, the severity of right-lateral and ambilateral features is accompanied by more pronounced indicators of the development of cognitive functions. Adolescents with the type of profile of interhemispheric asymmetry "Left-handed" were characterized by an insufficient level of attention stability and a reduced ability for detailed speech utterance, regardless of the level of intelligence.

Conclusions. The data obtained show that the peculiarity of individual profiles of interhemispheric asymmetry determines the uneven development of a number of mental functions in adolescence and the different readiness of brain mechanisms to support various cognitive processes. We assume that the results of the work will expand the understanding of the role of interhemispheric asymmetry of the brain in the organization of cognitive functions in adolescents with a high level of intelligence.

Key words: interhemispheric asymmetry, cognitive functions, intelligence, attention, speech, WISC, adolescents

Received: 22.07.2022
Accepted: 28.11.2022
Published: 29.12.2022

For citation: Cherevikova I.A., Prokhorova Zh.V., Polyakov V.M., Rychkova L.V., Peskov V.P. Interhemispheric asymmetry profile and cognitive functions in adolescents with average and high intelligence. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(6): 212-220. doi: 10.29413/ABS.2022-7.6.21

ОБОСНОВАНИЕ

В настоящее время проблема межполушарной асимметрии изучается в рамках нескольких различных подходов: нейропсихологического (Будыка Е.В., Хомская Е.Д. и др.), психолингвистического (Кабардов М.К., Бауэр Е.А. и др.), психофизиологического (Изюмова С.А., Москвин В.А. и др.), эволюционно-биологического (Голубева Э.А., Геодакян В.Г. и др.) [1, 2]. Нейропсихологический подход к изучению индивидуальных различий людей, содержит в себе большие потенциальные возможности и применяется в разных областях психологических исследований, в том числе и при работе с интеллектуально одарёнными детьми [3–9]. Данный подход позволяет считать, что различия в когнитивных, регуляторных и эмоциональных процессах связаны с вариативностью сочетаний признаков парциального доминирования определённых структур мозга, которые, в свою очередь, проявляются в виде индивидуальных профилей латеральности [2]. Так, в работах М. Annett по изучению связи степени латеральной организации с речевыми способностями и неречевыми формами мышления (оперирование пространственными отношениями) детей 5–11 лет указывалось, что сильно праворукие и сильно леворукие дети характеризуются сниженными показателями интеллекта, в сравнении с детьми с умеренным предпочтением правой руки, которые являются наиболее способными [10].

В настоящее время, перспективным является использование нейропсихологического подхода при изучении различных способностей, так как умственные способности как ядро интеллекта имеют сложную структуру, отражающую системную организацию головного мозга, межфункциональные связи и деятельностный характер психических функций [11]. Так, рядом исследователей предприняты попытки определить наличие связи между профилем межполушарной асимметрии мозга и когнитивными функциями у детей и подростков. Так, E. Santarnecchi и соавт. предпринята попытка определить связь профилей межполушарной асимметрии с когнитивным функционированием здоровых людей с высоким уровнем интеллекта [12]. Авторами показано, что снижение гомотопических связей у лиц с уровнем интеллекта (IQ) выше среднего, по сравнению с испытуемыми со средним IQ, может быть связано со значительным снижением активности в области зрительной и соматосенсорной коры, а также двигательной области [12]. Авторы предполагают, что сравнительно низкие показатели речевых функций в состоянии покоя, ассоциированные с особенностями межполушарного взаимодействия, могут быть связаны с более высокими показателями когнитивных функций [12]. В то же время исследование J.M. Broadway и соавт. показало наличие связи между пониманием прочитанного текста и такими предикторами, как уровень интеллекта и выраженность праволатеральных и амбилатеральных черт [13].

Последующие исследования отечественных и зарубежных авторов показали, что существуют функциональные различия в доминантности левого и правого полушарий, проявляющиеся в моторной, сенсорной и эмоциональной сферах у детей и подростков с высоким уровнем

интеллекта [14–22]. Так, в исследовании Х.В. Белашиевой показано, что одарённые подростки с правым типом латерализации (мануальная, зрительная, слуховая асимметрии), в отличие от неодарённых, на статистически значимом уровне характеризуются более высокой степенью продуктивности функциональных механизмов мнемических способностей, которая проявляется в виде неосознаваемого, непосредственного и относительно кратковременного запоминания [1, 6]. Доминирование левого и правого полушария у индивида лежит в основе перцептивных процессов когнитивных функций, определяет склонность к определённым сферам деятельности, влияет на скорость и точность мануальных реакций.

Несмотря на значительный вклад указанных авторов, проблема выявления и изучения связи межполушарной асимметрии с когнитивными функциями у подростков с высоким уровнем интеллекта остаётся не до конца разрешённой, что обеспечивает актуальность исследования. На наш взгляд, необходим более подробный анализ, рассматривающий связь межполушарной асимметрии с характеристиками когнитивных функций у высоко интеллектуальных подростков. Мы предполагаем, что своеобразие индивидуальных профилей межполушарной асимметрии может обуславливать неравномерность развития некоторых когнитивных функций у высоко интеллектуальных подростков.

С учётом этого мы поставили **целью** описать взаимосвязь типов профиля межполушарной асимметрии с характеристиками когнитивных функций (произвольное внимание, речевая активность) у подростков со средним и высоким уровнем интеллекта.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в период с октября 2018 г. по ноябрь 2020 г. на базе ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (г. Иркутск). Выборку исследования составили 52 учащихся 7-го и 8-го классов МАОУ «Ангарский лицей № 1» (г. Ангарск): 27 (51,9 %) мальчиков и 25 (48,1 %) девочек в возрасте 12–15 лет. Выбор данного учебного заведения обусловлен коллаборацией с ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека».

Критерием включения подростков в исследование являлось подписание информированного согласия родителями (или законным представителем) ребёнка об участии в исследовании.

Критериями исключения из исследования являлись: наличие психического или неврологического заболевания в анамнезе; наличие заболевания в «острой» фазе течения и/или обострения хронических очагов инфекции на момент проведения исследования; отказ родителей (или законного представителя) ребёнка от участия в исследовании.

При проведении исследования соблюдались принципы, изложенные в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2013 г.

Обследование проводилось в два этапа.

На первом этапе для определения уровня интеллектуального развития применялся теста Векслера для детей от 5 до 16 лет (WISC), адаптированная и стандартизированная версия А.Ю. Панасюка, с некоторыми поправками Ю.И. Филимоненко, В.И. Тимофеева [23]. Методика включает в себя 12 субтестов, где одинаково представлены вербальные задания (первые 6 субтестов) и невербальные (конструктивные) задания (последние 6 субтестов). Суммы первичных оценок переводили в стандартные баллы в соответствии с возрастными нормами для каждого участника исследования, позволяющие анализировать конечные данные. В настоящей работе анализировался общий показатель интеллекта (IQ), позволяющий оценить уровень интеллектуального развития респондентов. Так, критерием высокого уровня развития интеллекта считали значение общего показателя IQ ≥ 120 баллов, критерием среднего уровня интеллекта – значение общего показателя IQ от 90 до 119 баллов [23]. Учитывая статус общеобразовательного учреждения (лицей), выбранного в качестве базы для проведения исследования, подростков с суммой баллов, не превышающей 89 по общему показателю IQ, по результатам тестирования выявлено не было.

В зависимости от результата тестирования были сформированы две группы: основная группа – 26 подростков с высоким уровнем развития интеллекта (средний возраст – $13,57 \pm 0,70$ года; средний IQ – $130,04 \pm 6,68$), и контрольная группа – 26 подростков со средним уровнем развития интеллекта (средний возраст – $13,81 \pm 0,85$ года; средний IQ – $108,58 \pm 6,84$). Клинико-демографическая характеристика обследуемых подростков отражена в таблице 1.

ТАБЛИЦА 1
ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ПОДРОСТКОВ

TABLE 1
GENERAL CHARACTERISTICS OF THE EXAMINED ADOLESCENTS

Показатели	Основная группа	Контрольная группа
Пол, %		
мальчики	50,00 ($n = 13$)	53,85 ($n = 14$)
девочки	50,00 ($n = 13$)	46,15 ($n = 12$)
всего	100 ($n = 26$)	100 ($n = 26$)
Класс, %		
7-й	46,15 ($n = 12$)	30,77 ($n = 8$)
8-й	53,85 ($n = 14$)	69,23 ($n = 18$)
всего	100 ($n = 26$)	100 ($n = 26$)
Возраст, годы ($M \pm SD$)	$13,57 \pm 0,70$	$13,81 \pm 0,85$
Общий показатель IQ, баллы ($M \pm SD$)	$130,04 \pm 6,68$	$108,58 \pm 6,84^*$

Примечание. * – различия статистически значимы по U-критерию Манна – Уитни.

Между респондентами обеих групп статистически значимые различия были выявлены по уровню интеллектуального развития ($p = 0,005$). При сравнении по половозрастным характеристикам группы исследования были сопоставимы.

На втором этапе всем подросткам осуществлялось тестирование с применением набора нейропсихологических методов:

1. Методика исследования профиля межполушарной асимметрии (Хомская Е.Д., Ефимова И.В.) [24]. Методика включает в себя набор проб, позволяющих определить тип профиля межполушарной асимметрии, обозначающих определённое сочетание мануальной, слухоречевой и зрительной асимметрий в системе «рука – ухо – глаз». Так, для оценки мануальной асимметрии использовались: (1) опросник М. Аннетт (модифицированный вариант по Л.И. Вассерману и соавт.) [24]; (2) моторные пробы, при которых определяется ведущая рука: «переплетение пальцев кистей», «скрещивание рук или поза Наполеона», «тест на аплодирование» [24]. Для оценки слухоречевой асимметрии использовались пробы: «прислушивание», «с часами», «шёпот» [24]. Для оценки зрительной асимметрии использовалась проба Розенбаха [24]. Полученные результаты были представлены в виде балльных оценок, отражающих степень выраженности асимметрии в моторной, слухоречевой и зрительной системах, по соотношению которых теоретически могут быть выделены 27 вариантов профилей межполушарной асимметрии. В соответствии с предложенной Е.Д. Хомской классификацией, выделяют пять основных типов профилей межполушарной асимметрии (табл. 2).

2. Методика «Коррекционная проба» Б. Бурдона [24]. Методика выявляет колебание внимания испытуемых по отношению к однообразным зрительным раздражителям в условиях длительной перегрузки зрительного анализатора и направлена на изучение устойчивости внимания [24]. Обследование проводилось с помощью специальных бланков с рядами расположенных в случайном порядке букв. Каждый испытуемый просматривал ряд букв и вычёркивал определённые указанные в инструкции буквы. Критериями оценки были количество пропущенных (незачёркнутых) букв и время выполнения задания в целом и за определённые отрезки времени (1 минута). Показатель устойчивости внимания (А) рассчитывается по формуле:

$$A = S / t,$$

где: S – количество просмотренных знаков; t – время выполнения пробы.

3. Методика «Рассказ на заданную тему» [24]. Методика направлена на исследование способности к развёрнутому речевому высказыванию. В течение 10 минут испытуемому необходимо составить и рассказать короткий рассказ о каждом времени года. Оценивалось количество семантических единиц в рассказе.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.1. (StatSoft Inc., США). Размер выборки предварительно не рассчитывался. Тест Шапиро – Уилка использовался для проверки нормальности распре-

ТАБЛИЦА 2
ТИПЫ ПРОФИЛЯ МЕЖПОЛУШАРНОЙ АСИММЕТРИИ

TABLE 2
PROFILE TYPES OF HEMISPHERIC ASYMMETRY

Тип профиля	Сочетание выраженности сенсорных и моторных асимметрий
«Чистые» правши	Степень выраженности правшества различалась во всех анализаторных системах (9–12 баллов – по мануальным пробам, 14–18 баллов – по всем остальным показателям)
Праворукие	Правосторонняя мануальная асимметрия сочеталась с иными межполушарными отношениями в слухоречевой и/или зрительной системах (по мануальным пробам – 9–12 баллов, общее количество баллов – 9–17)
Амбидекстр	Смешанный характер признаков во всех анализаторных систем (по мануальным пробам имеют 7–10 баллов при общей сумме 7–16 баллов)
Леворукие	Левосторонняя мануальная асимметрия сочеталась с иными межполушарными отношениями в слухоречевой и/или зрительной системах (0–2 балла – по мануальным пробам, общий балл – 1–8)
«Чистые» левши	Степень выраженности левшества различалась во всех анализаторных системах (0 баллов и по мануальным пробам, и по всем остальным показателям)

ления исследуемых показателей. Для описания количественных данных использовались показатели среднего арифметического и стандартного отклонения в формате $M \pm SD$. При анализе межгрупповых различий использовали U-критерий Манна – Уитни. Различия в процентных или относительных величинах оценивали с помощью критерия χ^2 Пирсона. Критической величиной уровня статистической значимости считалось $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Особенности распределения латеральных признаков, обозначающих определённое сочетание сенсорных и моторных асимметрий в системе «рука – ухо – глаз», позволили сгруппировать респондентов по типам профиля межполушарной асимметрии (табл. 3).

ТАБЛИЦА 3
РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПОДРОСТКОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТИПА ПРОФИЛЯ МЕЖПОЛУШАРНОЙ АСИММЕТРИИ

TABLE 3
DISTRIBUTION OF ADOLESCENTS DEPENDING ON THE TYPE OF PROFILE OF INTERHEMISPHERIC ASYMMETRY

Тип профиля	Основная группа (n = 26)		Контрольная группа (n = 26)		p
	n	%	n	%	
Амбидекстр	4	15,4	2	7,7	0,014*
Леворукие	3	11,5	2	7,7	0,102
Праворукие	11	42,3	10	38,5	0,260
«Чистые» правши	8	30,8	12	46,1	0,027*

Примечание. p – уровень статистической значимости; * – различия статистически значимы.

Как следует из таблицы 3, большинство подростков с высоким уровнем интеллекта (основная группа) относятся к типам профиля межполушарной асимметрии «Праворукие» и «Чистые правши» (42,3 и 30,8 % случаев соответственно), тогда как в контрольной группе отмечена противоположная тенденция (38,5 и 46,1 % случаев соответственно). Вместе с тем тип профиля межполушарной асимметрии «Чистые правши» встречался значительно чаще у подростков контрольной группы (46,1 %), чем у подростков с высоким уровнем интеллекта (30,8 %; $\chi^2 = 4,49$; $p = 0,027$). Тип профиля межполушарной асимметрии «Амбидекстр», на статистически значимом уровне, встречается в два раза чаще у подростков с высоким интеллектом, по сравнению со сверстниками со средним интеллектом (15,4 и 7,7 % случаев соответственно; $\chi^2 = 3,97$; $p = 0,014$). Наиболее редко встречается, по сравнению с другими, тип профиля межполушарной асимметрии «Леворукие», вне зависимости от уровня интеллекта подростков.

Результаты сравнительного анализа типов профиля межполушарной асимметрии с характеристиками когнитивных функций (произвольное внимание, речевая активность) у подростков со средним и высоким уровнем интеллекта представлены в таблице 4.

Устойчивость внимания является интегральным показателем теста Бурдона и может быть оценена категориально как очень низкая (9–10 баллов), низкая (7–8 баллов), средняя (5–6 баллов), высокая (3–4 балла) и очень высокая (0–2 балла). Анализ результатов, представленных в таблице 4, позволяет сделать вывод о том, что подростки с типом профиля межполушарной асимметрии «Чистые правши» характеризуются достаточным уровнем устойчивости внимания и способностью к развёрнутому речевому высказыванию вне зависимости от уровня интеллекта. Вместе с тем у подростков с высоким уровнем интеллекта и типом профиля межполушарной асимметрии «Праворукие» выявлены на статистически значимом уровне более высокие показатели устойчивости внимания ($U = 1013$; $p = 0,028$) и речевой активности

ТАБЛИЦА 4
ТИП ПРОФИЛЯ МЕЖПОЛУШАРНОЙ АСИММЕТРИИ
И ХАРАКТЕРИСТИКИ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ
ПОДРОСТКОВ СО СРЕДНИМ И ВЫСОКИМ УРОВНЕМ
ИНТЕЛЛЕКТА

TABLE 4
TYPE OF PROFILE OF HEMISPHERIC ASYMMETRY
AND CHARACTERISTICS OF COGNITIVE FUNCTIONS
OF ADOLESCENTS WITH AN AVERAGE AND HIGH LEVELS
OF INTELLIGENCE

Типы профиля	Показатели	Основная группа (M ± SD)	Контрольная группа (M ± SD)	p
Амбидекстр	Уровень устойчивости внимания	1,6 ± 0,4	3,2 ± 0,6	0,323
	Речь (кол-во слов)	63,8 ± 13	60,4 ± 12	0,089
Леворукие	Уровень устойчивости внимания	7,4 ± 0,4	9,6 ± 0,4	0,119
	Речь (кол-во слов)	47,6 ± 9	43,8 ± 5	0,070
Праворукие	Уровень устойчивости внимания	1,3 ± 0,7	5,3 ± 0,3	0,028*
	Речь (кол-во слов)	53,3 ± 15,4	50,4 ± 11,3	0,043*
«Чистые» правши	Уровень устойчивости внимания	5,5 ± 0,4	3,6 ± 0,5	0,492
	Речь (кол-во слов)	48,8 ± 9	49,5 ± 8,6	0,564

Примечание. p – уровень статистической значимости; * – различия статистически значимы.

($U = 1136$; $p = 0,043$), в сравнении с подростками со средним уровнем интеллекта и тем же типом профиля латерализации. Отметим, что наилучшими показателями сформированности когнитивных функций (внимания и речи) характеризовались подростки с типом профиля межполушарной асимметрии «Амбидекстры», вне зависимости от уровня интеллекта. Подростки с типом профиля межполушарной асимметрии «Леворукие» характеризовались недостаточным уровнем устойчивости внимания и сниженной способностью к развёрнутому речевому высказыванию, вне зависимости от уровня интеллекта. Полученные результаты подтверждает наше предположение о том, что своеобразие индивидуальных профилей межполушарной асимметрии обуславливают неравномерность развития ряда когнитивных функций у высоко интеллектуальных подростков.

ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам проведённого исследования частота встречаемости типов профиля межполушарной асимметрии в группе подростков с высоким уровнем интеллекта имеет свою специфику: среди них преобладают праворукие, в то время как в контрольной группе – «чистые» правши; частота встречаемости амбидекстров среди подростков с высоким интеллектом на статистически значимом уровне в два раза больше, чем среди подростков контрольной группы. Полученные данные соотносятся с результатами исследования Ж.А. Лукьянчиковой и соавт., которые установили, что среди математически одарённых подростков при наличии всех типов профиля латеральной организации увеличивается число амбидекстров, по сравнению с учащимися общеобразовательных школ [25].

Наиболее редко встречается, по сравнению с другими, тип профиля межполушарной асимметрии «Леворукие», вне зависимости от уровня интеллекта подростков.

Мы предполагаем, что это может быть связано с тенденцией к переучиванию левшей работе правой рукой в начальной школе.

Выявлено, что большинство обследуемых подростков с высоким уровнем интеллекта характеризовались выраженностью праволатеральных черт. Мы предполагаем, что сочетание доминирования правой руки с различным доминированием по глазу и уху является благоприятным признаком для более успешного овладения высшими формами психической деятельности.

Вместе с тем наилучшими показателями сформированности когнитивных функций (внимания и речи) характеризовались подростки с типом профиля межполушарной асимметрии «Амбидекстр», а недостаточный уровень устойчивости внимания и сниженная способность к развёрнутому речевому высказыванию выявлена у подростков с типом профиля межполушарной асимметрии «Леворукие». Это может объясняться предположением, выдвинутым в работе А.А. Кисиной и Е.Б. Филиппова, о том, что механизмы внимания находятся в правом полушарии [21].

Таким образом, полученные данные показывают, что своеобразие индивидуальных профилей межполушарной асимметрии обуславливает неравномерность развития ряда психических функций в подростковом возрасте и различную готовность мозговых механизмов к обеспечению разных когнитивных процессов.

Таким образом, по результатам проведённого исследования выраженность праволатеральных и амбилатеральных черт сопровождается более выраженными показателями развития когнитивных функций, что соотносится с результатами, полученными Л.Б. Абдрахмановой, А.К. Доманским [26] и Х.В. Белашевой [1, 6].

Проведённое исследование позволило нам наметить основные направления дальнейшего изучения про-

блемы связи межполушарной асимметрии с когнитивными функциями у подростков с высоким уровнем интеллекта за счёт включения в исследование групп одарённых подростков, расширения батареи диагностических методов и организации более глубокого анализа результатов, в том числе корреляционного анализа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Теоретический анализ литературы показал, что тип профиля межполушарной асимметрии детерминирует индивидуальную вариабельность когнитивных способностей и вносит специфический вклад в эффективность функциональной системы когнитивных способностей подростков с высоким интеллектом.

На основе данных исследования мы можем сделать следующий вывод: выраженность праволатеральных и амбилатеральных черт сопровождается более выраженными показателями развития когнитивных функций у подростков с высоким интеллектом. Таким образом, своеобразие индивидуальных профилей межполушарной асимметрии обуславливают неравномерность развития ряда когнитивных функций у высоко интеллектуальных подростков.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Белашева Х.В. Мнемические способности одарённых подростков с различными профилями межполушарной асимметрии мозга. *Современные проблемы науки и образования*. 2008; 3: 63-68.
- Москвин В.А., Москвина Н.В. *Межполушарные асимметрии и индивидуальные различия человека*. М.: Смысл; 2011.
- Черевикова И.А., Мясищев Н.А., Косовцева А.С., Поляков В.М., Рычкова Л.В. Возможности нейropsychологического подхода для мониторинга когнитивного развития детей. *Психология образования: образовательный потенциал развития личности: Сборник материалов VI Всероссийской научно-практической конференции психологов образования Сибири с международным участием*. Иркутск; 2020: 291-296.
- Biton A, Traut N, Poline J-B, Aribisala BS, Bastin ME, Bülow R, et al. Polygenic architecture of human neuroanatomical diversity. *Cereb Cortex*. 2020; 30(4): 2307-2320. doi: 10.1093/cercor/bhz241
- Jung YH, Jang JH, Lee D, Choi Y, Choi SH, Kang DH. Relationships between catecholamine levels and stress or intelligence. *Neurochem Res*. 2019; 44(5): 1192-1200. doi: 10.1007/s11064-019-02762-z
- Белашева Х.В. Вклад межполушарных асимметрий в структуру мнемических способностей одарённых подростков: методологический и диагностический аспект. *Вестник Северо-Кавказского федерального университета*. 2015; 1(46): 188-193.
- Descheemaeker MJ, Ghesquiere P, Symons H, Fryns JP, Legius E. Behavioural, academic and neuropsychological profile of normally gifted Neurofibromatosis type 1 children. *J Intellect Disabil Res*. 2005; 49(1): 33-46. doi: 10.1111/j.1365-2788.2005.00660.x
- Колесникова Л.И., Дзятковская Е.Н., Долгих В.В., Поляков В.М., Рычкова Л.В. *Адаптивно-развивающая стратегия сохранения здоровья школьников*. М.: Литтерра; 2015.
- Поляков В.М., Колесников С.И., Колесникова Л.И., Долгих В.В., Косовцева А.С., Рычкова Л.В. и др. Особенности формирования функциональной межполушарной асимметрии у детей и подростков с эссенциальной артериальной гипертензией. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2014; 69(9-10): 77-82. doi: 10.15690/vramn.v69i9-10.1135
- Annett M. In defense of the right shift theory. *Percept Mot Skills*. 1996; 82(1): 115-137. doi: 10.2466/pms.1996.82.1.115
- Бердина О.Н., Рычкова Л.В., Мадаева И.М. Особенности структурной организации сна у школьников с высокими интеллектуальными способностями. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018; 118(7): 78-81. doi: 10.17116/jnevro20181187178
- Santaracchi E, Tatti E, Rossi S, Serino V, Rossi A. Intelligence-related differences in the asymmetry of spontaneous cerebral activity. *Hum Brain Mapp*. 2015; 36(9): 3586-3602. doi: 10.1002/hbm.22864
- Broadway JM, Franklin MS, Schooler JW. Early event-related brain potentials and hemispheric asymmetries reveal mind-wandering while reading and predict comprehension. *Biol Psychol*. 2015; 107: 31-43. doi: 10.1016/j.biopsycho.2015.02.009
- Сигида Е.А., Лукьянова И.Е. Проблема одарённости с позиции функциональной асимметрии мозга. *Школа медико-социальной реабилитации: Сборник научных трудов. Осенняя сессия*. 2019: 57-61.
- Москвин В.А., Москвина Н.В., Цангль Н. Мотивация достижения успеха, личностные характеристики и особенности асимметрий у подростков-фигуристов. *Известия Тульского государственного университета. Физическая культура. Спорт*. 2018; 1: 157-161.
- Поляков В.М., Колесникова Л.И. Функциональная асимметрия мозга в онтогенезе (обзор литературы отечественных и зарубежных авторов). *Acta biomedica scientifica*. 2006; 5(51): 322-331.
- Anomal RF, Brandão DS, Porto SB, de Oliveira SS, de Souza RFL, Fiel JS, et al. The role of frontal and parietal cortex in the performance of gifted and average adolescents in a mental rotation task. *PLoS One*. 2020; 15(5): e0232660. doi: 10.1371/journal.pone.0232660
- Maddocks DLS. Cognitive and achievement characteristics of students from a national sample identified as potentially twice exceptional (gifted with a learning disability). *Gifted Child Quarterly*. 2020; 64(1): 3-18. doi: 10.1177/0016986219886668
- Hodgson JC, Hudson JM. Speech lateralization and motor control. *Prog Brain Res*. 2018; 238: 145-178. doi: 10.1016/bs.pbr.2018.06.009
- Kalbfleisch ML, Gillmartin C. Left brain vs. right brain: Findings on visual spatial capacities and the functional neurology of giftedness. *Roeper Review*. 2013; 35(4): 265-275. doi: 10.1080/02783193.2013.829549
- Кисина А.А., Филиппова Е.Б. Показатели психологического статуса студентов с различной функциональной асимметрией. *Вестник Ленинградского государственного университета им. А.С. Пушкина*. 2017; 4: 17-26.

22. Бердина О.Н., Мадаева И.М., Поляков В.М., Рычкова Л.В. Альтерация ЭЭГ-паттерна сна как специфический маркер нейропластичности у интеллектуально одарённых школьников. *Медицинский академический журнал*. 2021; 21(4): 7-16. doi: 10.17816/MAJ65945

23. Филимоненко Ю.И., Тимофеев В.И. *Тест Д. Векслера: диагностика структуры интеллекта (детский вариант): методическое руководство*. СПб.: ИМАТОН; 2016.

24. Бизюк А.П. *Компендиум методов нейропсихологического исследования. Методическое пособие*. СПб.: Речь, 2005.

25. Лукьянчикова Ж.А., Ениколопова Е.В., Степанова О.Б. Эмоциональные особенности математически одарённых подростков с разным профилем функциональной асимметрии. *Развитие научного наследия Бориса Михайловича Теплова в отечественной и мировой науке: Материалы международной научно-практической конференции*. М.; 2006: 188.

26. Абдрахманова Л.Б., Доманский А.К. Взаимосвязь характеристики индивидуального профиля межполушарной функциональной асимметрии, эмоционального фона и когнитивных функций ребёнка. *Актуальные проблемы теоретической, экспериментальной, клинической медицины и фармации: Сборник материалов 52-й ежегодной Всероссийской конференции студентов и молодых учёных, посвящённой 90-летию доктора медицинских наук, профессора, заслуженного деятеля науки РФ Павла Васильевича Дунаева*. Тюмень: РИЦ «Айвекс»; 2018: 238.

REFERENCES

1. Belasheva HV. Mnemic abilities of gifted adolescents with different profiles of interhemispheric asymmetry of the brain. *Modern Problems of Science and Education*. 2008; 3: 63-68. (In Russ.).

2. Moskvina VA, Moskvina NV. *Interhemispheric asymmetries and individual human differences*. Moscow: Smysl; 2011. (In Russ.).

3. Cherevikova IA, Myasishchev NA, Kosovtseva AS, Polyakov VM, Rychkova LV. Possibilities of the neuropsychological approach for monitoring the cognitive development of children. *Psikhologiya obrazovaniya: obrazovatel'nyy potentsial razvitiya lichnosti: Sbornik materialov VI Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii psikhologov obrazovaniya Sibiri s mezhdunarodnym uchastiem*. Irkutsk; 2020: 291-296. (In Russ.).

4. Biton A, Traut N, Poline J-B, Aribisala BS, Bastin ME, Bülow R, et al. Polygenic architecture of human neuroanatomical diversity. *Cereb Cortex*. 2020; 30(4): 2307-2320. doi: 10.1093/cercor/bhz241

5. Jung YH, Jang JH, Lee D, Choi Y, Choi SH, Kang DH. Relationships between catecholamine levels and stress or intelligence. *Neurochem Res*. 2019; 44(5): 1192-1200. doi: 10.1007/s11064-019-02762-z

6. Belasheva HV. Role of interhemispheric asymmetries in structure of mnemonic capacity of talented adolescents: Methodological and diagnostic aspects. *Newsletter of North-Caucasus Federal University*. 2015; 1(46): 188-193. (In Russ.).

7. Descheemaeker MJ, Ghesquiere P, Symons H, Fryns JP, Legius E. Behavioural, academic and neuropsychological profile of normally gifted Neurofibromatosis type 1 children. *J Intellect Disabil Res*. 2005; 49(1): 33-46. doi: 10.1111/j.1365-2788.2005.00660.x

8. Kolesnikova LI, Dzyatkovskaya EN, Dolgikh VV, Polyakov VM, Rychkova LV. *Adaptive-developing strategy for maintaining the health of schoolchildren*. Moscow: Litterra; 2015. (In Russ.).

9. Polyakov VM, Kolesnikov SI, Kolesnikova LI, Dolgikh VV, Kosovtseva AS, Rychkova LV, et al. Peculiarities of functional hemispheric asymmetry formation in children and adolescents with hypertension. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2014; 69(9-10): 77-82. (In Russ.). doi: 10.15690/vramn.v69i9-10.1135

10. Annett M. In defense of the right shift theory. *Percept Mot Skills*. 1996; 82(1): 115-137. doi: 10.2466/pms.1996.82.1.115

11. Berdina ON, Rychkova LV, Madaeva IM. Characteristics of sleep structure in schoolchildren with high intellectual abilities. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2018; 118(7): 78-81. (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro20181187178

12. Santarnecchi E, Tatti E, Rossi S, Serino V, Rossi A. Intelligence-related differences in the asymmetry of spontaneous cerebral activity. *Hum Brain Mapp*. 2015; 36(9): 3586-3602. doi: 10.1002/hbm.22864

13. Broadway JM, Franklin MS, Schooler JW. Early event-related brain potentials and hemispheric asymmetries reveal mind-wandering while reading and predict comprehension. *Biol Psychol*. 2015; 107: 31-43. doi: 10.1016/j.biopsycho.2015.02.009

14. Sigida EA, Lukyanova IE. The problem of giftedness from the standpoint of the functional asymmetry of the brain. *Shkola mediko-sotsial'noy reabilitatsii: Sbornik nauchnykh trudov. Osenniyaya sessiya*. 2019: 57-61. (In Russ.).

15. Moskvina VA, Moskvina NV, Tsangl N. Motivation to achieve success, personal characteristics and features of asymmetries in adolescent figure skaters. *News of the Tula State University. Physical culture. Sport*. 2018; 1: 157-161. (In Russ.).

16. Polyakov VM, Kolesnikova LI. Functional asymmetry of the brain in ontogenesis (review of the literature of domestic and foreign authors). *Acta biomedica scientifica*. 2006; 5(51): 322-331. (In Russ.).

17. Anomal RF, Brandão DS, Porto SB, de Oliveira SS, de Souza RFL, Fiel JS, et al. The role of frontal and parietal cortex in the performance of gifted and average adolescents in a mental rotation task. *PLoS One*. 2020; 15(5): e0232660. doi: 10.1371/journal.pone.0232660

18. Maddocks DLS. Cognitive and achievement characteristics of students from a national sample identified as potentially twice exceptional (gifted with a learning disability). *Gifted Child Quarterly*. 2020; 64(1): 3-18. doi: 10.1177/0016986219886668

19. Hodgson JC, Hudson JM. Speech lateralization and motor control. *Prog Brain Res*. 2018; 238: 145-178. doi: 10.1016/bs.pbr.2018.06.009

20. Kalbfleisch ML, Gillmartin C. Left brain vs. right brain: Findings on visual spatial capacities and the functional neurology of giftedness. *Roeper Review*. 2013; 35(4): 265-275. doi: 10.1080/02783193.2013.829549

21. Kisina AA, Filippova EB. Indicators of the psychological status of students with different functional asymmetries. *Pushkin Leningrad State University Journal*. 2017; 4: 17-26. (In Russ.).

22. Berdina ON, Madaeva IM, Polyakov VM, Rychkova LV. Sleep EEG-pattern alteration as a specific marker of neuroplasticity in intellectually gifted schoolchildren. *Medical Academic Journal*. 2021; 21(4): 7-16. (In Russ.). doi: 10.17816/MAJ65945

23. Filimonenko Yul, Timofeev VI. *D. Wexler's test: Diagnostics of the structure of intelligence (children's version): A methodological guide*. St. Petersburg: IMATON; 2016. (In Russ.).

24. Bizyuk AP. *Compendium of methods of neuropsychological research. Methodical manual*. St. Petersburg: Rech; 2005. (In Russ.).

25. Lukyanchikova ZhA, Enikolopova EV, Stepanova OB. Emotional characteristics of mathematically gifted adolescents with different profiles of functional asymmetry. *Razvitiye nauchnogo naslediya Borisa Mikhaylovicha Teplova v otechestvennoy i mirovoy nauke: Materialy mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii*. Moscow; 2006: 188. (In Russ.).

26. Abdrakhmanova LB, Domansky AK. The relationship between the characteristics of the individual profile of inter-

hemispheric functional asymmetry, emotional background and cognitive functions of the child. *Aktual'nye problemy teoreticheskoy, eksperimental'noy, klinicheskoy meditsiny i farmatsii: Sbornik materialov 52-y ezhegodnoy Vserossiyskoy konferentsii studentov i molodykh uchenykh, posvyashchennoy 90-letiyu doktora meditsinskikh nauk, professora, zasluzhennogo deyatelya nauki RF Pavla Vasil'evicha Dunaeva*. Tyumen: RIC "Ayveks"; 2018: 238. (In Russ.).

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>

Прохорова Жанна Владимировна – кандидат биологических наук, медицинский психолог, заведующая кабинетом медицинской психологии и психотерапии клиники, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: proxorowa.janna2011@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8236-1747>

Поляков Владимир Матвеевич – доктор биологических наук, руководитель 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, профессор, член-корреспондент РАН, директор, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5292-0907>

Песков Вадим Павлович – кандидат психологических наук, доцент, доцент Института педагогики и психологии образования, ГАОУ ВО г. Москвы «Московский городской педагогический университет», e-mail: vpeskov@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6511-4442>

Information about the authors

Irina A. Cherevikova – Junior Research Officer at the Laboratory of Neuropsychosomatic Pediatric Pathology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: gothic.craze@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5328-8525>

Zhanna V. Prokhorova – Cand. Sc. (Med.), Medical Psychologist, Head of the Office of Medical Psychology and Psychotherapy, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: proxorowa.janna2011@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8236-1747>

Vladimir M. Polyakov – Dr. Sc. (Biol.), Head of the Laboratory of Neuropsychosomatic Pediatric Pathology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: vmpolyakov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6243-9391>

Lyubov V. Rychkova – Dr. Sc. (Med.), Professor, Corresponding Member of RAS, Director, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5292-0907>

Vadim P. Peskov – Cand. Sc. (Psychol.), Docent, Associate Professor at the Institute of Pedagogy and Psychology, Moscow City University, e-mail: vpeskov@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6511-4442>

ТРАВМАТОЛОГИЯ TRAUMATOLOGY

МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ СУБХОНДРАЛЬНЫХ ПЕРЕЛОМОВ, СВЯЗАННЫХ С НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ КОСТНОЙ ТКАНИ МЫШЦЕЛКОВ КОЛЕННОГО СУСТАВА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Иванков А.П.^{1,2},
Селивёрстов П.В.¹

¹ ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, Россия)

² ОГБУЗ «Иркутская городская клиническая больница № 1» (664046, г. Иркутск, ул. Байкальская, 118, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Иванков Александр Петрович,
e-mail: ivankovap16@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Стрессовые переломы являются актуальной проблемой современной медицины. Перелом, связанный с недостаточностью костной ткани мышечков коленного сустава, – это особый тип стрессового перелома, возникающий у лиц 50–55 лет в ответ на нормальную повседневную нагрузку, но с повреждением ослабленной в силу разных причин субхондральной костной ткани сустава. Настоящий обзор литературы в основном основан на данных из иностранных медицинских источников, так как литературных данных об этом виде перелома в отечественных источниках крайне мало. Это связано, прежде всего, с тем, что первоначально мировое и отечественное медицинские сообщества обозначали данный тип перелома как спонтанный остеонекроз мышечков коленного сустава (SONK, spontaneous osteonecrosis of the knee). В последние годы за рубежом этот термин был пересмотрен и заменён на более подходящий (дословный перевод) – субхондральный перелом, связанный с недостаточностью костной ткани мышечков коленного сустава (SIF/SIFK, subchondral insufficiency fracture of the knee). Согласно современным представлениям, необходимо чётко различать понятия «остеонекроз» и «субхондральный перелом, связанный с недостаточностью костной ткани», и причина тому не только различия в патогенезе данных видов патологии, но и принципиально отличающиеся подходы в ведении данных пациентов. Таким образом, учитывая принципиальные различия в диагностике и лечении пациентов со стресс-переломом, связанным с недостаточностью костной ткани, и пациентов с остеонекрозом мышечков и актуальность стресс-перелома мышечков коленного сустава, нами была сформулирована следующая цель – изучить имеющуюся литературу по данному вопросу.

Ключевые слова: субхондральный стрессовый перелом, недостаточность костной ткани, остеонекроз, коленный сустав, магнитно-резонансная томография

Статья поступила: 10.04.2022

Статья принята: 22.11.2022

Статья опубликована: 29.12.2022

Для цитирования: Иванков А.П., Селивёрстов П.В. Магнитно-резонансная томография субхондральных переломов, связанных с недостаточностью костной ткани мышечков коленного сустава (обзор литературы). *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(6): 221–228. doi: 10.29413/ABS.2022-7.6.22

MAGNETIC RESONANCE IMAGING OF SUBCHONDRAL INSUFFICIENCY FRACTURES IN THE KNEE (LITERATURE REVIEW)

Ivankov A.P.^{1,2},
Seliverstov P.V.¹

¹ Irkutsk Scientific Centre of Surgery
and Traumatology
(Bortsov Revolyutsii str. 1, Irkutsk 664003,
Russian Federation)

² Irkutsk City Clinical Hospital No. 1
(Baykalskaya str. 118, Irkutsk 664046,
Russian Federation)

Corresponding author:
Aleksandr P. Ivankov,
e-mail: ivankovap16@gmail.com

ABSTRACT

Stress fractures are an actual problem of modern medicine. A fracture associated with insufficiency of the bone tissue of the knee condyles is a new type of stress fracture that occurs in people aged 50–55 years in response to a normal daily activity, but with damage to the weakened subchondral bone tissue of the joint caused by various reasons. This literature review is mainly based on data from foreign medical sources, since there is very little information on this type of fracture in Russian sources. This is primarily due to the fact that initially the world and Russian medical communities designated this type of fracture as a spontaneous osteonecrosis of the knee (SONK). In recent years, this term has been revised abroad and replaced by a more suitable one – subchondral insufficiency fracture of the knee (SIF/SIFK). According to modern concepts, it is necessary to clearly distinguish among the concepts of osteonecrosis and subchondral insufficiency fracture of the knee. The reason for this is not only differences in the pathogenesis of these pathologies, but also fundamentally different approaches to managing these patients. Thus, taking into account the fundamental differences in the treatment of patients with stress fracture associated with bone insufficiency and patients with osteonecrosis, and also the relevance of stress fracture of the knee condyles, we state the following aim – to study the available literature on this problem.

Key words: subchondral stress fracture, bone insufficiency, osteonecrosis, knee joint, magnetic resonance imaging

Received: 10.04.2022
Accepted: 22.11.2022
Published: 29.12.2022

For citation: Ivankov A.P., Seliverstov P.V. Magnetic resonance imaging of subchondral insufficiency fractures in the knee (literature review). *Acta biomechanica scientifica*. 2022; 7(6): 221–228. doi: 10.29413/ABS.2022-7.6.22

ВВЕДЕНИЕ

Новый тип стрессового субхондрального перелома мыщелков коленного сустава, связанный с недостаточностью костной ткани, до настоящего времени был неизвестен отечественной медицинской науке. Нашей целью стало освещение всех имеющихся основных аспектов этиологии, гистоморфологии, диагностики и лечения данного заболевания не только для лучевых диагностов, но и для клиницистов. Стремительное развитие метода магнитно-резонансной томографии позволило выявить, что в основе возникающего субхондрального участка остеонекроза какого-либо мыщелка коленного сустава изначально лежит скрытый стрессовый перелом, который при отсутствии лечения может приводить к некротическим изменениям, считающимся в настоящее время осложнением данного типа перелома [1]. К освещению литературных источников и настоящей публикации по этому вопросу также побудил факт отсутствия клинических подходов к диагностике и лечению этого заболевания у отечественных врачей-травматологов и ревматологов.

ИСТОРИЧЕСКИЕ СВЕДЕНИЯ

Субхондральный стрессовый перелом, связанный с недостаточностью костной ткани (SIF/SIFK, subchondral insufficiency fracture of the knee) – это вид стрессового перелома, связанный с нормальной нагрузкой на опорные отделы сустава, но возникающий вследствие изначально ослабленных в силу разных причин трабекул в субхондральном отделе мыщелка [1, 2]. Изначально это заболевание ошибочно называлось спонтанным остеонекрозом (SONK, spontaneous osteonecrosis of the knee) и ассоциировалось в основном с пожилыми женщинами с остеопорозом [1, 2]. Впервые остеонекроз описал норвежский врач С. Альбек в 1968 г. Однако С. Альбек сводил данное заболевание только к пациентам женского пола старшей возрастной группы (старше 60 лет). В 1976 г. G. d'Angeljan и соавт. сообщали о более редком виде остеонекроза медиального мыщелка большеберцовой кости. Впервые классифицировать спонтанный остеонекроз на основании рентгенограмм и клинических данных удалось Т. Koshino в 1979 г. Однако в 1980-х гг. последующие классификации Ficat, Arlet оказались более удобными, но они касались только головки бедренной кости. В 2000-х гг. мировое радиологическое сообщество заговорило о субхондральных переломах, связанных с недостаточностью костной ткани, и стало совершенно ясно, что данный тип перелома и спонтанный остеонекроз – это фактически одно и то же заболевание, только термин «спонтанный остеонекроз» был ошибочным [1, 2]. С момента признания субхондрального перелома, связанного с недостаточностью костной ткани в тазобедренном суставе, как не связанного с аваскулярным остеонекрозом заболевания проводились дальнейшие исследования для оценки истинной природы некроза в контексте первопричины – стрессового перелома. При этом видимая линия перелома была ассоциирована с хондральной мета-

плазией, образованием костной мозоли и грануляционной тканью [3]. Мелкие фокусы остеонекроза локализовались между зоной перелома и хрящом, но это не было проявлением истинного остеонекроза в тазобедренном и коленном суставах. Окружающая субхондральная кость была с фокальной резорбцией, связанной с активностью остеокластов и грануляционной тканью. Данные изменения соответствовали зонам «прозрачности» на рентгенограммах [3]. Последующие исследования Т. Yamamoto и соавт. в 2000-е гг. уточнили и доказали первопричину остеонекроза в виде стрессового перелома в некоторых случаях, но уже с визуализацией данной патологии на магнитно-резонансной томографии (MPT) [1, 3]. Поэтому сейчас считается, что при четкой картине субхондрального перелома мыщелков коленного сустава следует избегать термина «спонтанный остеонекроз» (SONK) [3]. В настоящее время Американское общество скелетной радиологии и Комитет по номенклатуре неопухлевых поражений субхондральной кости рекомендовали при данной патологии использовать более корректный термин – субхондральный перелом, связанный с недостаточностью костной ткани мыщелков коленного сустава (SIF) [3]. Стоит отметить, что литературные данные достаточно противоречивы и в большей степени посвящены спонтанному остеонекрозу мыщелков коленного сустава (SONK), при этом англоязычная литература последних лет ограничивается немногочисленными отдельными статьями и лекциями, которые, однако, оперируют термином «стрессовый субхондральный перелом, связанный с недостаточностью костной ткани мыщелков коленного сустава» (SIF). Переходя к имеющимся литературным данным по данной проблеме, стоит сказать, что довольно большая часть литературы посвящена спонтанному остеонекрозу мыщелков коленного сустава (SONK), что, однако, не следовало бы всецело воспринимать как полностью соответствующее современному понятию – «субхондральный перелом, связанный с недостаточностью костной ткани», так как этот диагноз требует дальнейших отечественных и зарубежных исследований с терминологическим пересмотром (с повсеместной заменой термина SONK на SIF).

ГИСТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СУБХОНДРАЛЬНОГО ОТДЕЛА КОСТИ

Согласно оригинальной статье S. Lee и соавт. «MPT при переломах субхондральной недостаточности суставов нижней конечности», для более углубленного понимания патогенеза заболевания рассмотрим гистоморфологию и функцию нагружаемых субхондральных отделов мыщелков коленного сустава. Гистоморфология субхондрального отдела кости – это комплекс различных слоёв, выполняющих функцию прочности и удерживания хрящевого покрытия. Данный комплекс состоит из двух минерализованных слоёв, которые отделяют хрящ от подлежащего костного мозга. Первый слой является «кальцифицированным» хрящом, который на рентгенограммах, мультиспиральных компьютерных

томограммах и снимках МРТ более плотный и называется в медицинской практике кортикальным слоем кости. Между двух слоёв (кальцифицированным и гиалиновым хрящом) также имеется тонкий гладкий слой, называемый «полосой отлива» («tidemark»), образующий вместе с двумя вышеуказанными слоями трёхпластинчатый объёмный комплекс [3]. Считается, что именно данный tidemark-слой является очень важной биомеханической структурой и вместе с гиалиновым хрящом играет определяющую роль в аспекте микротравмы субхондральной кости. Между tidemark-слоем и субхондральным костным мозгом в кальцифицированном хрящевом слое находятся кальцифицированные хрящевые пластинчатые структуры, ориентированные под прямым углом к хрящу опорных отделов кости. Данные пластинчатые кальцифицированные структуры, чередуясь с костными трабекулами, образуют прочную и устойчивую систему. Важно, что нет продолжающихся коллагеновых волокон вглубь данного трёхпластинчатого трёхмерного комплекса субхондральной кости, которые бы ослабляли субхондральный костный комплекс. Хрящ играет очень важную роль в равномерном распределении нагрузки на субхондральную кость, поэтому считается что неповреждённый хрящ и иные амортизирующие структуры (в коленном суставе – мениски) имеют важное значение в нормальной функции субхондрального костного плато. В свою очередь, функция субхондральной кости также очень важна в обеспечении поддержки покрывающего эпифиз хряща. Обе опорные хрящевые поверхности и субхондральная кость эпифизов сустава участвуют в акте динамического рассеивания нагрузки. Таким образом, можно думать, что стрессовые переломы, связанные с недостаточностью костной ткани, равно как и остеоартроз, являются заболеваниями не только «хрящевого покрытия», но также и субхондральной кости, а правильнее сказать – заболеваниями всего комплекса хрящ + субхондральная кость [3]. Было установлено, что суставная конгруэнтность определяет толщину хряща двух контактируемых суставных поверхностей [3]. В суставах, где имеется высокая конгруэнтность суставных поверхностей, хрящ тонкий; в суставах с невысокой конгруэнтностью – более толстый. Для примера, сравним толщину хряща сустава с высокой конгруэнтностью суставных поверхностей (голеностопного) и хряща с довольно низкой конгруэнтностью (коленного). Толщина хрящевого покрытия в голеностопном суставе в среднем составляет 1,2 мм (от 1,0 до 1,6 мм). Хрящ суставных поверхностей в коленном суставе значительно толще – в среднем 2,2 мм (от 1,7 до 2,6 мм) [3]. Суставы с высокой конгруэнтностью поверхностей имеют большую площадь контактируемых поверхностей для нормального рассеивания вертикальной нагрузки; соответственно, у них нет необходимости в «толстом» хряще. Суставы с низкой конгруэнтностью нуждаются в более толстом хряще, который способен легко деформироваться для обеспечения большей площади контакта, что ведёт к уменьшению и правильному распределению (рассеиванию) нагрузки на опорную субхондральную кость сустава. Коленный сустав имеет достаточно низкую кон-

груэнтность суставных поверхностей мыщелков, что обуславливает наличие в нём довольно толстого хряща, обеспечивающего равномерное распределение нагрузки на субхондральную кость [3]. Данное научное обоснование показывает, что остеоартроз (остеоартрит) играет важную роль в патофизиологии стрессового перелома, связанного с недостаточностью костной ткани мыщелков коленного сустава. Потому дегенеративная хондромалия опорных поверхностей сустава при остеоартрозе, дегенерация и экструзия и/или сопутствующий разрыв мениска ведут к нарушению биомеханического защитного распределения нагрузки на суставные поверхности, что неизбежно сказывается на повышении стрессового давления на субхондральную кость нагружаемой поверхности сустава [3].

МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ СЕМИОТИКА СУБХОНДРАЛЬНОГО СТРЕССОВОГО ПЕРЕЛОМА

Наиболее частая зона поражения при переломе, связанном с недостаточностью костной ткани, – медиальный мыщелок бедренной кости. Реже бывают вовлечены латеральный мыщелок бедренной кости и плато большеберцовой кости [4]. Z.B. Hussain и соавт. обнаружили корреляцию стрессовых переломов, связанных с недостаточностью костной ткани мыщелков коленного сустава, с разрывами менисков, особенно с разрывами в области корня заднего рога медиального мениска [3, 4]. Также субхондральные переломы, связанные с недостаточностью костной ткани, тесно связаны с предшествующими менискэктомией и другими артроскопическими вмешательствами (радиочастотная терапия, реконструкция передней крестообразной связки) [4].

Клинически пациенты с данным типом стрессового перелома обычно описывают внезапно возникшую резкую и непроходящую боль, которая уменьшается пропорционально изменениям, соответственно динамике развития процесса на рентгенограммах [4]. Хотя первоначальные рентгенограммы при стресс-переломах, связанных с недостаточностью костной ткани мыщелков коленного сустава, обычно не демонстрируют изменений, контрольные рентгенограммы могут выявить стадию осложнений в виде коллапса субхондральной кости с фокусами просветления [4]. Однако лишь МРТ коленного сустава позволяет диагностировать данный вид стресс-перелома на ранней его стадии, поэтому только МРТ может быть методом выбора в визуализации субхондрального перелома, связанного с недостаточностью костной ткани [4]. Данный тип субхондрального перелома – одна из причин субхондрального отёка костного мозга мыщелков коленного сустава, визуализируемого только при магнитно-резонансной томографии [4].

МРТ-семиотика при этом заболевании, кроме отёка, также включает непосредственно линию низкого сигнала на T1-взвешенных изображениях (T1-ВИ) в субхондральных отделах кости (линия перелома), связанную с перифокальным отёком, на жидкость в чувствительных импульс-

ных последовательностях (T2-FS, T2 fat-saturated или PD-FS, proton density fat-saturated). Линия перелома может быть непрерывной или прерывистой и обычно полукруглая или параллельна субхондральной пластинке. Также линия перелома может не выходить на суставную поверхность (или быть с «открытым» концом) [4]. В последующие стадии, помимо линии перелома, часто возникает зона гипоинтенсивной утолщённости, видимая на T1-BI, и жидкость в чувствительных импульсных последовательностях (T2-FS или PD-FS). Считается, что гистологически данная зона гипоинтенсивной утолщённости представляет собой сочетание фиброзной мозоли, склероза и грануляционной ткани и служит прогностическим фактором развития вторичного остеонекроза, вплоть до коллапса (уплощения) суставной поверхности мыщелка, с последующим развитием вторичного остеоартроза [4]. В исследовании S. Lee и соавт. (2019) также были выявлены особенности локализации субхондрального перелома, связанного с недостаточностью костной ткани: на коронарных изображениях до 70 % зон стресс-перелома, связанного с недостаточностью костной ткани, локализуются центрально, 27 % – в периферических отделах мыщелка и лишь 3 % – по внутреннему краю мыщелка. На сагиттальных изображениях 77 % изменений были локализованы центрально (средние отделы), 19 % – в задних отделах мыщелка и только 4 % – в передних отделах мыщелка коленного сустава [4]. Таким образом, чаще всего данный тип субхондрального стрессового перелома локализуется в центральный опорных (нагружаемых) отделах мыщелков коленного сустава [4]. Размеры зоны перелома обычно варьируют от 4 до 31 мм. Ассоциированный с переломом отёк прилежащих мягких тканей выявляется в 80–90 % случаев: в 70–80 % случаев – около медиальной коллатеральной связки, в 60–70 % – в задних отделах мыщелка бедренной кости. Только 18–20 % зон отёка локализуются в большеберцовом плато. Воспалительные изменения в суставе обычно фиксируются в 50–60 % случаев, часто с утолщением синовиальной оболочки. Довольно часто (в 60–70 % случаев) при субхондральном стресс-переломе, связанном с недостаточностью, выявляются разрывы медиального мениска, из них чаще (около 70–80 % случаев) – в медиальных отделах сустава, около 20–30 % – в латеральных отделах сустава. Разрывы менисков чаще включают повреждение корня заднего рога – около 40 % случаев. Прогрессирование перелома, связанного с недостаточностью костной ткани, в субхондральный коллапс наблюдается в 60–70 % случаев, и обычно это связано с женским полом, а также с экструзией прилежащего к перелому мениска более 3 мм за пределы мыщелка [4].

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ СТРЕССОВОГО СУБХОНДРАЛЬНОГО ПЕРЕЛОМА, СВЯЗАННОГО С НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ КОСТНОЙ ТКАНИ МЫЩЕЛКОВ КОЛЕННОГО СУСТАВА

По данным группы авторов под руководством Т. Gorbachova (2018), субхондральный стрессовый пере-

лом, связанный с недостаточностью костной ткани мыщелков, наиболее часто приходится дифференцировать с остеоартрозом (остеоартритом), аваскулярным некрозом, острым субхондральным переломом, рассекающим остеохондритом [4]. При рассмотрении данных заболеваний в контексте дифференциального диагноза необходимо в первую очередь заострить внимание на анамнестических и клинических данных, которые уже на этапе знакомства с пациентом могут помочь в правильной диагностике.

Необходимо сразу обозначить, что вышеперечисленные субхондральные заболевания коленного сустава встречаются в разных возрастных группах. Рассекающий остеохондрит – это болезнь детей и подростков, а также молодых взрослых. Острый субхондральный перелом может встретиться в любом возрасте, но чаще возникает у молодых активных людей и спортсменов (20–50 лет). Остеоартроз (остеоартрит) – это заболевание взрослых и пожилых (обычно 50–90 лет). При первичном (аваскулярном) остеонекрозе возраст больных в пределах 20–40 лет. Наконец, при субхондральном стрессовом переломе, связанном с недостаточностью костной ткани мыщелков, возраст пациентов варьирует от 50–55 лет и обычно до 70–80 лет [4]. Клинические данные также включают: факторы риска, болевой синдром, роль травмы. Факторами риска при аваскулярном остеонекрозе являются терапия кортикостероидами и алкоголизм; при субхондральном стресс-переломе, связанном с недостаточностью костной ткани, – остеопороз, системные заболевания, ожирение, сахарный диабет. При рассекающем остеохондрите, остеоартрозе и остром субхондральном переломе специфических факторов риска не существует. При травматическом остром субхондральном переломе прямая причина – травма достаточно большой силы, а при стрессовом переломе, связанном с недостаточностью костной ткани, нет указаний на травму, либо она была минимальной. По современным воззрениям, аваскулярный (первичный) остеонекроз и остеоартроз (остеоартрит) напрямую не связаны с травмой. В патогенезе рассекающего остеохондрита большая роль уделяется повторяющейся и продолжительной микротравме, но острая травма не характерна. В отношении болевого синдрома при данных субхондральных заболеваниях можно отметить следующие характерные черты. При остром травматическом субхондральном переломе боль острая, сильная; при стресс-переломе, связанном с недостаточностью костной ткани, возникает внезапная разлитая непроходящая боль. При аваскулярном остеонекрозе возникает нечёткая боль, резко усиливающаяся при возникновении коллапса. Для рассекающего остеохондрита характерны локальные боли, часто усиливающиеся при нагрузке. При смещении костного фрагмента боли обычно резкие, механического типа. Для остеоартроза (остеоартрита) характерны хронические и, часто, ночные боли [4].

МРТ-семиотика при данных заболеваниях довольно сложна и требует специфических радиологических знаний, но, тем не менее, практически каждое из вышеперечисленных заболеваний субхондральных отделов

мышцелков коленного сустава имеет свои характерные диагностические симптомы.

Диагностическими (МРТ) критериями дифференциальной диагностики будут являться локализация зоны поражения и МР-семиотика выявленных изменений в субхондральном отделе мышцелка. Локализация патологии при остром травматическом субхондральном переломе неспецифична и зависит от механизма травмы. При аваскулярном (первичном) некрозе локализация может быть любой, но очень часто субхондральные фокусы имеют географическую форму и могут распространяться глубоко в метаэпифизарную зону. При распадающемся остеохондрите зона поражения наиболее часто локализуется в медиальном мышцелке бедренной кости и особенно у межмышцелковой вырезки, но изредка встречается и в латеральном мышцелке бедренной кости. Остеоартроз (остеоартрит) чаще более выражен в опорных зонах мышцелков коленного сустава, особенно в медиальных. При субхондральном стрессовом переломе, связанном с недостаточностью костной ткани мышцелков, наиболее часто (в 90 % случаев) изменения были локализованы в опорных отделах медиального мышцелка бедренной кости, реже – в латеральном мышцелке бедренной кости и нагружаемых отделах мышцелков тиббиального плато [4].

Специфичным по МР-семиотике симптомом при распадающемся остеохондрите является зона «рассечения» в виде формирующегося фрагмента, имеющего форму полумесяца, с вовлечением хряща. При данной патологии первоначально возникает полулунной формы линия повышенного сигнала в жидкость-чувствительных режимах T2 и PD с жироводавлением, но со сниженным сигналом на T1-ВИ. Далее по краю линии «рассечения» могут возникать кистовидные фокусы. Затем при формировании (отделении) костно-хрящевого фрагмента вовлекается хрящ с его «отделением» сообразно краям костного фрагмента. И в завершающей стадии может произойти миграция костно-хрящевого фрагмента из материнского субхондрального ложа мышцелка сустава [4].

Остеоартроз (остеоартрит) также имеет свои характерные особенности МР-семиотики. Часто при постепенном истончении хрящевого покрытия мышцелков возникают субхондральные (субкортикальные) кисты на фоне зон гипоинтенсивного склероза в режимах T2- и T1-ВИ, а также в жидкость-чувствительных режимах жироводавления (T2-FS и PD-FS). Помимо кист, в зоне данных дегенеративных изменений часто перифокально наблюдается хронический перифокальный отёк. При прогрессировании остеоартроза, как правило, суставные поверхности поражённых мышцелков уплощаются (ремоделирование).

МР-семиотика первичного (аваскулярного) остеонекроза имеет характерную диагностическую картину в виде субхондральных и метаэпифизарных некротических фокусов с гипоинтенсивными краями, зачастую с признаком «двойной линии» и с внутри расположенным гиперинтенсивным на T2-ВИ (T2-FS и PD-FS) участком васкуляризированной грануляционной ткани на фоне субхондральной линии склероза. Данные изменения при истинном остеонекрозе крайне редко бывают оди-

ночными, чаще всего таких зон несколько, с локализацией в опорных отделах мышцелков и почти всегда с распространением вглубь на костную ткань метаэпифиза. В отличие от зоны субхондрального перелома, фокус остеонекроза выглядит не как линия, а как географической (неправильной) формы зона инфаркта костной ткани с маргинальной линией границы. Хотя следует сказать, что форма маргинальной линии при остеонекрозе не является патогномоничной (может имитировать перелом) и зависит от размеров и локализации фокуса остеонекроза (костномозгового инфаркта) [4].

На МР-томограммах при остром травматическом субхондральном переломе на первое место выходит субхондральная зона перифокального отёка костного мозга с линией непосредственно перелома, чётко определяемой на T1-ВИ (а также на T2-ВИ) в виде гипоинтенсивной линии. Данная линия бывает очень похожа на линию стрессового субхондрального перелома, связанного с недостаточностью костной ткани мышцелков. Поэтому в данном случае для адекватной дифференциальной диагностики необходимо анализировать все вышеперечисленные критерии острого субхондрального перелома в соответствии с полными клинико-anamnestическими данными (возраст – как правило активные взрослые; факт острой травмы большой силы на здоровую кость; отсутствие факторов риска, характерных для других состояний). Также немаловажное значение в дифференциальной диагностике острого субхондрального перелома имеет наличие сочетания данной патологии с повреждением мягкотканых структур сустава (коллатеральных связок, передней крестообразной связки и т. д. в зависимости от механизма травмы) [4].

МР-семиотика субхондрального стресс-перелома, связанного с недостаточностью костной ткани мышцелков, тесно связана с его патогенезом и, соответственно, со стадией развития. Однако в настоящее время не существует официально принятой классификации стадирования данного типа стрессового перелома [4]. Условно можно выделить начальную и развёрнутую стадии, стадию осложнений [4, 5]. Также в данном случае очень подходящими классификациями являются модифицированная классификация Ficat для остеонекроза и рентгенологическая классификация Koshino [4–7]. На начальной (1-й) стадии перелома на МР-томограммах имеется только зона субхондрального отёка костного мозга, линии перелома ещё нет. Во второй стадии заболевания на фоне отёка костного мозга уже становится видимой субхондральная линия перелома, имеющая гипоинтенсивный на T1-ВИ и T2-FS-ВИ (PD-FS-ВИ) сигнал. Данная линия перелома может быть различной формы, но чаще встречаются два её варианта – линия почти параллельная поверхности мышцелка или линия имеет полулунную форму [7, 8]. В третью стадию, помимо линии перелома, уже можно наблюдать склеротическую линию или фокальные гипоинтенсивные на T1-ВИ и T2-FS-ВИ (PD-FS-ВИ) участки склероза в зоне кортикального слоя кости. Считается, что данные склеротические изменения гистологически представляют собой зону костной мозоли и грануляционной ткани [9]. Данная линия «склеро-

за» на МР-томограммах часто создаёт картину утолщённого кортикального слоя кости на фоне субхондральной линии перелома. Четвёртая стадия уже подразумевает вторичные изменения субхондральной кости – со вторичным остеонекрозом и коллапсом (уплощением) суставной поверхности. Зона остеонекроза выглядит как участок повышения сигнала в жидкость-чувствительных режимах (T2-FS-BI, PD-FS-BI). Иногда в данной стадии осложнений возникает фрагментация в виде отделившегося костно-хрящевого фрагмента [9, 10].

ОСНОВЫ ЛЕЧЕНИЯ СУБХОНДРАЛЬНОГО СТРЕССОВОГО ПЕРЕЛОМА, СВЯЗАННОГО С НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ КОСТНОЙ ТКАНИ МЫШЦЕКОВ КОЛЕННОГО СУСТАВА

В отечественной медицине лечение данного типа стрессового перелома мышечков коленного сустава до сих пор не разработано. Имеются лишь весьма разрозненные и неструктурированные данные из иностранных источников.

Общие зарубежные принципы лечения следующие. Ранняя диагностика и консервативная терапия обычно приводят к консолидации перелома без последствий и позволяют избежать прогрессирования во вторичный остеонекроз и субхондральный коллапс с отделением костного фрагмента [11]. Консервативная терапия обычно включает приём нестероидных противовоспалительных препаратов, снятие нагрузки с опорных отделов сустава и снятие избыточной мышечной активности [11]. У части пациентов с данным типом стрессового перелома, по данным контрольных МР-томограмм, в динамике прослеживается высокая степень заживления и уменьшение размеров линии субхондрального перелома при применении ингибиторов простагландинов (в сравнении с трамадолом) [11]. Имеются данные о том, что если площадь зоны перелома менее 3,5 см², то пациенты успешно выздоравливают при правильно подобранной ранней консервативной терапии. Однако при площади перелома более 5 см² (или 40 % от всей ширины мышечка), то по прогнозу, вероятнее всего, может потребоваться хирургическая коррекция. В данных случаях может быть применена «высокая тиббиальная» остеотомия или тотальное эндопротезирование коленного сустава [11]. Кроме того, при сопутствующем повреждении прилежащего к зоне перелома мениска, а также при хондромалиции суставной поверхности поражённого мышечка зачастую требуется дополнительное хирургическое вмешательство с целью коррекции данных патологических состояний [11, 12].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Субхондральный стрессовый перелом, связанный с недостаточностью костной ткани мышечков коленного сустава, является достаточно трудным клинически и рентгенологически и может быть не распознан на ран-

ней стадии. Данный тип стрессового перелома, в первую очередь, должен быть заподозрен при внезапном тяжёлом непреходящем болевом синдроме и отрицательных данных на первичных рентгенограммах. Наиболее эффективным методом диагностики стрессового перелома, связанного с недостаточностью кости, является МРТ (особенно на ранней стадии перелома). По МР-семиотике выявляется отёк и гипointенсивная линия перелома в режимах T1- и T2-BI (PD-FS-BI) в субхондральных отделах какого-либо мышечка коленного сустава (чаще – медиального мышечка бедренной кости). Данный тип стрессового перелома характерен для пациентов старшей возрастной категории (50–90 лет), иногда с остеопорозом в анамнезе. Часто пациенты имеют предшествующие перелому дегенеративные изменения хряща мышечков и повреждения менисков. При площади зоны перелома более 40 % от площади поражённого мышечка и несвоевременно начатой консервативной терапии имеются предпосылки для развития осложнений в виде вторичного остеонекроза и субхондрального коллапса. Ранняя МРТ-диагностика и своевременная консервативная терапия при данном типе перелома имеют решающее значение для предотвращения развития осложнений в виде субхондрального костного коллапса, который может привести к выраженному вторичному остеоартрозу, требующему тотального эндопротезирования сустава.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Yamamoto T, Bullough PG. Spontaneous osteonecrosis of the knee: the result of subchondral insufficiency fracture. *J Bone Joint Surgery Am.* 2000; 82(6): 858-866. doi: 10.2106/00004623-200006000-00013
2. An V, Broek M, Oussedik S. Subchondral insufficiency fracture in the lateral compartment of the knee in a 64-year-old marathon runner. *Knee Surg Relat Res.* 2017; 29(4): 325-328. doi: 10.5792/ksrr.17.049
3. Lee S, Saifuddin A. Magnetic resonance imaging of subchondral insufficiency fractures of the lower limb. *Skeletal Radiol.* 2018; 48: 1011-1021 doi: 10.1007/s00256-019-3160-4
4. Gorbachova T, Melenevsky Y, Cohen M, Cerniglia B. Osteochondral lesions of the knee: Differentiating the most common entities at MRI. *RadioGraphics*; 2018; 38: 1478-1495. doi: 10.1148/rg.2018180044
5. Ohtsuru T, Yamamoto T, Murata Y. Incidence of osteonecrosis and insufficiency fracture of the hip and knee joints based on MRI in 300 renal transplant patients. *Hip Int.* 2019; 29(3): 316-321. doi: 10.1177/1120700018808693
6. Sayyid S, Younan Y, Sharma G, Singer A, Morrison W, Zoga A, et al. Subchondral insufficiency fracture of the knee: Grading, risk factors, and outcome. *Skeletal Radiol.* 2019; 48(12): 1961-1974. doi: 10.1007/s00256-019-03245-6
7. Pareek A, Parkes S, Bernard C, Camp C, Saris D, Stuart M, et al. Spontaneous osteonecrosis/subchondral insufficiency

fractures of the knee high rates of conversion to surgical treatment and arthroplasty. *J Bone Joint Surg.* 2020; 102(9): 821-829. doi: 10.2106/JBJS.19.00381

8. Vidoni A, Shah R, Mak D, Beale D, Beale S, James S, et al. Metaphyseal burst sign: A secondary sign on MRI of subchondral insufficiency fracture of the knee. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2018; 62(6): 764-768. doi: 10.1111/1754-9485.12781

9. Ochi J, Nozaki T, Nimura A, Yamaguchi T, Kitamura N. Subchondral insufficiency fracture of the knee: Review of current concepts and radiological differential diagnoses. *Jpn J Radiol.* 2021; 40(5): 443-457. doi: 10.1007/s11604-021-01224-3

10. Nicoletti D. Subchondral insufficiency fracture – knee. Case study. *Radiopaedia.org.* 2021; URL: <https://radiopaedia.org/cases/67293> [date of access: 01.04.2022]. doi: 10.53347/rID-67293

11. Bonadio M, Giglio P, Helito C, Silva H, Gobbi R, Camanho G, et al. Treatment of subchondral insufficiency fracture of the knee by subchondroplasty. *Ann Joint.* 2020; 5: 37. doi: 10.21037/aoj.2019.10.02

12. Weerakkody Y, Deng F. Subchondral insufficiency fracture. Reference article. *Radiopaedia.org.* 2021; URL: <https://radiopaedia.org/articles/65145> [date of access: 01.04.2022]. doi: 10.53347/rID-65145

Сведения об авторах

Иванков Александр Петрович – врач-рентгенолог, младший научный сотрудник, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»; специалист кабинета магнитно-резонансной томографии, ОГБУЗ «Иркутская городская клиническая больница № 1», e-mail: ivankovap16@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-2383-6359>

Селивёрстов Павел Владимирович – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, заведующий отделением лучевой диагностики научно-клинического отдела нейрохирургии, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», e-mail: pavv2001@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4050-9157>

Information about the authors

Aleksandr P. Ivankov – Junior Research Officer, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology; Radiologist at the MRI Department, Irkutsk City Clinical Hospital No. 1, e-mail: ivankovap16@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-2383-6359>

Pavel V. Seliverstov – Dr. Sc. (Med.), Leading Research Officer, Head of the Department of Radiodiagnosics of the Clinical Research Department of Neurosurgery, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, e-mail: pavv2001@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4050-9157>

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ РЕКОНСТРУКЦИИ ПЕРЕДНЕЙ КРЕСТООБРАЗНОЙ СВЯЗКИ КОЛЕННОГО СУСТАВА С ПОДГОТОВКОЙ АУТОТРАНСПЛАНТАТА ПО ИЗВЕСТНОЙ И НОВОЙ МЕТОДИКАМ

Бальжинимаев Д.Б.,
Михайлов И.Н.,
Пусева М.Э.,
Тишков Н.В.

ФГБНУ «Иркутский научный центр
хирургии и травматологии» (664003,
г. Иркутск, ул. Борцов Революции 1,
Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Бальжинимаев Доржи Баирович,
e-mail: dorji45@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. На сегодняшний день вопрос выбора оптимального трансплантата для реконструкции передней крестообразной связки (ПКС) и способов его формирования является одной из основных тенденций в развитии хирургического лечения пациентов с передней нестабильностью коленного сустава.

Цель. Сравнить результаты реконструкции передней крестообразной связки, выполненной по известной методике и по новому способу формирования аутоотрансплантата.

Материалы и методы. Проведена оценка результатов лечения повреждения ПКС у 44 пациентов. В основной группе выполнялась реконструкция ПКС из 1/2 ширины сухожилия длинной малоберцовой мышцы, подготовленной новым способом. В группе клинического сравнения выполняли реконструкцию ПКС с использованием трансплантата из сухожилия полусухожильной мышцы, подготовленной по методике Lubowitz.

Результаты. Средняя разница окружности дистальной трети бедра в основной группе составила $1,57 \pm 1,162$ см и была статистически значимо ниже, чем в группе клинического сравнения, где в среднем разница окружности бедра составила $4,74 \pm 1,7207$ см.

Амплитуда движения коленного сустава в основной группе через 3 месяца после операции составила $128,42 \pm 9,287^\circ$, а в группе клинического сравнения на данном сроке сгибание в среднем составило $109,6 \pm 9,120^\circ$.

В основной группе функциональные результаты оценивались по шкале Lisholm и были статистически значимо лучше, чем результаты в группе клинического сравнения.

Функциональные результаты по шкале AOFAS (American Orthopaedic Foot & Ankle Society) для основной группы показали 100 баллов до операции и на всех сроках после операции: это говорит о том, что использование 1/2 ширины сухожилия *m. peroneus longus* не нарушает её функции.

Заключение. Пластика передней крестообразной связки с использованием 1/2 ширины сухожилия длинной малоберцовой мышцы, подготовленной по предложенному способу, показало статистически значимо лучшие результаты в сравнении с подготовкой аутоотрансплантата из сухожилия полусухожильной мышцы по известному способу.

Ключевые слова: передняя крестообразная связка, коленный сустав, передняя нестабильность коленного сустава, аутоотрансплантат

Статья поступила: 10.10.2022

Статья принята: 27.12.2022

Статья опубликована: 29.12.2022

Для цитирования: Бальжинимаев Д.Б., Михайлов И.Н., Пусева М.Э., Тишков Н.В. Сравнительный анализ результатов реконструкции передней крестообразной связки коленного сустава с подготовкой аутоотрансплантата по известной и новой методикам. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(6): 229-238. doi: 10.29413/ABS.2022-7.6.23

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE RESULTS OF THE ANTERIOR CRUCIATE LIGAMENT RECONSTRUCTION USING AN AUTOGRAFT PREPARATION BY KNOWN AND NEW METHODS

Balzhinimaev D.B.,
Mikhaylov I.N.,
Puseva M.E.
Tishkov N.V.

Irkutsk Scientific Centre of Surgery
and Traumatology
(Bortsov Revolyutsii str. 1, Irkutsk 664003,
Russian Federation)

Corresponding author:
Dorzhi B. Balzhinimaev,
e-mail: dorji45@mail.ru

ABSTRACT

Background. To date, the problem of choosing the optimal graft for anterior cruciate ligament (ACL) reconstruction and the methods for its formation is one of the main trends in the surgical treatment of patients with anterior knee joint instability.

The aim. To compare the results of the anterior cruciate ligament reconstruction using the known method and the new proposed method for autograft formation.

Materials and methods. The results of treatment of ACL injury in 44 patients were assessed. In the main group (19 patients), an original technique of ACL reconstruction from 1/2 of the width of m. peroneus longus tendon was used. In the control group (25 patients), ACL reconstruction was performed using a graft from the m. semitendinosus tendon prepared by the Lubowitz method.

Results. The mean difference in the circumference of the distal third of the hip in the main group was 1.57 ± 1.162 cm and was statistically significantly better than in the control group, where the mean difference in the hip circumference was 4.74 ± 1.7207 cm.

The range of motion of the knee joint in the main group 3 months after the surgery was $128.42 \pm 9.287^\circ$, and in the control group mean flexion was $109.6 \pm 9.120^\circ$.

The functional results in the main group were assessed by the Lisholm scale and were statistically significantly better than the results in the control group. The functional results by the AOFAS (American Orthopedic Foot & Ankle Society) scale in the main group were 100 points before the surgery and at all terms after the surgery: this indicates that the use of 1/2 of the width of m. peroneus longus tendon does not cause the its functional impairment.

Conclusion. Anterior cruciate ligament plasty with use of 1/2 of the width of m. peroneus longus tendon prepared by the proposed method showed statistically significantly better results compared to the preparation of autograft from semitendinous muscle tendon using known method.

Key words: anterior cruciate ligament, knee joint, anterior knee joint instability, autograft

Received: 10.10.2022
Accepted: 27.12.2022
Published: 29.12.2022

For citation: Balzhinimaev D.B., Mikhaylov I.N., Puseva M.E. Tishkov N.V. Comparative analysis of the results of the anterior cruciate ligament reconstruction using an autograft preparation by known and new methods. *Acta biomechanica scientifica*. 2022; 7(6): 229-238. doi: 10.29413/ABS.2022-7.6.23

ВВЕДЕНИЕ

Для лечения повреждений передней крестообразной связки (ПКС) на данный период времени существует множество методик её реконструкции и подготовки используемых трансплантатов [1–5].

По мере отказа от искусственных трансплантатов ПКС внимание хирургов привлекли аутоотрансплантаты, которые к настоящему времени доминируют в хирургии крестообразной связки. С целью формирования готовых аутоотрансплантатов для реконструкции ПКС долгое время в качестве сухожильного материала успешно использовали сухожилия полусухожильной и тонкой мышц.

Недостатками в использовании вышеуказанных трансплантатов являются развивающаяся в послеоперационном периоде остаточная передняя нестабильность, *genu valgum*, риск повреждения седалищного нерва, нарушение биомеханики коленного сустава в части ротационной составляющей, что подтверждается положительным тестом определения ротационной стабильности коленного сустава. Кроме того, имеется такая проблема, как недостаточный диаметр трансплантата, даже при использовании двух сухожилий (полусухожильной и тонкой мышц) [6, 7].

В литературе также описываются специфические осложнения, связанные с забором данных сухожилий, такие как уменьшение силы сгибания в коленном суставе и ротация голени [8, 9].

Учитывая то, что самым частым механизмом разрыва ПКС является ротация голени при фиксированной стопе, важно сохранить сухожилия подколенных сгибателей, так как они участвуют в ротации голени и контролируют смещение голени вперёд, разделяя нагрузку с передней крестообразной связкой.

Основным недостатком вышеописанных областей забора сухожильных материалов для последующего формирования аутоотрансплантатов является тот факт, что каждая из них является неотъемлемой частью параартикулярного комплекса коленного сустава, несущего пассивную и активную стабилизацию функции коленного сустава, и взятие любой его части неминуемо приведёт к частичной утрате биомеханического единства такого сложного анатомического образования, как коленный сустав.

Альтернативным источником сухожильного материала для формирования аутоотрансплантата при пластике ПКС может быть сухожилие длинной малоберцовой мышцы. При использовании длинной малоберцовой мышцы в качестве сухожильного материала не вовлекаются биомеханически значимые структуры коленного сустава, что имеет большое значение в реабилитационном периоде.

Среди методик реконструкции ПКС общепринятыми являются транстибиальная, ретроградная и антеро-медиальная методики.

Отличительной особенностью транстибиальной методики является использование двух сухожилий для формирования четырёхпучкового трансплантата как оптимального по своим прочностным характеристикам [3, 4, 10].

Использование особой техники формирования трансплантата, описанной J.H. Lubowitz, позволяет при антеромедиальной и ретроградной методиках реконструкции ПКС получить из одного сухожилия четырёхпучковый трансплантат [11].

В настоящее время ретроградная методика реконструкции ПКС занимает доминирующее место в хирургии ПКС. Предпочтительным способом подготовки трансплантата для ретроградной методики реконструкции ПКС служит способ Lubowitz [11] с формированием четырёхпучкового трансплантата. Частой проблемой, описываемой в литературе, является недостаточная прочность базового шва свободных концов трансплантата, которые сшиваются методом «конец в конец». Вследствие этого происходит растяжение трансплантата и возникает остаточная передняя нестабильность коленного сустава после операции.

При реабилитационных мероприятиях в послеоперационном периоде неконтролируемая кинетическая сила при сгибании в коленном суставе может привести к растяжению или полному разрыву трансплантата. Данное осложнение, по данным разных авторов, возникает от 5 до 45 % случаев [12–15].

Как правило, повторные разрывы возникают на начальных этапах реабилитации, в первые 3 месяца. Слабая механическая прочность обусловлена несовершенством методики формирования (прошивания) трансплантата, что может привести к его разрыву в раннем реабилитационном периоде [16, 17].

Основная причина, влияющая на расслабление и растяжение трансплантата, связана с техникой прошивания базового шва свободных концов трансплантата [18, 19].

Так, T. Sasho и соавт. в 2018 г. провели экспериментальное исследование по изучению механической прочности трансплантатов, подготовленных с наложением базового двойного шва Krakow, одиночного и двойного зигзагообразных швов на свободные концы трансплантата [16]. Максимальная нагрузка, при которой произошёл разрыв базового, свободного конца трансплантата, подготовленного по Krakow, в среднем составила $505,5 \pm 38,4$ Н. Вторая и третья части эксперимента, с двойным и одиночным зигзагообразными швами, показали более низкую механическую прочность – в среднем $456,5 \pm 112,1$ и $394,5 \pm 121,4$ Н соответственно. B.P. McKeon и соавт. и C.K. Hong и соавт. сообщили о схожих результатах в своих исследованиях, в которых говорилось о важности наложения прочных базовых швов на свободные концы трансплантата в сравнении с увеличением количества дополнительных швов, накладываемых на концы трансплантата перед имплантацией [19].

Группой учёных в 2019 г. проведено экспериментальное исследование, где изучалась механическая прочность трансплантатов из сухожилий «гусиной лапки», подготовленных по разным способам. Максимальная нагрузка на разрыв в среднем составила $501,52 \pm 124,56$ Н [18].

S.L. Woo и соавт. в своём исследовании говорят о том, что средняя нагрузка на разрыв нативной ПКС в среднем составляет 650 Н [20].

В настоящее время представленные способы подготовки трансплантата могут растягивать последний в период ранней реабилитации за счёт разрыва свободного конца и, как следствие, приводить к нестабильности коленного сустава после операции. По оценкам разных авторов, частота разрывов и растяжений в области свободного конца трансплантата достигает 89 % [16, 17, 21].

На сегодняшний день основной тенденцией в развитии хирургического лечения пациентов с передней нестабильностью коленного сустава является поиск не только оптимального трансплантата для реконструкции ПКС, но и способов усиления свободных концов трансплантата при его формировании, что и побудило нас к проведению данного исследования.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнить результаты аутогендопластики передней крестообразной связки, выполненной по известной и новой методикам формирования аутогенотрансплантата.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Дизайн нашего исследования – одноцентровое клиническое контролируемое нерандомизированное исследование. Все пациенты перед исследованием были ознакомлены и подписали специальную форму информированного добровольного согласия. Все 44 пациента в рамках нашего исследования проживали в Иркутской области, так как учитывалось наблюдение пациентов на сроках 3, 6 и 12 месяцев после операции. Основную группу (ОГ; $n = 19$) составили пациенты, оперированные с использованием новой методики подготовки аутогенотрансплантата; реконструкция выполнялась артроскопически по ретроградной методике с использованием системы подвешивающих фиксаторов (пуговиц Tightrope). Группу клинического сравнения (ГКС; $n = 25$) составили пациенты, оперированные с использованием известной методики подготовки аутогенотрансплантата Lubowitz; реконструкция ПКС выполнялась аналогично, артроскопически по ретроградной методике с использованием системы подвешивающих фиксаторов (пуговиц Tightrope).

Критерии включения в исследование:

1. Полное первичное и изолированное повреждение ПКС.

2. Отсутствие гонартроза и гонартроз I степени.

3. Возраст от 18 до 55 лет.

Критерии исключения:

1. Пластика ПКС в анамнезе.

2. Травмы, невропатии малоберцового нерва, ограничение движений в голеностопном суставе и стопе, нестабильность голеностопного сустава.

3. Гонартроз II, III степени.

4. Ожирение II, III, IV степени.

5. Воспалительные процессы в коленном суставе.

В основной группе средний возраст на момент операции составил $30,16 \pm 9,1$ года. Доля мужчин в представ-

ленной группе – 78,9 % (15 человек), женщин – 21,1 % (4 человека).

В группе клинического сравнения средний возраст на момент оперативного лечения составил $33,3 \pm 7,8$ лет. Мужчин было 15 (60 %) человек, женщин – 10 (40 %).

Характер травмы у пациентов был в основном спортивным (82 % случаев), в 12 % случаев травма была получена в быту, в 6 % – в дорожно-транспортном происшествии.

При применении специфических тестов Lahman и теста «переднего выдвижного ящика» на переднюю стабильность коленного сустава их результаты у всех пациентов перечисленные были положительными, что было подтверждено магнитно-резонансной томографией.

При обследовании пациентов использованы анамнестический, клинический, рентгенологический методы, МРТ, метод оценки функции оперированного коленного сустава, метод хирургического лечения больных, статистический метод исследования.

Клинический метод исследования включал измерение окружности бедра в дистальной трети стандартной антропометрической лентой. Объём движения коленного сустава оценивался с использованием нейтрального 0-проходящего метода, предложенного В.О. Марксом (1978). Функциональное состояние коленного сустава оценивалось по шкале Lysholm. Функциональное состояние голеностопного сустава оценивалось по шкале AOFAS (American Orthopedic Foot & Ankle Society).

Рентгенография коленного сустава проводилась в отделении лучевой диагностики ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (ИНЦХТ) на аппарате Siemens (Германия) в прямой и боковой проекциях. При помощи рентгенографического исследования оценивались целостность костной структуры, ориентация костных каналов и положение системы подвешивающих фиксаторов (рис. 1).



РИС. 1.

Рентгенограмма коленного сустава после реконструкции ПКС

FIG. 1.

X-ray image of the knee joint after anterior cruciate ligament reconstruction

MPT коленного сустава также выполнялась в отделении лучевой диагностики ИНЦХТ на аппарате MAGNETOM Espree (Siemens, Германия) в T2-взвешенном режиме (рис. 2). По данным MPT оценивались ход волокон аутооттрансплантата, наличие или отсутствие конфликта аутооттрансплантата с бедренной костью и задней крестообразной связкой.



РИС. 2.

MPT-картина коленного сустава после реконструкции ПКС

FIG. 2.

MRI of the knee joint after anterior crucial ligament reconstruction

Техника выполнения операции

В основной группе пациентам выполняли пластику ПКС коленного сустава по предлагаемой методике формирования трансплантата из 1/2 ширины сухожилия *m. peroneus longus* [22].

Техника забора сухожилия *m. peroneus longus*: после ротации голени кнутри чрескожно определяли сухожилие *m. peroneus longus* по наружной поверхности нижней трети голени, сразу позади малоберцовой кости. Для забора сухожилия выполняли разрез кожи размером 3,5–5,0 см. Выделяли наружную половину данного сухожилия, которую брали на держалку (рис. 3).

Далее стриппером забирали 1/2 ширины сухожилия *m. peroneus longus*. Полученная часть сухожилия *m. peroneus longus* в среднем имела длину 27 см [23] (рис. 4)



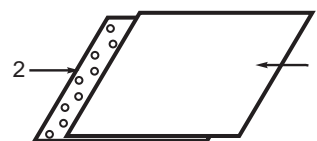
РИС. 4. Полученная часть сухожилия длинной малоберцовой мышцы

FIG. 4. Retrieved part of the *m. peroneus longus* tendon

После забора 1/2 ширины сухожилия длинной малоберцовой мышцы приступали к усилению его свободных концов с помощью накладного шва, который имеет два среза (рис. 5).



а



б

РИС. 5.

1/2 ширины сухожилия длинной малоберцовой мышцы: **а** – фото этапа операции; **б** – схема этапа операции; 1 – верхний конец; 2 – нижний конец

FIG. 5.

1/2 of the width of the *m. peroneus longus* tendon: **а** – photo of the stage of the surgery; **б** – scheme of the stage of the surgery; 1 – upper end; 2 – lower end

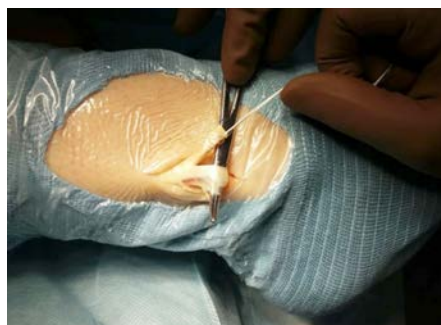


РИС. 3.

Доступ и забор 1/2 ширины сухожилия *m. peroneus longus*



FIG. 3.

Surgical approach and the retrieval of 1/2 of the width of the *m. peroneus longus* tendon



Затем один из свободных концов сухожилия накладывался на другой таким образом, чтобы свободный конец второго сухожилия имел длину 5–6 мм. Далее конец, который был уже прошит, отворачивался на срез (рис. 6).

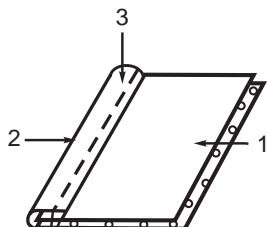
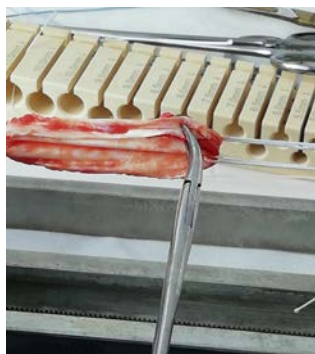


РИС. 6.

1/2 ширины сухожилия длинной малоберцовой мышцы: **а** – фото этапа операции; **б** – схема этапа операции; 1 – верхний конец; 2 – нижний конец; 3 – первый ряд швов

FIG. 6.

1/2 of the width of the *m. peroneus longus* tendon: **a** – photo of the stage of the surgery; **b** – scheme of the stage of the surgery; 1 – upper end; 2 – lower end; 3 – the first row of suture

По ширине сухожилия накладывали второй ряд швов (рис. 7).

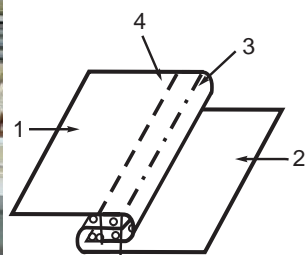


РИС. 7.

1/2 ширины сухожилия длинной малоберцовой мышцы: **а** – фото этапа операции; **б** – схема этапа операции; 1 – верхний конец; 2 – нижний конец; 3 – первый ряд швов; 4 – второй ряд швов

FIG. 7.

1/2 of the width of the *m. peroneus longus* tendon: **a** – photo of the stage of the surgery; **b** – scheme of the stage of the surgery; 1 – upper end; 2 – lower end; 3 – the first row of suture; 4 – the second row of suture

Далее прошитую часть сухожилия длинной малоберцовой мышцы с помощью двух рядов швов сгибали пополам таким образом, чтобы получился трансплантат

из четырёх пучков, и прошивали его обвивным швом на 1,0–1,5 см с обоих концов нитями Vicryl 2-0 (рис. 8).



РИС. 8.

Готовый аутоотрансплантат из 1/2 ширины сухожилия длинной малоберцовой мышцы

FIG. 8.

Prepared autograft from 1/2 of the width of the *m. peroneus longus* tendon

Способ проведения и фиксации сформированного аутоотрансплантата для восстановления ПКС коленного сустава не претерпел принципиальных изменений и выполнялся по ретроградной методике с системой подвешивающих фиксаторов.

В группе клинического сравнения пластику ПКС выполняли по известной ретроградной методике, также с использованием системы подвешивающих фиксаторов. Пластическим материалом служило сухожилие *m. semitendinosus*, подготовленное по известной технике Lubowitz. Доступ к сухожилию выполняли из косо-линейного разреза 3–5 см по переднемедиальной поверхности в верхней трети голени. Глубина раны до достижения искомого сухожилия составляла 1–2 см. Непосредственно для забора сухожилия использовали стриппер из набора для пластики ПКС коленного сустава, который погружали, согласно методике, на глубину не более 26 см до тех пор, пока не исчезало сопротивление. После забора сухожилия начинали подготовку трансплантата; для этого в фиксаторах препаровочного столика устанавливали кортикальную пуговицу с затягивающейся во время установки петель для последующей бедренной фиксации и петлю нити, использующейся для дальнейшей фиксации на голени, в результате чего формировались 2 петли друг напротив друга. Взятое сухожилие проводили через каждую петлю дважды, чтобы получился трансплантат из 4 пучков, и свободные концы сухожилий сшивали между собой.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты лечения оценивались через 3, 6, 12 месяцев после операции и с использованием следующих критериев: окружность дистальной трети бедра (см); объём движений в оперированном коленном суставе; стабильность оперированного коленного сустава. Вункция коленного сустава на всех сроках после операции оценивалась по шкале Lysholm, функция голеностопного сустава и стопы на всех сроках после операции – по шкале AOFAS.

Отмечается статистически значимая разница окружности дистальной трети бедра между группами через 3 месяца после операции; В основной группе она составила $1,57 \pm 1,162$ см (рис. 9), в группе клинического сравнения – $4,74 \pm 1,7207$ см (рис. 10). Для оценки статистической значимости различий окружности дистальной трети бедра использовался U-критерий Манна – Уитни ($p \leq 0,05$).

Стабильность коленного сустава на разных сроках после операции оценивали при помощи теста «переднего выдвижного ящика», теста Lahman и Pivot-Shift теста. В основной группе передняя остаточная нестабильность коленного сустава I–II степени на всех сроках по-

сле операции зарегистрирована у 7 пациентов. В группе клинического сравнения передняя остаточная нестабильность коленного сустава I–II степени через 3 месяца после операции отмечена у всех 25 пациентов, через 12 месяцев после операции – у 20 пациентов.

Объём движений в коленном суставе через 3 месяца после операции у пациентов в основной группе был статистически значимо лучше, чем в группе клинического сравнения, где аналогичные результаты были достигнуты только к 6 месяцам. Сгибание коленного сустава в основной группе через 3 месяца после операции составило $128,42 \pm 9,287^\circ$, разгибание – полное; в груп-

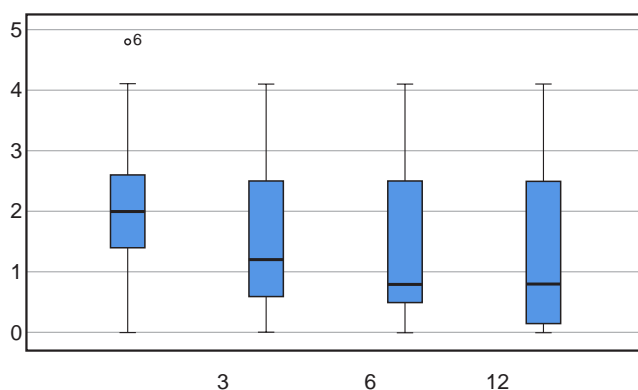


РИС. 9.

Разница окружности бедра на разных сроках в основной группе

FIG. 9.

The difference in hip circumference at different terms in the main group

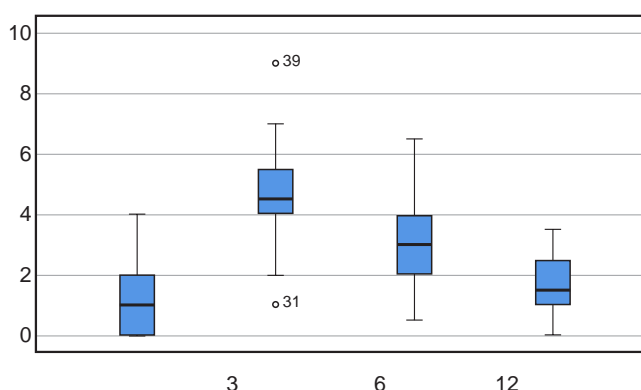


РИС. 10.

Разница окружности бедра на разных сроках в группе клинического сравнения

FIG. 10.

The difference in hip circumference at different terms in the control group

ТАБЛИЦА 1

СРАВНЕНИЕ ГРУПП ПО ОБЪЁМУ ДВИЖЕНИЙ В КОЛЕННОМ СУСТАВЕ, °

Группы	3 месяца после операции, °	6 месяцев после операции, °	12 месяцев после операции, °
ОГ ($n = 19$)	$128,42 \pm 9,287$	$137,89 \pm 5,353$	$145,79 \pm 3,441$
ГКС ($n = 25$)	$109,60 \pm 9,120$	$124,80 \pm 8,098$	$134,60 \pm 6,110$
p	0,005*	0,006*	0,001*

Примечание. p – статистическая значимость различий между группами; * – различия между группами статистически значимы ($p \leq 0,05$).

TABLE 1

COMPARISON OF THE GROUPS BY RANGE OF MOTION IN THE KNEE JOINT, °

Groups	3 months after operation, °	6 months after operation, °	12 months after operation, °
OG ($n = 19$)	$128,42 \pm 9,287$	$137,89 \pm 5,353$	$145,79 \pm 3,441$
GKS ($n = 25$)	$109,60 \pm 9,120$	$124,80 \pm 8,098$	$134,60 \pm 6,110$
p	0,005*	0,006*	0,001*

ТАБЛИЦА 2

СРАВНЕНИЕ ГРУПП ПО ШКАЛЕ LISHOLM, БАЛЛЫ

Группы	3 месяца после операции	6 месяцев после операции	12 месяцев после операции
ОГ ($n = 19$)	Мода	86,0	90,0
	Медиана	86,0	90,0
ГКС ($n = 25$)	Мода	67,0	81,0
	Медиана	67,0	81,0
p	0,003*	0,007*	0,002*

Примечание. p – статистическая значимость различий между группами; * – различия между группами статистически значимы ($p \leq 0,05$).

TABLE 2

COMPARISON OF GROUPS BY THE LISHOLM SCALE, POINTS

Groups	3 months after operation	6 months after operation	12 months after operation
OG ($n = 19$)	Mode	86,0	90,0
	Median	86,0	90,0
GKS ($n = 25$)	Mode	67,0	81,0
	Median	67,0	81,0
p	0,003*	0,007*	0,002*

пе клинического сравнения на данном сроке сгибание в среднем составило $109,6 \pm 9,120^\circ$. Через 6 месяцев после операции в основной группе сгибание коленного сустава в среднем составило $137,89 \pm 5,353^\circ$, в группе клинического сравнения – $124,8 \pm 8,098^\circ$. Через 12 месяцев после операции в основной группе сгибание в среднем составило $145,79 \pm 3,441^\circ$, в группе клинического сравнения – $134,6 \pm 6,110^\circ$. Для оценки статистической значимости различий по данному критерию использовался U-критерий Манна – Уитни ($p \leq 0,05$). По данному критерию были выявлены статистически значимые отличия на всех сроках после операции (табл. 1).

В основной группе функциональные результаты по шкале Lysholm были статистически значимо лучше, чем результаты в группе клинического сравнения. Для выявления статистической значимости различий использовался U-критерий Манна – Уитни ($p = 0,00^*$) (табл. 2).

Функция голеностопного сустава и стопы оценивалась только в основной группе, так как сухожилие длинной малоберцовой мышцы отвечает за функцию стопы и, в частности, за сгибание и её пронацию; результаты оценивали по шкале AOFAS. Через 3, 6 и 12 месяцев после операции у всех 19 пациентов результаты по данной шкале составили 100 баллов, как и до операции. Это говорит о том, что использование 1/2 ширины сухожилия *m. peroneus longus* не только не нарушает, но и полностью сохраняет функции голеностопного сустава и стопы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложенный нами способ реконструкции ПКС с использованием 1/2 ширины сухожилия *m. peroneus longus*, подготовленного оригинальным способом (шов «замок»), не имеет скрытых недостатков и является более эффективным, чем реконструкция ПКС с использованием сухожилия *m. semitendinosus*, подготовленного по технике Lubowitz.

Разработанный способ подготовки трансплантата для реконструкции ПКС был успешно внедрён в клинику и показал высокую эффективность в хирургическом лечении и реабилитации пациентов с повреждением передней крестообразной связки.

Финансирование

Работа выполнялась в соответствии с планом научных исследований ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии».

Конфликт интересов

Авторы данной работы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сластинин В.В., Файн А.М., Ваза А.Ю. Использование трансплантата из сухожилий подколенных мышц для пластики

передней крестообразной связки (преимущества, проблемы и пути их решения). *Трансплантология*. 2017; 9(4): 317-324. doi: 10.23873/2074-0506-2017-9-4-317-324

2. Tiamklang T, Sumanont S, Foocharoen T, Laopaiboon M. Double-bundle versus single-bundle reconstruction for anterior cruciate ligament rupture in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 11: CD008413.

3. Riboh JC, Hasselblad V, Godin JA, Mather RC III. Transtibial versus independent drilling techniques for anterior cruciate ligament reconstruction: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Am J Sports Med*. 2013; 41(11): 2693-2702.

4. Matassi F, Sirleo L, Carulli C, Innocenti M. Anatomical anterior cruciate ligament reconstruction: transtibial versus outside-in technique: SIGASCOT Best Paper Award Finalist 2014. *Joints*. 2015; 3(01): 6-14.

5. Hulet C, Sonnery-Cottet B, Stevenson C, Samuelsson K, Laver L, Zdanowicz U, et al. The use of allograft tendons in primary ACL reconstruction. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2019; 27(6): 1754-1770. doi: 10.1007/s00167-019-05440-3

6. Barenius B, Webster WK, McClelland J, Feller J. Hamstring tendon anterior cruciate ligament reconstruction: Does gracilis tendon harvest matter? *Int Orthop*. 2013; 37(2): 207-212. doi: 10.1007/s00264-012-1672-9

7. Martinez-Cano JP, Zamudio-Castilla LM, Cuadros-Potes JA, Ibarra-Mosquera LC, Mejia-Lopez FM. Quadrupled semitendinosus ACL reconstruction combining cortical button in femur and interference screw in tibia. *Arthrosc Tech*. 2019; 9(1): e9-e14. doi: 10.1016/j.eats.2019.08.011

8. Shaerf DA, Pastides PS, Sarraf KM, Willis-Owen CA. Anterior cruciate ligament reconstruction best practice: A review of graft choice. *World J Orthop*. 2014; 5(1): 23-29. doi: 10.5312/wjo.v5.i1.23

9. Копытина П.А., Юрьева Е.А. Сравнение анатомической и транстибиальной методик артроскопической реконструкции передней крестообразной связки. *Вестник научных конференций*. 2019; 6-2(46): 59-61.

10. Noh JH, Roh YH, Yang BG, Yi SR, Lee SY. Femoral tunnel position on conventional magnetic resonance imaging after anterior cruciate ligament reconstruction in young men: Transtibial technique versus anteromedial portal technique. *Arthroscopy*. 2013; 29(05): 882-890.

11. Lubowitz JH. All-inside anterior cruciate ligament graft link: graft preparation technique. *Arthrosc Tech*. 2012; 1: e165-e168. doi: 10.1016/j.eats.2012.06.002

12. Gabler CM, Jacobs CA, Howard JS, Mattacola CG, Johnson DL. Comparison of graft failure rate between autografts placed via an anatomic anterior cruciate ligament reconstruction technique: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Am J Sports Med*. 2016; 44(4): 1069-1079. doi: 10.1177/0363546515584043

13. Leys T, Salmon L, Waller A, Linklater J, Pinczewski L. Clinical results and risk factors for reinjury 15 years after anterior cruciate ligament reconstruction: A prospective study of hamstring and patellar tendon grafts. *Am J Sports Med*. 2012; 40(3): 595-605. doi: 10.1177/0363546511430375

14. Pinczewski L, Salmon L, Thompson S, Waller A, Linklater J, Roe J. Radiographic osteoarthritis, clinical outcomes and re-injury 20 years after ACL reconstruction: A prospective study of hamstring and patellar tendon grafts. *Orthop J Sports Med*. 2016; 4(Suppl 2): 2325967116S00004. doi: 10.1177/2325967116S00004

15. Sanders TL, Maradit Kremers H, Bryan AJ, Larson DR, Dahm DL, Levy BA, et al. Incidence of anterior cruciate ligament tears and reconstruction: A 21-year population-based study. *Am J Sports Med.* 2016; 44(6): 1502-1507. doi: 10.1177/0363546516629944
16. Sasho T, Sasaki T, Hoshi H, Akagi R, Enomoto T, Sato Y, et al. Evaluating different closed loop graft preparation technique for tibial suspensory fixation in ACL reconstruction using Tight-Rope™. *Asia Pac J Sports Med Arthrosc Rehabil Technol.* 2018; 12: 5-11. doi: 10.1016/j.asmart.2018.01.002
17. Mayr R, Heinrichs CH, Eichinger M, Smekal V, Schmoelz W, Attal R. Preparation techniques for all-inside ACL cortical button grafts: A biomechanical study. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2016; 24(9): 2983-2989. doi: 10.1007/s00167-015-3605-9
18. Yoo JS, Lee SJ, Jang JE, Jang Y, Kim C, In Y. Biomechanical comparison of different tendon suturing techniques for three-stranded all-inside anterior cruciate ligament grafts. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2019; 105(6): 1101-1106. doi: 10.1016/j.otsr.2019.06.007
19. Hong CK, Lin CL, Chang CH, Jou IM, Su WR. Effect of the number of suture throws on the biomechanical characteristics of the suture-tendon construct. *Arthroscopy.* 2014; 30: 1609-1615. doi: 10.1016/j.arthro.2014.06.029
20. Woo SL, Hollis JM, Adams DJ, Lyon RM, Takai S. Tensile properties of the human femur-anterior cruciate ligament-tibia complex. The effects of specimen age and orientation. *Am J Sports Med.* 1991; 19(3): 217-225. doi: 10.1177/036354659101900303
21. Fritsch B, Figueroa F, Semay B. Graft preparation technique to optimize hamstring graft diameter for anterior cruciate ligament reconstruction. *Arthrosc Tech.* 2017; 6: e2169-e2175. doi: 10.1016/j.eats.2017.08.011
22. Бальжинимаев Д.Б., Михайлов И.Н., Пусева М.Э., Монастырев В.В., Пономаренко Н.С. Способ пластики передней крестообразной связки: Патент 2482808 Рос. Федерация; 2020; (9).
23. Бальжинимаев Д.Б., Михайлов И.Н., Тишков Н.В. Сравнительное определение механической прочности трансплантата из сухожилия полусухожильной мышцы для пластики передней крестообразной связки, подготовленной различными способами (экспериментальное исследование). *Acta biomedica scientifica.* 2019; 4(6): 143-147. doi: 10.29413/ABS.2019-4.6.23

REFERENCES

1. Slastinin VV, Fayn AM, Vaza AY. The use of hamstring tendon graft for the anterior cruciate ligament reconstruction (benefits, problems and their solutions). *The Russian Journal of Transplantation.* 2017; 9(4): 317-324. (In Russ.). doi: 10.23873/2074-0506-2017-9-4-317-324
2. Tiamklang T, Sumanont S, Foocharoen T, Laopaiboon M. Double-bundle versus single-bundle reconstruction for anterior cruciate ligament rupture in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 11: CD008413.
3. Riboh JC, Hasselblad V, Godin JA, Mather RC III. Transtibial versus independent drilling techniques for anterior cruciate ligament reconstruction: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Am J Sports Med.* 2013; 41(11): 2693-2702.
4. Matassi F, Sirleo L, Carulli C, Innocenti M. Anatomical anterior cruciate ligament reconstruction: transtibial versus outside-in technique: SIGASCOT Best Paper Award Finalist 2014. *Joints.* 2015; 3(01): 6-14.

5. Hulet C, Sonnery-Cottet B, Stevenson C, Samuelsson K, Laver L, Zdanowicz U, et al. The use of allograft tendons in primary ACL reconstruction. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2019; 27(6): 1754-1770. doi: 10.1007/s00167-019-05440-3
6. Barenius B, Webster WK, McClelland J, Feller J. Hamstring tendon anterior cruciate ligament reconstruction: Does gracilis tendon harvest matter? *Int Orthop.* 2013; 37(2): 207-212. doi: 10.1007/s00264-012-1672-9
7. Martinez-Cano JP, Zamudio-Castilla LM, Cuadros-Potes JA, Ibarra-Mosquera LC, Mejia-Lopez FM. Quadrupled semitendinosus ACL reconstruction combining cortical button in femur and interference screw in tibia. *Arthrosc Tech.* 2019; 9(1): e9-e14. doi: 10.1016/j.eats.2019.08.011
8. Shaerf DA, Pastides PS, Sarraf KM, Willis-Owen CA. Anterior cruciate ligament reconstruction best practice: A review of graft choice. *World J Orthop.* 2014; 5(1): 23-29. doi: 10.5312/wjo.v5.i1.23
9. Kopytina PA, Yurieva EA. Comparison of anatomical and transtibial techniques for arthroscopic reconstruction of the anterior cruciate ligament. *Vestnik nauchnykh konferentsiy.* 2019; 6-2(46): 59-61. (In Russ.).
10. Noh JH, Roh YH, Yang BG, Yi SR, Lee SY. Femoral tunnel position on conventional magnetic resonance imaging after anterior cruciate ligament reconstruction in young men: Transtibial technique versus anteromedial portal technique. *Arthroscopy.* 2013; 29(05): 882-890.
11. Lubowitz JH. All-inside anterior cruciate ligament graft link: graft preparation technique. *Arthrosc Tech.* 2012; 1: e165-e168. doi: 10.1016/j.eats.2012.06.002
12. Gabler CM, Jacobs CA, Howard JS, Mattacola CG, Johnson DL. Comparison of graft failure rate between autografts placed via an anatomic anterior cruciate ligament reconstruction technique: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Am J Sports Med.* 2016; 44(4): 1069-1079. doi: 10.1177/0363546515584043
13. Leys T, Salmon L, Waller A, Linklater J, Pinczewski L. Clinical results and risk factors for reinjury 15 years after anterior cruciate ligament reconstruction: A prospective study of hamstring and patellar tendon grafts. *Am J Sports Med.* 2012; 40(3): 595-605. doi: 10.1177/0363546511430375
14. Pinczewski L, Salmon L, Thompson S, Waller A, Linklater J, Roe J. Radiographic osteoarthritis, clinical outcomes and re-injury 20 years after ACL reconstruction: A prospective study of hamstring and patellar tendon grafts. *Orthop J Sports Med.* 2016; 4(Suppl 2): 2325967116S00004. doi: 10.1177/2325967116S00004
15. Sanders TL, Maradit Kremers H, Bryan AJ, Larson DR, Dahm DL, Levy BA, et al. Incidence of anterior cruciate ligament tears and reconstruction: A 21-year population-based study. *Am J Sports Med.* 2016; 44(6): 1502-1507. doi: 10.1177/0363546516629944
16. Sasho T, Sasaki T, Hoshi H, Akagi R, Enomoto T, Sato Y, et al. Evaluating different closed loop graft preparation technique for tibial suspensory fixation in ACL reconstruction using Tight-Rope™. *Asia Pac J Sports Med Arthrosc Rehabil Technol.* 2018; 12: 5-11. doi: 10.1016/j.asmart.2018.01.002
17. Mayr R, Heinrichs CH, Eichinger M, Smekal V, Schmoelz W, Attal R. Preparation techniques for all-inside ACL cortical button grafts: A biomechanical study. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2016; 24(9): 2983-2989. doi: 10.1007/s00167-015-3605-9
18. Yoo JS, Lee SJ, Jang JE, Jang Y, Kim C, In Y. Biomechanical comparison of different tendon suturing techniques for three-

stranded all-inside anterior cruciate ligament grafts. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2019; 105(6): 1101-1106. doi: 10.1016/j.otsr.2019.06.007

19. Hong CK, Lin CL, Chang CH, Jou IM, Su WR. Effect of the number of suture throws on the biomechanical characteristics of the suture-tendon construct. *Arthroscopy.* 2014; 30: 1609-1615. doi: 10.1016/j.arthro.2014.06.029

20. Woo SL, Hollis JM, Adams DJ, Lyon RM, Takai S. Tensile properties of the human femur-anterior cruciate ligament-tibia complex. The effects of specimen age and orientation. *Am J Sports Med.* 1991; 19(3): 217-225. doi: 10.1177/036354659101900303

21. Fritsch B, Figueroa F, Semay B. Graft preparation technique to optimize hamstring graft diameter for anterior cruciate ligament

reconstruction. *Arthrosc Tech.* 2017; 6: e2169-e2175. doi: 10.1016/j.eats.2017.08.011

22. Balzhinimaev DB, Mikhaylov IN, Puseva ME, Monastyrrev VV, Ponomarenko NS. *The method of the anterior cruciate ligament plasty*: Patent No. 2482808 of the Russian Federation; 2020; (9). (In Russ.).

23. Balzhinimaev DB, Mikhaylov IN, Tishkov NV. Comparative determination of the mechanical strength of a transplant from a tendon of a semitendinosus muscle for plastic surgery of the anterior cruciate ligament prepared in various ways (experimental study). *Acta biomedica scientifica.* 2019; 4(6): 143-147. (In Russ.). doi: 10.29413/ABS.2019-4.6.23

Сведения об авторах

Бальжинимаев Доржи Баирович – младший научный сотрудник научно-клинического отдела травматологии, врач травматолого-ортопедического отделения № 1, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», e-mail: dorji45@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3486-0688>

Михайлов Иван Николаевич – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-клинического отдела травматологии, врач травматолого-ортопедического отделения № 1, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», e-mail: auto_mih@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3215-4736>

Пусева Марина Эдуардовна – кандидат медицинских наук, доцент, заведующая травматолого-ортопедическим отделением № 1, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», e-mail: puseva@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9136-3354>

Тишков Николай Валерьевич – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий научно-клиническим отделом травматологии, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», e-mail: zdrav@iscst.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2651-1055>

Information about the authors

Dorji B. Balzhinimaev – Junior Research Officer at the Clinical Research Department of Traumatology, Traumatologist at the Traumatology and Orthopedics Department No. 1, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, e-mail: dorji45@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3486-0688>

Ivan N. Mikhaylov – Cand. Sc. (Med.), Senior Research Officer at the Clinical Research Department of Traumatology, Traumatologist at the Traumatology and Orthopedics Department No. 1, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, e-mail: auto_mih@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3215-4736>

Marina E. Puseva – Cand. Sc. (Med.), Docent, Head of the Traumatology and Orthopedics Department No. 1, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, e-mail: puseva@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9136-3354>

Nikolay V. Tishkov – Cand. Sc. (Med.), Docent, Head of the Clinical Research Department of Traumatology, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, e-mail: zdrav@iscst.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2651-1055>

НОВЫЙ РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИЙ СПОСОБ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ДЕФОРМАЦИЯМИ ПЕРЕДНЕГО ОТДЕЛА СТОПЫ

Леонова С.Н.,
Усольцев И.В.,
Косарева М.А.

ФГБНУ «Иркутский научный центр
хирургии и травматологии»
(664003, г. Иркутск,
ул. Борцов Революции, 1, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Усольцев Иван Владимирович,
e-mail: ivu38@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Установить возможность использования рентгенологического способа определения положения головок плюсневых костей для проведения предоперационного планирования при лечении пациентов с деформациями переднего отдела стопы.

Материал и методы. Предложенный рентгенологический способ определения положения головок плюсневых костей включает выполнение рентгенографии на специальной платформе. На рентгенограмме определяют взаимное расположение головок плюсневых костей. По предложенному рентгенологическому способу было обследовано 15 пациентов с переходной метатарзалгией, которая развилась после оперативного лечения *hallux valgus* и молоткообразной деформации второго пальца стопы, и 28 пациентов с аналогичной деформацией переднего отдела стопы, которые не имели послеоперационной метатарзалгии.

Результаты. В результате применения предложенного рентгенологического способа было установлено, что у пациентов с переходной метатарзалгией в 86,67 % случаев головка 3-й плюсневой кости находилась ниже головок рядом расположенных 2-й и 4-й плюсневых костей. У 82,14 % пациентов второй группы без послеоперационных осложнений головка 3-й плюсневой кости находилась выше или на уровне головки рядом расположенной 4-й плюсневой кости. Клиническое применение предложенного способа позволило определить положение головок 2-й, 3-й или 4-й плюсневой кости и установить варианты нормы и отклонения от нормы.

Выводы. Предложенный нами рентгенологический способ позволяет объективно определить взаимное расположение головок плюсневых костей и, соответственно, выбрать оптимальную хирургическую тактику лечения пациентов с деформациями переднего отдела стопы. Предложенную методику определения положения головок плюсневых костей целесообразно включить в перечень предоперационного обследования наряду со стандартной рентгенографией костей стопы ввиду её воспроизводимости, а также ценности получаемой информации.

Ключевые слова: головки плюсневых костей, рентгенография стопы, хирургическое лечение деформации переднего отдела стопы, переходные метатарзалгии

Статья поступила: 14.10.2022

Статья принята: 02.12.2022

Статья опубликована: 29.12.2022

Для цитирования: Леонова С.Н., Усольцев И.В., Косарева М.А. Новый рентгенологический способ обследования пациентов с деформациями переднего отдела стопы. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(6): 239-249. doi: 10.29413/ABS.2022-7.6.24

A NEW RADIOLOGICAL METHOD FOR EXAMINING PATIENTS WITH FOREFOOT DEFORMITIES

Leonova S.N.,
Usoltsev I.V.,
Kosareva M.A.

Irkutsk Scientific Centre of Surgery
and Traumatology
(Bortsov Revolyutsii str. 1,
Irkutsk 664003, Russian Federation)

Corresponding author:
Ivan V. Usoltsev,
e-mail: ivu38@mail.ru

ABSTRACT

The aim of the study. To establish the possibility of using the X-ray method for determining the position of the metatarsal heads for preoperative planning in the treatment of patients with forefoot deformities.

Material and methods. The proposed radiological method for determining the position of the metatarsal heads includes performing radiography on a special platform. On the X-ray image, the relative position of the metatarsal heads is determined. Using the proposed X-ray method, we examined 15 patients with transient metatarsalgia under the 3rd metatarsal head, which developed after surgical treatment of hallux valgus and hammertoe (2nd toe), and 28 patients with similar forefoot deformity without postoperative metatarsalgia.

Results. As a result of the proposed X-ray method, we found that in 86.67 % of patients with transient metatarsalgia, the 3rd metatarsal head was below the adjacent 2nd and 4th metatarsal heads. In 82.14 % of patients without postoperative complications, the 3rd metatarsal head was higher or at the same level as the adjacent 4th metatarsal head. The clinical application of the proposed method made it possible to determine the position of the 2nd, 3rd or 4th metatarsal heads and to establish normal variants and deviations from the norm.

Conclusions. The proposed X-ray method makes it possible to effectively determine the relative position of the metatarsal heads and to choose the optimal surgical tactics for the treatment of patients with forefoot deformities. The proposed method for determining the position of the metatarsal heads is advisable to be included in the preoperative examination along with the standard X-ray of the foot bones, due to its reproducibility, as well as the value of the information obtained.

Key words: metatarsal head, X-ray foot examination, surgical treatment of forefoot deformities, transitional metatarsalgia

Received: 14.10.2022
Accepted: 02.12.2022
Published: 29.12.2022

For citation: Leonova S.N., Usoltsev I.V., Kosareva M.A. A new radiological method for examining patients with forefoot deformities. *Acta biomechanica scientifica*. 2022; 7(6): 239-249. doi: 10.29413/ABS.2022-7.6.24

ВВЕДЕНИЕ

К статическим деформациям переднего отдела стопы относится поперечное плоскостопие, которое наиболее часто сочетается с вальгусным отклонением первого пальца стопы (hallux valgus) [1–3]. Hallux valgus может встречаться в виде изолированной деформации или деформации, сопряженной с деформациями малых пальцев стопы [4].

В процессе развития деформации переднего отдела стопы происходит перераспределение нагрузки на область мягких тканей подошвенной поверхности стопы: снижается нагрузка на подголовчатое пространство 1-й плюсневой кости и возрастает нагрузка на подголовчатые пространства 2-й, 3-й и 4-й плюсневых костей. Избыточное давление со стороны головок плюсневых костей приводит к травматизации и дегенеративным изменениям мягких тканей плюснефалангового сустава, развитию перегрузочной метатарзалгии, что клинически проявляется болевым синдромом, образованием болезненного гиперкератоза под головкой плюсневой кости, и к формированию деформации пальца стопы [5].

Несмотря на многообразие разработанных методов оперативного лечения деформаций переднего отдела стопы, имеет место развитие таких послеоперационных осложнений и неудач, как рецидив деформации, остаточные деформации, переходная метатарзалгия, проявляющаяся переходом болевого синдрома и болезненного гиперкератоза под головку соседней плюсневой кости, и других [6–9].

Лежащее в основе формирования самой деформации переднего отдела стопы и развитии послеоперационных неудач перераспределение нагрузки на подголовчатые пространства, связано с изменением взаимного расположения головок плюсневых костей, которое можно определить по данным рентгенологического исследования. Существует метод мультиспиральной компьютерной томографии с нагрузкой (weightbearing computed tomography), позволяющий получить ценную информацию о пространственном расположении костей стопы в условиях естественной опоры на нижнюю конечность. Однако большая лучевая нагрузка, высокая стоимость оборудования ограничили применение данного метода в повседневной практике [10].

Для визуализации положения головок плюсневых костей существует способ рентгенологического исследования стопы, включающий выполнение рентгенографии в положении стоя на специальной подставке, позволяющей поднять заднюю часть стопы на 20° и переднюю часть стопы – на 10°, расположив плюснефаланговый сустав в самой нижней точке [11]. Рентгеновскую плёнку помещают в передней части стопы перпендикулярно полу. Источник рентгеновского излучения располагают в 1 м от задней части стопы и фокусируют на основании стопы у головки второй плюсневой кости, создавая осевую рентгенограмму стопы под нагрузкой в заднем направлении. Определяют высоту расположения головок плюсневых костей и сесамовидных костей относительно основания стопы, которое касалось земли. Недостаток

данного способа заключается в проблеме правильной установки стопы на предлагаемой подставке при наличии у пациента выраженной деформации пальцев стопы и точной фокусировки рентгеновского луча, что снижает достоверность получаемой информации.

Известен также способ рентгенологического исследования стоп, заключающийся в проведении рентгенографии в условиях статической нагрузки в двух плоскостях: передне-задней, с направлением рентгеновского луча 10° каудально и горизонтальной, с новым направлением луча с медиальной стороны стопы под углом 20° кпереди, – что позволяет визуализировать головки всех пяти плюсневых костей [12]. Испытуемому предлагалось перенести весь свой вес на одну ногу, наклониться вперёд и максимально нагрузить переднюю часть стопы, не поднимая пятку. Исследуемая конечность находится в положении сгибания в тазобедренном, коленном и голеностопном суставах. При рентгенологическом исследовании в горизонтальной плоскости на рентгенограмме определяют высоту 2-й, 3-й, 4-й плюсневых костей относительно «костной основы», которая в свою очередь представляет собой линию, соединяющую самую подошвенную часть сесамовидных костей и 5-ю плюсневую кость. Недостаток указанного способа состоит в выполнении рентгенографии в неудобной позе, занять которую пациентам с заболеваниями суставов нижних конечностей и пожилым пациентам не представляется возможным. Кроме того, при рентгенографии опора на всю стопу не позволяет симитировать достаточную нагрузку на передний отдел стопы для получения достоверной информации о положении головок плюсневых костей, что, на наш взгляд, также снижает объективность результатов обследования.

Учитывая недостатки указанных методов, нами был разработан рентгенологический способ определения положения головок плюсневых костей (Заявка на изобретение № 2021132485 (068561), приоритетная справка от 29.11.2021).

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Установить возможность использования рентгенологического способа определения положения головок плюсневых костей для проведения предоперационного планирования при лечении пациентов с деформациями переднего отдела стопы.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Нами был проведён анализ результатов обследования 15 пациентов с переходной метатарзалгией (15 стоп), которая развивалась в течение года после симультанного оперативного лечения hallux valgus и молоткообразной деформации второго пальца стопы и проявлялась болевым синдромом и гиперкератозом на подошве под головкой третьей плюсневой кости. Оперативное вмешательство включало выполнение корригирующих остеотомий первой плюсневой кости, основной фаланги первого пальца

и остеотомии по Helal 2-й плюсневой кости. Стандартное клинико-рентгенологическое обследование пациентов позволило установить достижение коррекции имеющихся деформаций первого и второго пальца стопы. Кроме того, для определения возможной причины возникновения переходной метатарзалгии пациентам было выполнено дополнительное рентгенологическое обследование, включающее использование предложенного нами нового способа.

Данное исследование было проведено у второй группы из 28 пациентов с аналогичной деформацией переднего отдела стопы, которые в течение года после операции не предъявляли жалоб и не имели послеоперационной переходной метатарзалгии.

Рентгенографию оперированной стопы выполняли на аппарате Agfa DX-D300 (Agfa, Бельгия) в положении пациента стоя, с фокусным расстоянием 1 м.

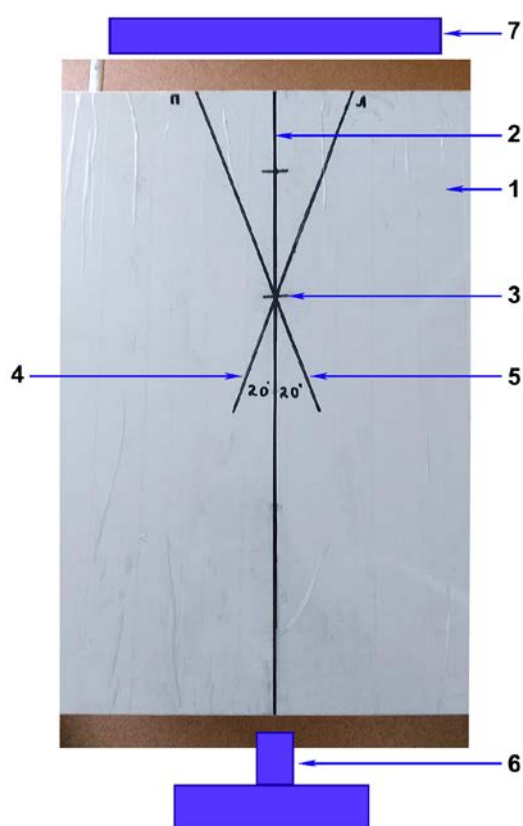


РИС. 1.

Схема специальной разметки на платформе рентгеновского аппарата (1) для размещения стопы обследуемого пациента: 2 – продольная осевая линия по центру платформы; 3 – точка на продольной линии на расстоянии 20 см от переднего края платформы; 4, 5 – пересекающиеся линии под углом 20° , проведенные через точку 3 для обследования правой или левой стопы пациента; 6 – рентгеновская трубка; 7 – кассета

FIG. 1.

Scheme of special markings on X-ray device platform (1) for placing the foot of the examined patient: 2 – longitudinal center line in the center of the platform; 3 – a point on the longitudinal line at a distance of 20 cm from the front edge of the platform; 4, 5 – crossing lines at an angle of 20° , drawn through point 3 to examine the right or left foot of the patient; 6 – X-ray tube; 7 – cassette

Рентгенологическое исследование стопы по предложенному способу выполняют в положении пациента стоя на специальной платформе. На горизонтальной поверхности платформы (1) нанесена разметка (рис. 1): осевая линия (2), проведенная перпендикулярно переднему краю платформы, которая проходит по направлению центрального луча рентгеновского излучения. Далее на осевой линии намечена точка (3) на расстоянии 20 см от переднего края платформы. Через точку проведены две пересекающиеся линии (4 и 5) под углом 20° к осевой линии для обследования правой или левой стопы пациента.

Обследуемый пациент стоит на платформе, держась руками за перила. Рентгеновская трубка (6) находится сзади от стопы обследуемого пациента, кассета рентгеновского аппарата (7) – впереди от стопы, перпендикулярно горизонтальной плоскости платформы, плотно прижата к переднему краю платформы. На платформе пациент размещает внутренний край исследуемой стопы на пересекающихся линиях (4 или 5 – для правой или левой стопы соответственно); пальцы максимально приближены к переднему краю платформы и кассете. Обследуемый пациент приподнимает пятку на подставку (8) высотой 4 см, не отрывая от платформы передний отдел стопы. Интактную стопу пациент приподнимает, удерживая над платформой, при этом вес тела переносит на исследуемую стопу (рис. 2).



РИС. 2.

Схема размещения стопы обследуемого пациента на платформе рентгеновского аппарата перед проведением рентгенографии: 8 – подставка под пятку

FIG. 2.

Scheme for placing the foot of the examined patient on the X-ray device platform before X-ray: 8 – heel support

Выполняют рентгенографию обследуемой стопы пациента, направляя центральный луч рентгеновско-

го излучения кпереди горизонтально, перпендикулярно кассете, с медиальной стороны стопы. При данной установке стопы визуализируются головки пяти плюсневых костей.

На полученной рентгенограмме производят необходимые расчёты. Сначала проводят горизонтальную линию опоры по нижней границе мягких тканей стопы (9) под головками плюсневых костей (рис. 3). На подошвенной поверхности головок 2-й, 3-й, 4-й и 5-й плюсневых костей и одной из сесамовидных костей под головкой 1-й плюсневой кости отмечают нижние точки. Через отмеченные точки проводят линии, параллельные горизонтальной линии опоры мягких тканей стопы под головками плюсневых костей, и по этим линиям определяют высокое или низкое положение головок 2-й, 3-й и 4-й плюсневых костей относительно головок рядом расположенных плюсневых костей и сесамовидной кости.



РИС. 3.

Рентгенограмма стопы с проведенными линиями под головками плюсневых костей и горизонтальной линией опоры: 9 – горизонтальная линия опоры по нижней границе мягких тканей под головками плюсневых костей

FIG. 3.

X-ray of the foot with lines drawn under the metatarsal heads and a horizontal support line: 9 – horizontal support line at the lower border of the soft tissues under the metatarsal heads

Статистическая обработка полученных данных выполнялась при помощи стандартных программ статистического анализа Microsoft Office Excel 2010 (Microsoft Corp., США) и пакета прикладных программ

Statistica (StatSoft Inc., США). При сравнении полученных результатов в двух группах использовали критерий χ^2 Пирсона, проводили сравнение процентов количества случаев различного взаимного расположения головок плюсневых костей с оценкой статистической значимости различий по t-критерию. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сначала был проведён анализ рентгенограмм, полученных при рентгенологическом исследовании по предложенному способу пациентов первой группы, у которых развилась переходная метатарзалгия под головкой третьей плюсневой кости. При анализе положения головок плюсневых костей было выявлено, что у 86,67 % пациентов данной группы головка 3-й плюсневой кости находилась ниже уровня головок рядом расположенных 2-й и 4-й плюсневых костей (рис. 4).



РИС. 4.

Рентгенограмма стопы с расположением головки третьей плюсневой кости ниже головок 2-й и 4-й плюсневых костей

FIG. 4.

X-ray of the foot with the head 3rd metatarsal below the 2nd and 4th metatarsal heads

Аналогичный анализ рентгенограмм во второй группе пациентов, которые не предъявляли жалоб и не имели послеоперационных переходных метатарзалгий, показал, что в большинстве случаев головка 3-й плюсневой кости находится выше или на уровне головки рядом расположенной 4-й плюсневой кости (рис. 5).

Сравнительный анализ в двух группах пациентов позволил определить, что у пациентов с положением головки 3-й плюсневой кости ниже уровня головок рядом

расположенных 2-й и 4-й плюсневых костей на 68,81 % чаще развивается переходная метатарзалгия под головкой 3-й плюсневой кости. При расположении головки 3-й плюсневой кости выше или на уровне головки 4-й плюсневой кости переходная метатарзалгия возникает в статистически значимо меньшем количестве случаев (табл. 1).



РИС. 5.

Рентгенограмма стопы с расположением головки третьей плюсневой кости выше головки четвертой плюсневой кости

FIG. 5.

X-ray of the foot with the 3rd metatarsal head above the 4th metatarsal head

По критерию χ^2 была определена статистически значимая зависимость частоты случаев развития переходной метатарзалгии под головкой 3-й плюсневой кости от более низкого положения головки 3-й плюс-

невой кости относительно головок рядом расположенных 2-й и 4-й плюсневых костей. Уровень статистической значимости данной взаимосвязи соответствует $p < 0,01$.

Исходя из полученных клинико-рентгенологических данных, нами были предложены следующие трактовки разных вариантов положения головок плюсневых костей при использовании предложенного рентгенологического способа. Положение головок 2-й, 3-й или 4-й плюсневой кости выше или на уровне одной из головок рядом расположенных плюсневых костей принят нами за норму. Следовательно, положение головок 2-й, 3-й или 4-й плюсневой кости ниже уровня рядом расположенных головок плюсневых костей можно рассматривать как вариант отклонения от нормы.

Дополнительно к стандартному клинико-рентгенологическому обследованию пациентов с деформациями переднего отдела стопы в нашей клинике стал использоваться предложенный способ рентгенологического исследования с расчётом относительной высоты расположения головок плюсневых костей. Это способствовало получению дополнительной информации об архитектонике стопы при проведении предоперационного планирования и влияло на выбор хирургической тактики.

Полученная информация при проведении исследования по предложенному способу не только позволяет объяснить причину неудачи выполненного ранее оперативного вмешательства, но и даёт возможность превентивно избежать их развития благодаря комплексному взгляду на весь поперечный свод стопы.

Представляем клинический пример применения предложенного рентгенологического способа при предоперационном планировании для предотвращения развития переходной метатарзалгии.

Пациентка Б., 51 год. Поступила в клинику ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»

ТАБЛИЦА 1

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПАТОЛОГИЕЙ ПЕРЕДНЕГО ОТДЕЛА СТОПЫ В АНАЛИЗИРУЕМЫХ ГРУППАХ

TABLE 1

COMPARATIVE EVALUATION OF THE RESULTS OF X-RAY EXAMINATION OF PATIENTS WITH FOREFOOT PATHOLOGY IN THE ANALYZED GROUPS

Данные рентгенологического исследования	Группы пациентов (n = 43)				p
	1-я группа (n = 15)		2-я группа (n = 28)		
	абс.	%	абс.	%	
Головка 3-й плюсневой кости ниже головок 2-й и 4-й плюсневых костей	13	86,67*	5	17,86	p = 0,001
Головка 3-й плюсневой кости выше или на уровне головки 4-й плюсневой кости	2	13,33*	23	82,14	p = 0,001
Всего	15	100	28	100	

Примечание. * – статистически значимые различия между группами по t-критерию при $p < 0,01$.

на оперативное лечение с диагнозом: Левостороннее поперечно-продольное плоскостопие II–III степени. Консолидированный перелом I плюсневой кости. Метатарзалгия под головками 2-й, 3-й плюсневых костей левой стопы, гиперкератоз. Из анамнеза: пациентке ранее (2 года назад) было выполнено оперативное вмешательство по поводу вальгусного отклонения первого пальца левой стопы (hallux valgus). В послеоперационном периоде появилась боль на подошвенной поверхности левой стопы под головками 2-й и 3-й плюсневых костей, усиливающаяся при ходьбе; сформировались болезненные гиперкератозы (10) в этой зоне (рис. 6), развилось осложнение – метатарзалгия.

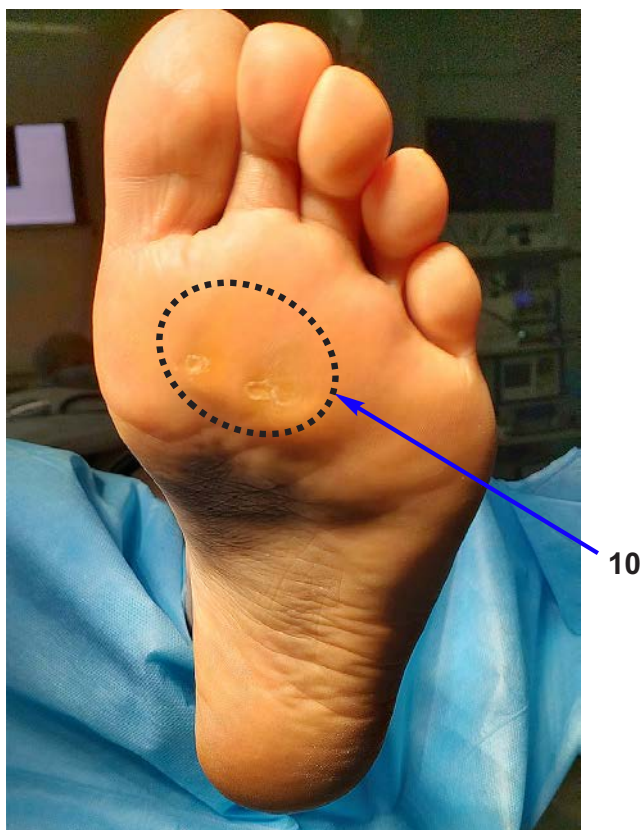


РИС. 6.
Пациентка Б., фото подошвенной поверхности левой стопы до операции: **10** – зона болезненных гиперкератозов под головками 2-й и 3-й плюсневых костей

FIG. 6.
Patient B., photo of the plantar surface of the left foot before surgery: **10** – zone of painful hyperkeratosis under the 2nd and 3rd metatarsal heads

Наличие боли и болезненного гиперкератоза под головками 2-й и 3-й плюсневых костей явилось прямым показанием для выполнения оперативного лечения в следующем объёме: корригирующая остеотомия 2-й и 3-й плюсневых костей для подъёма их головок и выведения из-под нагрузки весом тела мягких тканей под головками 2-й и 3-й плюсневых костей. Данная тактика позволит устранить метатарзалгию и нор-

мализовать структуру мягких тканей подошвенной поверхности стопы.

Для уточнения диагностики и предотвращения развития возможных осложнений (переходная метатарзалгия, деформация пальцев) перед оперативным лечением была проведена оценка положения головок плюсневых костей по предлагаемому способу.

Выполнялось рентгенологическое исследование в положении стоя на специальной платформе с нанесённой на ней разметкой для правильного расположения стопы. После выполнения рентгенографии на рентгенограмме проведена горизонтальная линия опоры по нижней границе мягких тканей стопы (**9**) под головками плюсневых костей. На подошвенной поверхности головок 2-й, 3-й, 4-й, 5-й плюсневых костей и сесамовидной кости под головкой 1-й плюсневой кости отмечены нижние точки; через отмеченные точки проведены линии, параллельные горизонтальной линии опоры мягких тканей стопы (**1a, 2a, 3a, 4a, 5a**).

Также были отмечены дополнительные линии **2b, 3b**, обозначающие новое приподнятое положение головок 2-й и 3-й плюсневых костей, в котором они окажутся после выполнения запланированного оперативного вмешательства: корригирующая остеотомия 2-й и 3-й плюсневых костей (рис. 7).

Было выявлено более низкое расположение линии головки 4-й плюсневой кости (**4a**) относительно линии головки 5-й плюсневой кости (**5a**) и дополнительной линии головки 3-й плюсневой кости (**3b**), что можно рассматривать как вариант отклонения от нормы (рис. 7). В случае проведения запланированной остеотомии 2-й и 3-й плюсневых костей головка 4-й плюсневой кости окажется ниже головок рядом расположенных плюсневых костей, что приведёт к увеличению нагрузки на мягкие ткани под головкой 4-й плюсневой кости и развитию переходной метатарзалгии, деформации 4-й пальца стопы и болевого синдрома.

В результате проведённого анализа была изменена выбранная тактика, запланировано и выполнено оперативное вмешательство для увеличения высоты расположения головок 2-й, 3-й и 4-й плюсневых костей относительно горизонтальной линии опоры на границе мягких тканей под головками плюсневых костей: корригирующая остеотомия 2-й, 3-й и 4-й плюсневых костей, фиксация винтами.

После операции выполнена рентгенография левой стопы. На контрольной рентгенограмме были обозначены необходимые точки и линии (**1a, 2c, 3c, 4c, 5a**) и было определено, что положение головок 2-й, 3-й и 4-й плюсневых костей относится к варианту нормы (рис. 8).

В послеоперационном периоде при динамическом наблюдении не было выявлено осложнений, развития метатарзалгий, деформаций пальцев стопы. Пациентка полностью удовлетворена косметическим и функциональным результатом проведённого лечения, купированием болевого синдрома, устранения гиперкератоза и возможностью носить стандартную обувь (рис. 9).

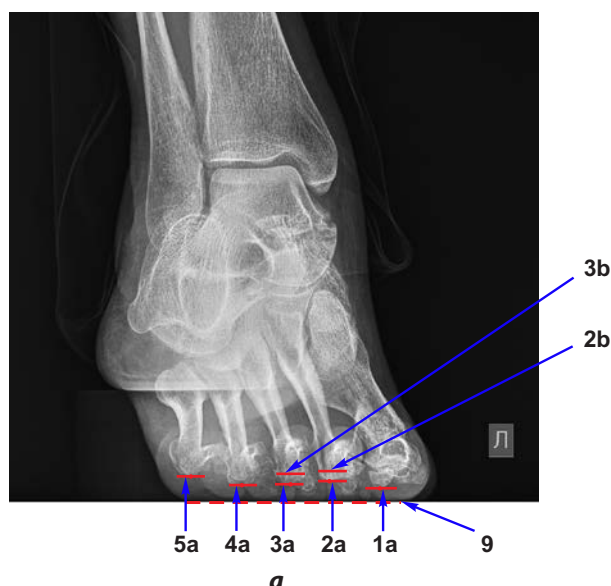


РИС. 7.

Пациентка Б., рентгенограммы стопы до операции: **а** – с проведёнными линиями для определения положения головок плюсневых костей относительно горизонтальной линии опоры: **1а** – линия под сесамовидной костью; **2а** – линия под головкой 2-й плюсневой кости; **3а** – линия под головкой 3-й плюсневой кости; **4а** – линия под головкой 4-й плюсневой кости; **5а** – линия под головкой 5-й плюсневой кости; **2б** – линия запланированного оперативного исправления положения головки 2-й плюсневой кости; **3б** – линия запланированного оперативного исправления положения головки 3-й плюсневой кости; **б** – прямая проекция



б

FIG. 7.

Patient B., preoperative X-ray images of the foot: **a** – X-ray image with lines drawn to determine the position of the metatarsal heads relative to the horizontal support line: **1a** – line under the sesamoid bone; **2a** – line under the 2nd metatarsal head; **3a** – line under the 3rd metatarsal head; **4a** – line under the 4th metatarsal head; **5a** – line under the 5th metatarsal head; **2b** – line of the planned surgical correction of the 2nd metatarsal head position; **3b** – line of the planned surgical correction of the 3rd metatarsal head position; **b** – frontal view

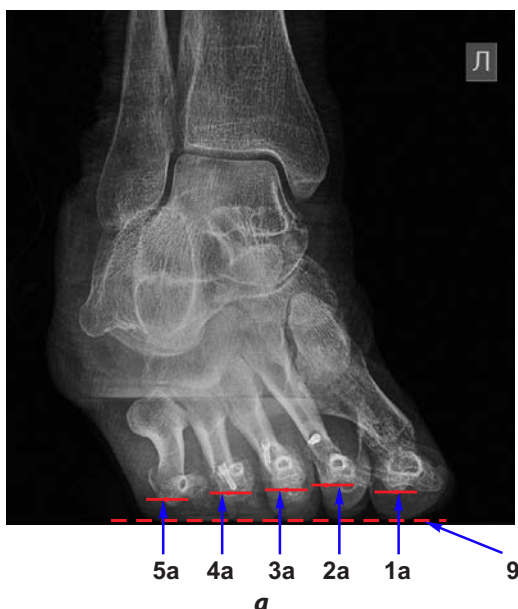


РИС. 8.

Пациентка Б., рентгенограммы стопы после операции: **а** – с восстановленным нормальным положением головок плюсневых костей относительно горизонтальной линии опоры: **1а** – линия под сесамовидной костью; **2с** – линия под головкой 2-й плюсневой кости в исправленном положении; **3с** – линия под головкой 3-й плюсневой кости в исправленном положении; **4с** – линия под головкой 4-й плюсневой кости в исправленном положении; **5а** – линия под головкой 5-й плюсневой кости; **б** – прямая проекция



б

FIG. 8.

Patient B., postoperative X-ray images of the foot: **a** – X-ray image with the restored normal position of the metatarsal heads relative to the horizontal support line: **1a** – line under the sesamoid bone; **2с** – line under the 2nd metatarsal head in the corrected position; **3с** – line under the 3rd bone head in the corrected position; **4с** – line under the 4th metatarsal head in the corrected position; **5а** – line under the 5th metatarsal head; **b** – frontal view



а

РИС. 9.

Пациентка Б., фото левой стопы после операции: **а** – вид сверху; **б** – вид подошвенной поверхности



б

FIG. 9.

Patient B., photo of the left foot after the surgery: **а** – top view; **б** – view of the plantar surface

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведение рентгенологического исследования стопы по разработанному способу позволяет визуализировать головки всех пяти плюсневых костей и сесамовидных костей под головкой 1-й плюсневой кости, определить имеющееся взаимное расположение головок плюсневых костей или предполагаемое смещение головки плюсневой кости после выполнения запланированной операции. Полученные перед операцией данные способствуют правильному выбору оптимальной хирургической тактики.

Получение объективных данных о положении головок плюсневых костей и определение оптимальной тактики хирургического лечения стали возможны благодаря выявленным преимуществам предложенного рентгенологического способа.

Нанесение на платформу специальной разметки перед исследованием стопы позволяет унифицировать процесс выполнения рентгенологического исследования стопы пациентов в горизонтальной плоскости, обеспечить удобство и упрощение диагностики для специалиста и пациента.

Проведение перекрещивающихся линий, отступив 20 см от платформы и под углом 20° по отношению к осевой линии, размещение внутреннего края стопы пациента на платформе на перекрещивающейся линии, приблизив пальцы к переднему краю платформы и кассете, позволяет правильно расположить стопу, чтобы сфокусировать луч рентгеновского излучения в центр попе-

речной арки стопы для получения более чёткой и оптимальной визуализации головок всех плюсневых костей.

Положение стопы пациента с приподнятой пяткой на подставку высотой 4 см позволяет имитировать фазу толчка при ходьбе, когда максимальная нагрузка веса тела переносится на головки плюсневых костей. Это обеспечивает получение на рентгенограмме изображения реального положения головок плюсневых костей у конкретного пациента.

Проведение горизонтальной линии опоры по нижней границе мягких тканей стопы под головками плюсневых костей, относительно которой проводят параллельные линии под головками 2-й, 3-й, 4-й и 5-й плюсневых костей и сесамовидной кости под головкой 1-й плюсневой кости, позволяет учесть опорную функцию мягких тканей под головками плюсневых костей, которые попадают под наибольшую нагрузку веса тела при ходьбе, что может привести к возникновению болевого синдрома, образованию грубых болезненных гиперкератозов, нарушить функцию стопы, походку пациента и требует оперативного устранения этого положения и поднятия головки плюсневой кости.

По отмеченным нижним точкам головок 2-й, 3-й, 4-й и 5-й плюсневых костей и сесамовидной кости под головкой 1-й плюсневой кости и проведённым через них линиям, параллельным горизонтальной линии опоры мягких тканей стопы, достаточно просто определить высокое или низкое положение головок 2-й, 3-й и 4-й плюсневых костей относительно головок рядом расположенных плюсневых костей.

Оценка положения головок 2-й, 3-й или 4-й плюсневой кости выше или на уровне одной из головок рядом расположенных плюсневых костей рассматривают как вариант нормы, а положение головки 2-й, 3-й или 4-й плюсневой кости ниже головок рядом расположенных плюсневых костей рассматривают как вариант отклонения от нормы, что позволяет определить тактику при планировании оперативного лечения патологии переднего отдела стопы. Выбор оптимальной тактики позволяет снизить риск развития послеоперационных осложнений (переходные метатарзалгии, деформации пальцев).

Полученные нами данные об отсутствии у 17,86 % пациентов клинических проявлений метатарзалгии при расположении на рентгенограмме головки 3-й плюсневой кости ниже головок 2-й и 4-й плюсневых костей, на наш взгляд, связано с индивидуальными компенсаторными возможностями мягких тканей под головкой 3-й плюсневой кости, получающей наибольшую нагрузку при ходьбе. Развитие переходной метатарзалгии у 13,33 % пациентов, у которых рентгенологическое расположение головок плюсневых костей рассценивается нами как вариант нормы, также может быть связано с индивидуальными особенностями мягкотканного окружения головки плюсневой кости, когда небольшая нагрузка приводит к значительным изменениям мягких тканей.

На наш взгляд, именно правильный выбор того или иного хирургического метода на этапе проведения предоперационного планирования на основании клинко-рентгенологических данных является определенным гарантом в получении хорошего результата.

В случае предполагаемого расположения головки плюсневой кости ниже рядом расположенных головок плюсневых костей оптимальным является выполнение оперативного лечения для подъёма расположения головки плюсневой кости, что позволит снизить нагрузку на мягкие ткани под головкой плюсневой кости, предотвратить развитие метатарзалгии, деформации малого пальца стопы и болевого синдрома.

Таким образом, использование предложенного рентгенологического способа определения положения головок плюсневых костей в дооперационном и послеоперационном периоде обеспечивает получение объективной информации о взаимном расположении головок плюсневых костей, позволяет чётко определить тактику при планировании оперативного лечения пациентов с деформациями переднего отдела стопы, а также оценить полученные результаты.

ВЫВОДЫ

Предложенный нами рентгенологический способ позволяет объективно определить взаимное расположение головок плюсневых костей и, соответственно, выбрать оптимальную хирургическую тактику лечения пациентов с деформациями переднего отдела стопы. Предложенную методику определения положения головок плюсневых костей целесообразно включить в перечень предоперационного обследования наряду со стандарт-

ной рентгенографией костей стопы ввиду её воспроизводимости, а также ценности получаемой информации.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов

ЛИТЕРАТУРА

1. Кондрашова И.А., Давлетова Н.О., Кондрашов А.М. Клинко-рентгенологические аспекты диагностики hallux valgus и поперечного плоскостопия. *Травма*. 2013; 14(4): 81-86.
2. Безгодков Ю.А., Аль Двеймер И.Х., Осланова А.Г., Саидова К.М. Хирургическое лечение статических деформаций стоп. *Современные проблемы науки и образования*. 2014; (3). URL: <https://www.science-education.ru/pdf/2014/3/661.pdf> [дата доступа: 01.05.2018].
3. Shi GG, Henning P, Marks RM. Correlation of postoperative position of the sesamoids after Chevron osteotomy with outcome. *Foot Ankle Int*. 2016; 37(3): 274-280. doi: 10.1177/1071100715624147
4. Блаженко А.Н., Черевцов В.Н., Тадж А.А., Процко В.Г., Загородний Н.В. *Способ хирургического восстановления плантарной пластинки малого плюснефалангового сустава прямым подошвенным доступом при травматических разрывах ее вследствие перегрузочной метатарзалгии*: Патент 2673382(13)С1 Рос. Федерация. 2018; (33).
5. Бобров Д.С., Слиняков Л.Ю., Ригин Н.В. Перегрузочная метатарзалгия: патогенез, биомеханика и хирургическое лечение (аналитический обзор литературы). *Вестник РАМН*. 2017; 72(1): 53-58. doi: 10.15690/vramn756
6. Тадж А.А., Процко В.Г., Черевцов В.Н., Волков А.В. Сравнение результатов Хелал и Вейль остеотомии для лечения метатарзалгии при вторичном вывихе в плюснефаланговых суставах 2, 3 и 4 плюсневых костей. *Дневник Казанской медицинской школы*. 2017; III(XVII): 54-61.
7. Бобров Д.С., Шубкина А.А., Лычагин А.В., Слиняков Л.Ю., Якимов Л.А. Хирургическое лечение молоткообразной деформации пальцев стоп (обзор литературы). *Вестник РАМН*. 2019; 74(4): 272-282. doi: 10.15690/vramn1096
8. Miguez A, Slullitel G, Bilbao F, Carrasco M, Solari G. Floating-toe deformity as a complication of the Weil osteotomy. *Foot Ankle Int*. 2004; 25(9): 609-613. doi: 10.1177/107110070402500902
9. Highlander P, VonHerbulis E, Gonzalez A, Britt J, Buchman J. Complications of the Weil osteotomy. *Foot Ankle Spec*. 2011; 4(3): 165-170. doi: 10.1177/1938640011402822
10. Godoy-Santos AL, Cesar Netto C, Weight-bearing Computed Tomography International Study Group. Weight-bearing computed tomography of the foot and ankle: an update and future directions. *Acta Ortop Bras*. 2018; 26(2): 135-139. doi: 10.1590/1413-785220182602188482
11. Suzuki J, Tanaka Y, Takaoka T, Kadono K, Takakura Y. Axial radiographic evaluation in hallux valgus: Evaluation of the transverse arch in the forefoot. *J Orthop Sci*. 2004; (9): 446-451. doi: 10.1007/s00776-004-0800-9
12. Simonsen O, Vuust M, Understrup B, Højbjerg M, Bøttcher S, Voigt M. The transverse forefoot arch demonstrated by a novel X-ray projection. *Foot Ankle Surg*. 2009; (15): 7-13. doi: 10.1016/j.fas.2008.04.004

REFERENCES

1. Kondrashova IA, Davletova NA, Kondrashov AN. Clinicoradiological aspects for diagnosis of hallux valgus and metatarsus latens. *Trauma*. 2013; 14(4): 81-86. (In Russ.).
2. Bezgodkov YuA, Al Dveymer IK, Oslanova AG. Biomechanical investigations of patients with foot deformities. *Modern Problems of Science and Education*. 2014; (3). URL: <https://www.science-education.ru/pdf/2014/3/661.pdf> [date of access: 01.05.2018]. (In Russ.).
3. Shi GG, Henning P, Marks RM. Correlation of postoperative position of the sesamoids after Chevron osteotomy with outcome. *Foot Ankle Int*. 2016; 37(3): 274-280. doi: 10.1177/1071100715624147
4. Blazhenko AN, Cherevtsov VN, Tadzha AA, Protsko VG, Zagorodnii NV. *Method for surgical restoration of the plantar plate of the small metatarsophalangeal joint by direct plantar access in case of traumatic ruptures due to overload metatarsalgia*: Patent 2673382(13)C1 of the Russian Federation. 2018; (33). (In Russ.).
5. Bobrov DS, Slinjakov LJ, Rigin NV. The primary metatarsalgia: Pathogenesis, biomechanics and surgical treatment. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2017; 72(1): 53-58. (In Russ.). doi: 10.15690/vramn756
6. Tadzha AA, Protsko VG, Cherevtsov VN, Volkov AV. The comparison of the results of Weil and Helal osteotomies for the treatment of metatarsalgia in secondary dislocation of the metatarsophalangeal joints 2, 3 and 4 metatarsals. *Kazan Medical School Diary*. 2017; 3(17): 54-61. (In Russ.).
7. Bobrov DS, Shubkina AA, Lychagin AV, Slinjakov LY, Yakimov LA. Surgical treatment of hammertoes (literature review). *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2019; 74(4): 272-282. (In Russ.). doi: 10.15690/vramn1096
8. Miguez A, Slullitel G, Bilbao F, Carrasco M, Solari G. Floating-toe deformity as a complication of the Weil osteotomy. *Foot Ankle Int*. 2004; 25(9): 609-613. doi: 10.1177/107110070402500902
9. Highlander P, VonHerbulis E, Gonzalez A, Britt J, Buchman J. Complications of the Weil osteotomy. *Foot Ankle Spec*. 2011; 4(3): 165-170. doi: 10.1177/1938640011402822
10. Godoy-Santos AL, Cesar Netto C, Weight-bearing Computed Tomography International Study Group. Weight-bearing computed tomography of the foot and ankle: an update and future directions. *Acta Ortop Bras*. 2018; 26(2): 135-139. doi: 10.1590/1413-785220182602188482
11. Suzuki J, Tanaka Y, Takaoka T, Kadono K, Takakura Y. Axial radiographic evaluation in hallux valgus: Evaluation of the transverse arch in the forefoot. *J Orthop Sci*. 2004; (9): 446-451. doi: 10.1007/s00776-004-0800-9
12. Simonsen O, Vuust M, Understrup B, Højbjerg M, Bøttcher S, Voigt M. The transverse forefoot arch demonstrated by a novel X-ray projection. *Foot Ankle Surg*. 2009; (15): 7-13. doi: 10.1016/j.fas.2008.04.004

Сведения об авторах

Леонова Светлана Николаевна – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела травматологии, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», e-mail: svetlana.leonova.1963@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3675-6355>

Усольцев Иван Владимирович – кандидат медицинских наук, научный сотрудник научно-клинического отдела травматологии, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», e-mail: ivu38@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4175-8403>

Косарева Мария Анатольевна – младший научный сотрудник научно-клинического отдела травматологии, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», e-mail: mary.good.mary@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0530-3409>

Information about the authors

Svetlana N. Leonova – Dr. Sc. (Med.), Leading Research Officer at the Clinical Research Department of Traumatology, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, e-mail: svetlana.leonova.1963@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3675-6355>

Ivan V. Usoltsev – Cand. Sc. (Med.), Research Officer at the Clinical Research Department of Traumatology, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, e-mail: ivu38@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4175-8403>

Mariya A. Kosareva – Junior Research Officer at the Clinical Research Department of Traumatology, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, e-mail: mary.good.mary@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0530-3409>

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С МАССИВНЫМИ РАЗРЫВАМИ СУХОЖИЛИЙ ВРАЩАТЕЛЬНОЙ МАНЖЕТЫ ПЛЕЧА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ТРАНСПОЗИЦИИ СУХОЖИЛИЯ ШИРОЧАЙШЕЙ МЫШЦЫ СПИНЫ

Меньшова Д.В.,
Пономаренко Н.С.,
Ку克林 И.А.,
Тишков Н.В.,
Монастырев В.В.,
Поздеева Н.А.

ФГБНУ «Иркутский научный центр
хирургии и травматологии» (664003,
г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1,
Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Меньшова Дарья Васильевна,
e-mail: menschovadar@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Разрывы вращательной манжеты – это наиболее распространённые повреждения плечевого сустава с частотой встречаемости около 20 %. Данная патология чаще регистрируется у лиц старше 60 лет, так как обусловлена дегенеративными изменениями сухожилий. Массивные повреждения составляют 10–40 % от всех повреждений манжеты. В настоящее время нет единой хирургической тактики в лечении пациентов с массивными разрывами сухожилий вращательной манжеты плеча.

Цель исследования. Оценить эффективность транспозиции сухожилия широчайшей мышцы спины у пациентов с массивными разрывами сухожилий вращательной манжеты плеча.

Материалы и методы. В исследование включено 15 пациентов с массивными разрывами вращательной манжеты плеча III стадии по Patte, которым была выполнена транспозиция сухожилия широчайшей мышцы спины.

Результаты. В статье представлены клинические наблюдения хирургического лечения пациентов. Оценивались следующие критерии: средний возраст; давность с момента травмы; длительность операции; объём кровопотери; оценка функциональных результатов по шкале ASES (American Shoulder and Elbow Surgeons). Учитывая показатели по функциональной шкале ASES через 1 год после оперативного лечения, получены результаты: отличные – в 8 (53,3 %) случаях; хорошие – в 2 (13,4 %); удовлетворительные – в 5 (33,3 %).

Заключение. При сохранности суставного хряща методикой выбора при лечении пациентов с массивными разрывами сухожилий вращательной манжеты плеча является транспозиция сухожилия широчайшей мышцы спины. Вместе с тем неполное восстановление функции повреждённой конечности отмечено у 33,3 % пациентов, что требует дальнейшего изучения и модификации известного способа транспозиции сухожилия широчайшей мышцы спины.

Ключевые слова: разрыв, вращательная манжета плеча, хирургическое лечение, транспозиция сухожилия широчайшей мышцы спины

Для цитирования: Меньшова Д.В., Пономаренко Н.С., Ку克林 И.А., Тишков Н.В., Монастырев В.В., Поздеева Н.А. Оценка эффективности хирургического лечения пациентов с массивными разрывами сухожилий вращательной манжеты плеча с использованием транспозиции сухожилия широчайшей мышцы спины. *Acta biomechanica scientifica*. 2022; 7(6): 250-257. doi: 10.29413/ABS.2022-7.6.25

Статья поступила: 09.10.2022

Статья принята: 21.12.2022

Статья опубликована: 29.12.2022

ASSESSMENT OF THE EFFECTIVENESS OF SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH MASSIVE RUPTURES OF ROTATOR CUFF TENDONS USING LATISSIMUS DORSI TENDON TRANSPOSITION

Menshova D.V.,
Ponomarenko N.S.,
Kuklin I.A.,
Tishkov N.V.,
Monastyrev V.V.,
Pozdeeva N.A.

Irkutsk Scientific Centre of Surgery
and Traumatology
(Bortsov Revolyutsii str. 1, Irkutsk 664003,
Russian Federation)

Corresponding author:
Darya V. Menshova,
e-mail: menshovadar@yandex.ru

ABSTRACT

Rotator cuff ruptures are the most common injuries of shoulder joint with an incidence of about 20 %. This pathology is more common in adults over 60 years of age because it is caused by degenerative changes in the tendon. Massive injuries account for 10–40 % of all rotator cuff injuries. Currently, there is no unified surgical tactics for the treatment of patients with massive ruptures of rotator cuff tendons.

The aim. To assess the efficiency of transposition of the latissimus dorsi tendon in patients with massive ruptures of the rotator cuff tendon.

Materials and methods. The study included 15 patients with Patte stage III massive ruptures of the rotator cuff who had transposition of the latissimus dorsi tendon.

Results. The article presents clinical cases of surgical treatment of patients. The following criteria were assessed: mean age; time since injury; duration of the surgery; blood loss volume; functional results by the ASES (American Shoulder and Elbow Surgeons) Shoulder Score. Taking into account the ASES Shoulder Score indicators 1 year after the surgical treatment, the following results were obtained: excellent results – in 9 (53.3 %) cases; good results – in 1 (13.4 %) case; satisfactory results – in 5 (33.3 %) cases.

Conclusion. When preserving the articular cartilage, the method of choice in the treatment of patients with massive ruptures of rotator cuff tendons is transposition of the latissimus dorsi tendon. At the same time, an incomplete restoration of the function of the injured limb was registered in 33.3 % of patients, which requires further study and modification of the known method of transposition of the latissimus dorsi tendon.

Key words: rupture, rotator cuff, surgical treatment, transposition of the latissimus dorsi tendon

Received: 09.10.2022
Accepted: 21.12.2022
Published: 29.12.2022

For citation: Menshova D.V., Ponomarenko N.S., Kuklin I.A., Tishkov N.V., Monastyrev V.V., Pozdeeva N.A. Assessment of the effectiveness of surgical treatment of patients with massive ruptures of rotator cuff tendons using latissimus dorsi tendon transposition. *Acta biomechanica scientifica*. 2022; 7(6): 250-257. doi: 10.29413/ABS.2022-7.6.25

Разрывы вращательной манжеты (ВМПС) – это наиболее распространённые повреждения плечевого сустава с частотой встречаемости около 20 %. Патология ВМПС чаще обусловлена возрастными дегенеративными изменениями сухожилий. У лиц старше 60 лет данная патология регистрируется в 54 % случаев, у лиц старше 80 лет – в 62 %. Но также повреждения могут быть результатом травмы верхней конечности [1]. От 10 до 40 % всех разрывов ВМПС являются большими или массивными [2]. Большими разрывами принято считать повреждения от 3 до 5 см, массивными – повреждения более 5 см или вовлечение в разрыв двух и более сухожилий [3]. Такие повреждения характеризуются ретракцией повреждённых сухожилий до края суставной впадины лопатки [4]. Клинические проявления могут варьировать от лёгкого болевого синдрома до потери функции верхней конечности – псевдопаралича. Псевдопаралич, по данным литературы, определяется как активное сгибание на 90° и меньше при полном пассивном сгибании и отсутствии неврологических нарушений [5]. Формирование массивных полнослойных разрывов – это длительный процесс, который приводит к снижению компрессирующей функции плечевого сустава и формированию псевдопаралича верхней конечности в 20 % случаев и артропатии плечевого сустава [6].

В настоящее время нет единой хирургической тактики лечения пациентов с массивными разрывами сухожилий вращательной манжеты плеча. Одним из методов лечения таких пациентов является транспозиция сухожилия широчайшей мышцы спины. Впервые данная методика была предложена С. Gerber и соавт. в 1988 г. Транспозиция сухожилия широчайшей мышцы спины может приводить к чрезмерному натяжению сухожилия, замедленному заживлению и, как следствие, к раннему повторному отрыву сухожилия от точки рефиксации. По данным литературы, частота отрывов составляет от 4 до 44 % [7].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить эффективность транспозиции сухожилия широчайшей мышцы спины у пациентов с массивными разрывами сухожилий вращательной манжеты плеча.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В нашей клинике была выполнена транспозиция сухожилия широчайшей мышцы спины 15 пациентам (12 мужчин и 3 женщины) за период с 2017 по 2022 г. Средний возраст пациентов составил $66,2 \pm 6,6$ года. Все пациенты находились на лечении с диагнозом: массивное повреждение сухожилий вращательной манжеты плеча с ретракцией сухожилий III стадии по Patte (петрагированные сухожилия на уровне гленоида) по данным предоперационной магнитно-резонансной томографии (МРТ). По данным рентгенограмм у всех пациентов отмечался проксимальный подвывих головки плечевой кости. На предоперационном этапе выполнялась электромиография верхних конечностей для исклю-

чения неврологической патологии. Средний срок с момента травмы составил $3,1 \pm 3,6$ года.

Оперативное лечение выполнялось следующим образом: под проводниковой анестезией в положении пациента на боку выполняется стандартный чрездельтовидный доступ к плечевому суставу. Далее производится оценка состояния сухожилий ВМПС и степень их ретракции, а также возможность адаптации на инсерционную площадку головки плечевой кости.

Следующим этапом производится дополнительный доступ по задней подмышечной линии длиной от 10 до 20 см (рис. 1).



РИС. 1.

Доступ к сухожилию широчайшей мышцы спины

FIG. 1.

Surgical approach to the latissimus dorsi tendon

Сухожилие широчайшей мышцы спины выделяется послойно. По ходу сухожильной части выделяется точка крепления на плечевой кости. Сухожилие широчайшей мышцы спины отсекается от плечевой кости. Далее сухожильная часть прошивается нитью полиэстер № 6 (рис. 2).



РИС. 2.

Подготовленный аутотрансплантат сухожилия широчайшей мышцы спины

FIG. 2.

Prepared latissimus dorsi tendon autograft

Инсерционная площадка на головке плечевой кости освещается до «кровоавой росы». Сухожилие широчайшей мышцы проводится под дельтовидной мышцей в субакромиальное пространство плечевого сустава и фиксируется на сформированную инсерционную площадку большого бугорка плечевой кости (рис. 3).



РИС. 3.

Фиксация сухожилия широчайшей мышцы спины на головке плечевой кости

FIG. 3.

Fixation of the latissimus dorsi tendon on the humeral head

Раны ушиваются послойно. Сроком на 6 недель плечевой сустав фиксируют отводящей шиной в отведении 60°. Кожные швы снимают на 14-е сутки после оперативного лечения.

Работа соответствует этическим стандартам и прошла проверку в локальном этическом комитете ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (протокол № 09 от 16.12.2021).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Средний объём кровопотери составил $62,6 \pm 47,1$ мл; среднее время оперативного вмешательства – $78,6 \pm 28,6$ мин; средний срок нахождения в стационаре – $9,2 \pm 2,0$ суток; срок фиксации отводящей шиной – 6 недель. В период иммобилизации разрешена пассивная лечебная физкультура (ЛФК) плечевого сустава. После снятия иммобилизации пациент приступает к активной фазе ЛФК оперированного плечевого сустава. Функциональный результат оценивался по шкале оценки состояния плеча ASES (American Shoulder and Elbow Surgeons) [8]. Результаты исследования представлены в таблице 1.

Учитывая показатели функциональной шкалы ASES, через 1 год после лечения получены следующие результаты: отличные – в 8 (53,3 %) случаях; хорошие – в 2 (13,4 %); удовлетворительные – в 5 (33,3 %).

Несмотря на высокий процент удовлетворительных результатов, средние оценки по шкале ASES до операции и через 1 год после оперативного лечения составили $20,4 \pm 3,7$ и $77,8 \pm 14,2$ балла соответственно. По сравнению со средними дооперационными показателями

у всех пациентов отмечалась положительная динамика (критерий Вилкоксона $p < 0,0006$).

ТАБЛИЦА 1

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ РЕЗУЛЬТАТ ПО ШКАЛЕ ASES, БАЛЛЫ

TABLE 1

FUNCTIONAL RESULTS ACCORDING TO ASES SCALE, POINTS

	Показатели	Оценка
Функциональная шкала ASES	до операции	$20,4 \pm 3,7$
	3 месяца после операции	$59,5 \pm 10,5$
	6 месяцев после операции	$71,0 \pm 13,8$
	12 месяцев после операции	$77,8 \pm 14,2$

Пациенты с отличными и хорошими результатами (10 (66,7 %) пациентов) предъявляли жалобы на незначительные боли в области оперированного плечевого сустава, возникающие после тяжелой физической нагрузки. Диапазон движений в плечевом суставе: отведение 150–180°; сгибание 150–180°. Все пациенты этой группы самостоятельно выполняют любую физическую работу.

Удовлетворительные результаты отмечались у 5 (32,3 %) пациентов. Пациенты предъявляли жалобы на ограничение движений в оперированном плечевом суставе. Величина отведения и сгибания составила 90°. Также пациенты отмечают ограничение физической работы в повседневной жизни. Средний показатель ASES – $59,6 \pm 4,3$ балла.

Клинический пример № 1

Пациент Ю., 56 лет, получил травму в 2011 году в результате падения с высоты собственного роста на правый бок. После падения появились боли в области плечевого сустава. Обратился в травмпункт по месту жительства. Костной патологии не выявлено. Проведено консервативное лечение с положительным эффектом. Повторная травма получена в декабре 2018 г.: при отжимании почувствовал щелчок и резкую боль в области плечевого сустава. После выполнения МРТ плечевого сустава пациент обратился в поликлинику ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (ИНЦХТ). Установлен диагноз: массивное повреждение сухожилий вращательной манжеты плеча. Остеоартроз правого плечевого сустава II степени. Госпитализирован в травматолого-ортопедическое отделение.

Локальный статус. При осмотре области правого плечевого сустава: кожные покровы чистые, отмечается гипотрофия плеча, дельтовидной области. Болезненность в проекции большого бугорка. Выявлено ограничение движений в плечевом суставе. Отведение 20°, сгибание 30°. При проведении тестов оценки сухожилий вращательной манжеты плеча выявлены положительные симптомы Jobe, Walch, тест «падающей руки». Сосудистых нарушений на момент осмотра нет (рис. 4).



РИС. 4.

Пациент Ю., 56 лет. Отведение до операции

FIG. 4.

Patient Yu., 56 years old. Abduction before the surgery

По данным МРТ: дегенеративные, посттравматические изменения правого плечевого сустава. Разрыв сухожилия надостной, подостной мышц. Ретрагированные сухожилия на уровне гленоида. Выраженная атрофия надостной мышцы 3-й степени по Thomazeau. Подвывих головки плечевой кости. Акромиально-плечевой интервал – 2–2,5 мм.

По данным рентгенографии правого плечевого сустава: остеоартроз плечевого, ключично-акромиального суставов II степени справа. Проксимальный подвывих головки плечевой кости. Остеопороз (рис. 5).

28.02.2019 пациенту была выполнена операция: транспозиция сухожилия широчайшей мышцы спины на головку плечевой кости. Послеоперационный период протекал без особенностей. Срок фиксации отводящей шиной составил 1,5 месяца.

Данные рентгенографии правого плечевого сустава после операции в положении отведения: остеоартроз плечевого, ключично-акромиального суставов II степени справа. Остеопороз (рис. 6).



РИС. 7.

Пациент Ю. Отведение через 12 месяцев после операции

FIG. 7.

Patient Yu. Abduction 12 months after the surgery



РИС. 5.

Пациент Ю. Рентгенография правого плечевого сустава до операции

FIG. 5.

Patient Yu. X-ray of the right shoulder joint before the surgery



РИС. 6.

Пациент Ю. Рентгенография правого плечевого сустава после операции

FIG. 6.

Patient Yu. X-ray of the right shoulder joint after the surgery

Период иммобилизации сопровождался проведением пассивной ЛФК плечевого сустава. После прекращения иммобилизации проводилась активная фаза ЛФК оперированного плечевого сустава. На контрольном осмотре через 1 год пациент демонстрирует полное восстановление функции плечевого сустава. Отведение 180°, сгибание 180° (рис. 7). Результаты по шкале ASES – 93 балла. Пациент удовлетворён результатом лечения. Функциональные результаты расценены как отличные.

Клинический пример № 2

Пациент А., 68 лет, травма получена 20 лет назад: в результате падения с высоты собственного роста на левую руку почувствовал резкую боль в левом плечевом суставе. Обратился в клинику по месту жительства, костной патологии не выявлено. Проведена консервативная терапия с положительным эффектом. Повторная травма получена 05.10.2020: упал на левую руку, почувствовал щелчок и резкую боль в левом плечевом суставе. Пациент обратился в поликлинику ИНЦХТ. Поставлен диагноз: массивный разрыв сухожилий вращательной манжеты плеча слева; вторичный верхний подвывих головки левой плечевой кости. Остеоартроз плечевого и ключично-акромиального сочленения слева II степени. Комбинированная контрактура левого плечевого сустава. Болевой синдром. Госпитализирован в травматолого-ортопедическое отделение.

Локальный статус. При осмотре области левого плечевого сустава: кожные покровы чистые, отмечается гипотрофия плеча, дельтовидной области. Болезненность в проекции большого бугорка. Отмечается ограничение движений в плечевом суставе. Отведение 30°, сгибание 30°. При проведении тестов оценки сухожилий вращательной манжеты плеча, выявлены положительные сим-

птомы Jobe, Walch, тест «падающей руки». Сосудистых нарушений на момент осмотра нет (рис. 8)



РИС. 8.

Пациент А. Отведение до операции

FIG. 8.

Patient A. Abduction before the surgery

По данным МРТ: признаки разрыва сухожилия надостной, подостной мышц. Ретрагированные сухожилия на уровне гленоида. Выраженная атрофия надостной мышцы 3-й степени по Thomazeau. Подвывих головки плечевой кости. Акромиально-плечевой интервал – 2,5 мм.

По данным рентгенографии левого плечевого сустава: остеоартроз плечевого, ключично-акромиального суставов II степени слева. Проксимальный подвывих головки плечевой кости. Остеопороз (рис. 9).

13.11.2020 года пациенту была выполнена операция: транспозиция сухожилия широчайшей мышцы спины



РИС. 9.

Пациент А. Рентгенография левого плечевого сустава до операции

FIG. 9.

Patient A. X-ray of the left shoulder joint before the surgery



РИС. 10.

Пациент А. Рентгенография левого плечевого сустава после операции

FIG. 10.

Patient A. X-ray of the left shoulder joint after the surgery

на головку плечевой кости. Послеоперационный период протекал без особенностей. Срок фиксации отводящей шиной составил 1,5 месяца.

Данные рентгенографии левого плечевого сустава после операции в положении отведения: остеоартроз плечевого, ключично-акромиального суставов II степени слева. Остеопороз (рис. 10).

Период иммобилизации сопровождался проведением пассивной ЛФК плечевого сустава. После прекращения иммобилизации проводилась активная фаза ЛФК оперированного плечевого сустава. На контрольном осмотре через 1 год пациент демонстрирует функцию оперированной конечности: отведение 90°, сгибание 90° (рис. 11) Результаты по шкале ASES – 62 балла. Функциональные результаты расценены как удовлетворительные.



РИС. 11.

Пациент А. Отведение через 12 месяцев после операции

FIG. 11.

Patient A. Abduction 12 months after the surgery

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Операция транспозиции сухожилия широчайшей мышцы спины является методикой выбора в лечении пациентов с массивными разрывами сухожилий вращательной манжеты плеча при сохранности суставного хряща. Проведённый анализ результатов лечения у 15 пациентов через 12 месяцев после операции показал, что хорошие и отличные результаты получены в 67,7 % случаев. Вместе с тем неполное восстановление функции повреждённой конечности отмечено у 33,3 % пациентов, что требует дальнейшего изучения и модификации известного способа транспозиции сухожилия широчайшей мышцы спины.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kucirek NK, Hung NJ, Wong SE. Treatment options for massive irreparable rotator cuff tears. *Curr Rev Musculoskelet Med.* 2021; 14(5): 304-315. doi: 10.1007/s12178-021-09714-7
2. Wieser K, Ernstbrunner L, Zumstein MA. Surgical management of massive irreparable cuff tears: Latissimus dorsi transfer for posterosuperior tears. *Curr Rev Musculoskelet Med.* 2020; 13(5): 605-611. doi: 10.1007/s12178-020-09659-3
3. Gerber C, Fuchs B, Hodler J. The results of repair of massive tears of the rotator cuff. *J Bone Joint Surg Am.* 2000; 82(4): 505-515. doi: 10.2106/00004623-200004000-00006
4. Patte D. Classification of rotator cuff lesions. *Clin Orthop Relat Res.* 1990; (254): 81-86.
5. Werner CML, Steinmann PA, Gilbert M, Gerber C. Treatment of painful pseudoparesis due to irreparable rotator cuff dysfunction with the delta III reverse-ball-and-socket total shoulder prosthesis. *J Bone Joint Surg Am.* 2005; 87: 1476-1486. doi: 10.2106/JBJS.D.02342
6. Доколин С.Ю., Кузьмина В.И., Марченко И.В., Белых О.А., Найда Д.А. Артроскопический шов больших и массивных разрывов вращательной манжеты плечевого сустава: клинические результаты и данные МРТ. *Травматология и ортопедия России.* 2017; 23(3): 53-68. doi: 10.21823/2311-2905-2017-23-3-53-68
7. Sidler-Maier CC, Mutch JA, Sidler M, Leivadiotou D, Payandeh JB, Nam D. Augmented latissimus dorsi transfer: Initial results in patients with massive irreparable posterosuperior rotator cuff tears. *Shoulder Elbow.* 2019; 11(Suppl 1): 59-67. doi: 10.1177/1758573217750832
8. Липина М.М., Лычагин А.В., Архипов С.В., Калинин Е.Б., Алиев Р.И., Явиева Р.Х., и др. Адаптация основных опросников, применяемых для оценки состояния и функции плечевого сустава при боли в суставе различной этиологии. *Кафедра травматологии и ортопедии.* 2018; 4(34): 44-50. doi: 10.17238/issn2226-2016.2018.4.44-50

REFERENCES

1. Kucirek NK, Hung NJ, Wong SE. Treatment options for massive irreparable rotator cuff tears. *Curr Rev Musculoskelet Med.* 2021; 14(5): 304-315. doi: 10.1007/s12178-021-09714-7
2. Wieser K, Ernstbrunner L, Zumstein MA. Surgical management of massive irreparable cuff tears: Latissimus dorsi transfer for posterosuperior tears. *Curr Rev Musculoskelet Med.* 2020; 13(5): 605-611. doi: 10.1007/s12178-020-09659-3
3. Gerber C, Fuchs B, Hodler J. The results of repair of massive tears of the rotator cuff. *J Bone Joint Surg Am.* 2000; 82(4): 505-515. doi: 10.2106/00004623-200004000-00006
4. Patte D. Classification of rotator cuff lesions. *Clin Orthop Relat Res.* 1990; (254): 81-86.
5. Werner CML, Steinmann PA, Gilbert M, Gerber C. Treatment of painful pseudoparesis due to irreparable rotator cuff dysfunction with the delta III reverse-ball-and-socket total shoulder prosthesis.

thesis. *J Bone Joint Surg Am.* 2005; 87: 1476-1486. doi: 10.2106/JBJS.D.02342

6. Dokolin SY, Kuz'mina VI, Marchenko IV, Belykh OA, Naida DA. Arthroscopic repair of large and massive rotator cuff tears: Clinical outcomes and postoperative MRI findings. *Traumatology and Orthopedics of Russia.* 2017; 23(3): 53-68. (In Russ.). doi: 10.21823/2311-2905-2017-23-3-53-68

7. Sidler-Maier CC, Mutch JA, Sidler M, Leivadiotou D, Payandeh JB, Nam D. Augmented latissimus dorsi transfer:

Initial results in patients with massive irreparable posterosuperior rotator cuff tears. *Shoulder Elbow.* 2019; 11(Suppl 1): 59-67. doi: 10.1177/1758573217750832

8. Lipina MM, Lychagin AV, Archipov SV, Kalinsky EB, Aliev RI, Yavlieva RH, et al. Adaptation of key questionnaires used for the assessment of the condition and function of a shoulder joint in patients with pain syndromes of different etiologies. *The Department of Traumatology and Orthopedics.* 2018; 4(34): 44-50. (In Russ.). doi: 10.17238/issn2226-2016.2018.4.44-50

Сведения об авторах

Меньшова Дарья Васильевна – аспирант, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», e-mail: menshovadar@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1471-2482>

Пonomarenko Николай Сергеевич – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-клинического отдела травматологии, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», e-mail: Ponomarenko-ns@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6210-3492>

Куклин Игорь Александрович – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела травматологии, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», e-mail: iscst@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4733-9178>

Тишков Николай Валерьевич – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий научно-клиническим отделом травматологии, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», e-mail: iscst@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2651-1055>

Монастырев Василий Владимирович – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-клинического отдела травматологии, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», e-mail: iscst@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4711-9490>

Поздеева Надежда Алексеевна – кандидат медицинских наук, заведующая отделением лучевой диагностики, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», e-mail: nadya151210@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-6023-9273>

Information about the authors

Darya V. Menshova – Postgraduate, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, e-mail: menshovadar@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1471-2482>

Nikolay S. Ponomarenko – Cand. Sc. (Med.), Senior Research Officer at the Clinical Research Department of Traumatology, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, e-mail: Ponomarenko-ns@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6210-3492>

Igor A. Kuklin – Dr. Sc. (Med.), Leading Research Officer at the Clinical Research Department of Traumatology, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, e-mail: iscst@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4733-9178>

Nikolay V. Tishkov – Cand. Sc. (Med.), Docent, Head of the Clinical Research Department of Traumatology, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, e-mail: iscst@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2651-1055>

Vasily V. Monastirev – Cand. Sc. (Med.), Senior Research Officer at the Clinical Research Department of Traumatology, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, e-mail: iscst@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4711-9490>

Nadezhda A. Pozdeeva – Cand. Sc. (Med.), Head of the Department of X-Ray Diagnostics, Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology, e-mail: nadya151210@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-6023-9273>

ХИРУРГИЯ SURGERY

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МНОЖЕСТВЕННОГО ПОРАЖЕНИЯ ОКОЛОЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЁЗ ПРИ ПЕРВИЧНОМ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗЕ

Ильичева Е.А.,
Берсенов Г.А.

ФГБНУ «Иркутский научный центр
хирургии и травматологии» (664003,
г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1,
Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Берсенов Глеб Александрович,
e-mail: glbersenev17@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Обоснование. На множественное поражение околощитовидных желёз (ОЩЖ) приходится 1/4 случаев первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ). Специфических признаков, характерных для множественного поражения ОЩЖ в сравнении с поражением единственной железы при ПГПТ, нет. Единственное радикальное лечение – хирургическое, поэтому определение количества избыточно функционирующих ОЩЖ на предоперационном этапе имеет важное значение для выбора объёма операции и успеха лечения в целом.

Цель исследования. Установить характерные признаки множественного поражения околощитовидных желёз у пациентов, прооперированных по поводу первичного гиперпаратиреоза.

Методы. Проведено одноцентровое проспективное исследование, включающее 126 пациентов, оперированных по поводу ПГПТ в период с декабря 2019 по июнь 2021 г. Исследование включало анализ демографических, клинических, лабораторных показателей и визуальных методов топической диагностики ОЩЖ (ультразвуковое исследование, сцинтиграфия, мультиспиральная компьютерная томография). За конечную точку исследования приняли установление характерных признаков множественного поражения ОЩЖ у пациентов с ПГПТ.

Результаты. В качестве характерных особенностей множественного поражения ОЩЖ при ПГПТ в сравнении с солитарным установлены более низкие значения креатинина ($p \leq 0,01$; критерий Манна – Уитни), альбумин-скорректированного кальция ($p \leq 0,05$; критерий Манна – Уитни), паратормона ($p \leq 0,01$; критерий Манна – Уитни), скорости клубочковой фильтрации ($p \leq 0,01$; критерий Манна – Уитни) и несогласованность двух методов предоперационной визуализации ($p \leq 0,01$; критерий χ^2).

Заключение. Результаты предоперационных биохимических и визуализирующих исследований могут стать основой для диагностики поражения ОЩЖ при ПГПТ.

Ключевые слова: множественное поражение околощитовидных желёз, первичный гиперпаратиреоз, клинические особенности

Статья поступила: 07.11.2022
Статья принята: 13.12.2022
Статья опубликована: 29.12.2022

Для цитирования: Ильичева Е.А., Берсенов Г.А. Клинические особенности множественного поражения околощитовидных желёз при первичном гиперпаратиреозе. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(6): 258-264. doi: 10.29413/ABS.2022-7.6.26

CLINICAL FEATURES OF SPORADIC MULTIGLAND PARATHYROID DISEASE

Ilyicheva E.A.,
Bersenev G.A.

Irkutsk Scientific Centre of Surgery
and Traumatology
(Bortsov Revolyutsii str., 1,
Irkutsk 664003, Russian Federation)

Corresponding author:
Gleb A. Bersenev,
e-mail: glbersenev17@gmail.com

ABSTRACT

Background. Sporadic multigland parathyroid disease (MGD) account for 1/4 of all cases of primary hyperparathyroidism (PHPT). There are no specific signs of MGD in comparison with single-gland parathyroid disease in PHPT. The only radical treatment is surgical, therefore, determining the number of excessively functioning parathyroid glands at the preoperative stage is important for choosing the extent of the operation and the success of the treatment in general.

The aim. To identify the specific signs of multigland parathyroid disease in patients who underwent surgery for primary hyperparathyroidism.

Methods. We conducted a single-center prospective study including 126 cases of surgical treatment of PHPT from December 2019 to June 2021. The study included an analysis of demographic, clinical, laboratory parameters and visual methods of topical diagnosis of parathyroid glands (ultrasound, scintigraphy, multislice computed tomography). The main endpoint of the study was the identification of characteristic signs of MGD in patients with PHPT.

Results. Lower values of creatinine ($p \leq 0.01$; Mann – Whitney U-test), albumin-adjusted calcium ($p \leq 0.05$; Mann – Whitney U-test), parathyroid hormone ($p \leq 0.01$; Mann – Whitney U-test), glomerular filtration rate ($p \leq 0.01$; Mann – Whitney U-test) and inconsistency of two methods of preoperative imaging ($p \leq 0.01$; χ^2) were set as specific signs of multigland compared with single-gland parathyroid disease.

Conclusion. The results of preoperative biochemical and imaging studies can become the basis for differentiating single-gland and multigland parathyroid disease in primary hyperparathyroidism.

Key words: sporadic multigland parathyroid disease, primary hyperparathyroidism, clinical features

Received: 07.11.2022
Accepted: 13.12.2022
Published: 29.12.2022

For citation: Ilyicheva E.A., Bersenev G.A. Clinical features of sporadic multigland parathyroid disease. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(6): 258-264. doi: 10.29413/ABS.2022-7.6.26

ОБОСНОВАНИЕ

Множественное поражение околощитовидных желёз (ОЩЖ) (гиперплазия всех желёз или двойные аденомы) встречается в 8–33 % наблюдений первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ) [1, 2] и является основной причиной персистенции или рецидива заболевания после хирургического лечения [3–5]. Учитывая патогенетическую основу (автономная повышенная продукция паратиреоидного гормона (ПТГ)), единственным методом радикального лечения ПГПТ считают паратиреоидэктомию [1].

Предположить наличие у пациента с ПГПТ данного варианта заболевания при стандартном обследовании сложно, поскольку не обнаружено специфических клинико-лабораторных признаков, характерных для множественного поражения в сравнении с аденомой одной ОЩЖ [2, 6]. Рутинные методы предоперационной визуализации (ультразвуковое исследование и сцинтиграфия) имеют низкую чувствительность и в 38 % случаев не позволяют выявить более одной гиперфункционирующей ОЩЖ [7]. Интраоперационный мониторинг (ИМ) интактного паратиреоидного гормона (иПТГ) в 20–45 % случаев не позволяет обнаружить множественное поражение ОЩЖ и дать объективную оценку радикальности оперативного лечения [8]. Если для классического варианта ПГПТ, причиной которого является аденома одной ОЩЖ, существуют клинические рекомендации и определён объём операции – селективная паратиреоидэктомия, то для множественного поражения ОЩЖ тактика лечения не разработана [9]. Ряд авторов обсуждают выполнение двусторонней ревизии шеи с визуальной оценкой четырёх ОЩЖ всем пациентам с ПГПТ как единственный возможный вариант избежать персистенции/рецидива заболевания [2, 10]. В этой связи поиск клинических особенностей ПГПТ с множественным поражением ОЩЖ, которые отличаются от таковых при солитарном поражении, остаётся актуальным.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Установить характерные особенности множественного поражения ОЩЖ в сравнении с солитарным у пациентов, прооперированных по поводу первичного гиперпаратиреоза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено одноцентровое проспективное исследование, включающее 208 наблюдений. В исследуемую когорту включались пациенты независимо от пола и возраста, которые в течение 2019–2021 гг. были прооперированы по поводу первичного, вторичного (у больных, получающих заместительную почечную терапию) и третичного гиперпаратиреоза (после трансплантации почки). Критерий включения – установленный клинический диагноз ПГПТ; критерий исключения – установленный клинический диагноз вторичного или третичного гипер-

паратиреоза, подозрение на наследственный характер ПГПТ. В исследование включены 126 пациентов. Основную группу составили пациенты с множественным поражением ОЩЖ с ПГПТ ($n = 31$), группу сравнения – пациенты с солитарной аденомой ОЩЖ с ПГПТ ($n = 95$). В основной группе возраст пациентов – от 45 до 72 лет (медиана – 63 (58–67) года). Женщин было 30 (96,7 %); соотношение женщин и мужчин 30:1. В группе сравнения возраст пациентов – от 40 до 74 лет (медиана – 61 (56–67) год). Женщин было 85 (89,5 %); соотношение женщин и мужчин 8:1.

Клинические, лабораторные и инструментальные исследования проведены на базе отделения торакальной хирургии ГБУЗ «Иркутская область» – клинической базы для научного отдела клинической хирургии ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (ИНЦХТ).

Обследование включало демографические (пол, возраст), биохимические показатели крови (креатинин с расчётом скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле CKD-EPI (2011), общий и ионизированный кальций, альбумин), уровень паратиреоидного гормона и витамина D (кальцидиол), суточную экскрецию кальция и фосфора с мочой. Выполнялось ультразвуковое исследование органов живота, а также остеоденситометрия с определением Т-критерия для верификации формы ПГПТ. Анатомические особенности ОЩЖ оценивали на основании ультразвукового исследования (УЗИ) и сцинтиграфии с использованием радиофармпрепарата ^{99m}Tc -технетрил в сочетании с однофотонной эмиссионной компьютерной томографией. При подозрении на множественное поражение ОЩЖ проводилась мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) шеи с внутривенным контрастным усилением.

Множественным поражением околощитовидных желёз при ПГПТ считали наличие более одной поражённой ОЩЖ и/или выявление персистенции (рецидива) после удаления хотя бы одной патологически изменённой ОЩЖ.

Объём операции в основной группе – двусторонняя ревизия шеи с визуальной оценкой всех четырёх ОЩЖ, удалением патологически изменённых ОЩЖ под контролем ИМ иПТГ с максимальным расширением объёма операции до субтотальной паратиреоидэктомии и достижением референсных значений паратиреоидного гормона. В группе сравнения выполнена селективная паратиреоидэктомия.

Основной конечной точкой исследования было выявление характерных признаков множественного поражения ОЩЖ у пациентов с ПГПТ. Характерным признаком считали такой показатель, частота выявления которого статистически значимо преобладала в основной группе.

Статистический анализ проводили с помощью пакета программ Statistica 10.0 for Windows (StatSoft Inc., США; лицензия № AXAR402G263414FA-V), описательный и сравнительный – с использованием методов непараметрической статистики. Непрерывные данные представляли в виде медианы (Me) с нижним и верхним квартилями – межквартильным диапазоном (IQR, interquartile range). Определение статистической значимости разли-

чий для непрерывных данных (p) в сравниваемых выборках проведено по критерию Манна – Уитни (U); для категориальных данных (p) – по критерию χ^2 , точному критерию Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Работа выполнялась в соответствии с планом научно-исследовательской работы (НИР) ИНЦХТ № 063 «Биомедицинские технологии профилактики и лечения органной недостаточности в реконструктивной и восстановительной хирургии» (сроки выполнения 2013–2021 гг.), а также НИР «Персонализированный подход к профилактике и коррекции полиорганной дисфункции в лечении хирургических заболеваний» (сроки выполнения 2022–2026 гг.). Исследование одобрено комитетом по биомедицинской этике ИНЦХТ (протокол № 8 от 23.12.2019).

ТАБЛИЦА 1
КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ
ПАЦИЕНТОВ ОСНОВНОЙ ГРУППЫ И ГРУППЫ
СРАВНЕНИЯ

Показатели	Основная группа: множественное поражение ОЦЖ при ПГПТ ($n = 31$) 100 %	Группа сравнения: солитарное поражение ОЦЖ при ПГПТ ($n = 95$) 100%	p_1	Солитарное поражение ОЦЖ при ПГПТ, СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м ² ($n = 75$) 100%	p_2	Солитарное поражение ОЦЖ при ПГПТ, СКФ < 60 мл/мин/1,73 м ² ($n = 20$) 100%	p_3
Са, скорректированный по альбумину (референсные значения 2,1–2,6 ммоль/л), Ме (IQR)	2,63 (2,54–2,76)	2,65 (2,55–2,79)	$> 0,1$	2,63 (2,53–2,76)	$> 0,1$	2,78 (2,76–2,87)	$\leq 0,05$
Са ионизированный (референсные значения 1,15–1,27 ммоль/л), Ме (IQR)	1,47 (1,34–1,57)	1,45 (1,38–1,60)	$> 0,1$	1,45 (1,36–1,58)	$> 0,1$	1,51 (1,4–1,65)	$> 0,1$
Кальциурия суточная (референсные значения 2,5–6,25 ммоль/сут.), Ме (IQR)	7,32 (3,96–9,11)	7,69 (5,36–10,56)	$> 0,1$	7,8 (5,49–10,85)	$> 0,1$	6,8 (3,2–8,6)	$> 0,1$
ПТГ (референсные значения 15,0–68,3 пг/мл), Ме (IQR)	149,60 (108,60–213,10)	181,00 (120,50–318,00)	$> 0,1$	159,6 (117,4–276,0)	$\leq 0,01$	237,4 (165,1–546,65)	$\leq 0,05$
Витамин D, Ме (IQR)	22,97 (19,63–32,13)	21,00 (15,20–27,83)	$> 0,1$	21,23 (15,8–27,6)	$> 0,1$	19,8 (14,0–30,3)	$> 0,1$
Креатинин (референсные значения $< 0,106$ ммоль/л для мужчин; $< 0,08$ ммоль/л для женщин), Ме (IQR)	0,08 (0,079–0,12)	0,076 (0,062–0,09)	$\leq 0,01$	0,09 (0,078–0,095)	$\leq 0,01$	0,11 (0,09–0,12)	$\leq 0,01$
СКФ (> 60 мл/мин/1,73 м ²), Ме (IQR)	62,00 (44,24–76,00)	76,00 (62,00–88,00)	$\leq 0,01$	80,0 (73,0–91,0)	$\leq 0,01$	51,5 (47,0–55,0)	$\leq 0,01$
Минимальный Т-критерий по результатам остеоденситометрии, Ме (IQR)	–2,55 (–3,00–1,40)	–2,60 (–3,20–1,50)	$> 0,1$	–2,55 (–3,2–1,4)	$> 0,1$	–2,7 (–3,1–2,0)	$> 0,1$
Форма бессимптомная ПГПТ, n (%)	5 (16,2)	4 (4,2)	$\leq 0,05$				
симптомная	26 (83,8)	91 (95,8)					

Примечание. Непрерывные данные представлены в виде Ме (IQR) с расчётом уровня статистической значимости (p) по критерию Манна – Уитни (U). Категориальные данные представлены в виде абсолютного и относительного значений с расчётом уровня статистической значимости (p) по критерию χ^2 (точный критерий Фишера). Статистически значимые результаты выделены жирным шрифтом. Са – кальций; p_1 – различия между основной группой и общей группой солитарного поражения ОЦЖ; p_2 – различия между основной группой и группой солитарного поражения ОЦЖ с СКФ > 60 мл/мин/1,73 м²; p_3 – различия между основной группой и группой солитарного поражения ОЦЖ с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м².

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Характеристики пациентов основной и группы сравнения представлены в таблице 1.

Дискриминирующими лабораторными признаками множественного поражения ОЦЖ при ПГПТ являются установленные нами показатели фильтрационной функции почек (уровень креатинина и скорость клубочковой фильтрации) ($p \leq 0,01$). При ранжировании группы сравнения по уровню СКФ установлено, что для множественного поражения ОЦЖ характерны более низкие показатели альбумин-скорректированного кальция (медиана – 2,63 против 2,78; $p \leq 0,05$) и ПТГ (медиана – 149,6 против 237,4; $p \leq 0,01$), чем для солитарного, при СКФ < 60 мл/мин/1,73 м². Бессимптомная форма заболевания чаще встречалась при множественном поражении ОЦЖ (5 из 31 (16,2 %)), чем при солитарном (4 из 95 (4,2 %); $p \leq 0,05$).

TABLE 1
CLINICAL AND LABORATORY CHARACTERISTICS OF
PATIENTS IN THE MAIN AND COMPARISON GROUPS

В таблице 2 представлены особенности выявления гиперфункционирующих околощитовидных желёз по данным визуальных методов исследования в основной группе и группе сравнения.

Из 54 пациентов с неустановленной локализацией ОЩЖ по данным УЗИ у 20 (37 %) было выявлено множественное поражение против 11 из 72 (15,2 %) пациентов с установленной локализацией ($p \leq 0,05$). Из 39 пациентов с неустановленной локализацией ОЩЖ по данным сцинтиграфии у 19 (48,7 %) было выявлено множественное поражение против 12 из 87 (13,8 %) пациентов с установленной локализацией ($p \leq 0,01$). Из 20 пациентов с неустановленной локализацией ОЩЖ по данным МСКТ у 14 (70 %) было множественное поражение против 12 из 35 (34,3 %) пациентов с установленной локализацией ($p \leq 0,05$).

Кроме того, из 54 пациентов с отсутствием согласованности данных УЗИ и сцинтиграфии у 28 (51,8 %) было множественное поражение ОЩЖ против 3 из 72 (4,2 %) пациентов с согласованными данными ($p \leq 0,01$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Итак, предоперационные лабораторные показатели и визуальные методы исследования могут стать основой прогнозирования и диагностики множественного поражения ОЩЖ при ПГПТ. Мы обнаружили, что снижение фильтрационной функции почки, более низкие значения ПТГ и альбумин-скорректированного кальция, а также отсутствие согласованности дооперационного УЗИ и сцинтиграфии статистически значимо чаще встречались при множественном поражении ОЩЖ в сравнении с солитарным.

ТАБЛИЦА 2
ОСОБЕННОСТИ ВЫЯВЛЕНИЯ
ГИПЕРФУНКЦИОНИРУЮЩИХ ОКОЛОЩИТОВИДНЫХ
ЖЕЛЁЗ ПО ДАННЫМ ВИЗУАЛЬНЫХ МЕТОДОВ
ИССЛЕДОВАНИЯ В ОСНОВНОЙ ГРУППЕ И ГРУППЕ
СРАВНЕНИЯ

Показатели		Основная группа: множественное поражение ОЩЖ при ПГПТ ($n = 31$) 100 %	Группа сравнения: солитарное поражение ОЩЖ при ПГПТ ($n = 95$) 100 %	p
Отсутствие визуализации ОЩЖ по данным УЗИ, n (%)	да	20 (64,5)	34 (35,8)	$\leq 0,05$
	нет	11 (35,5)	61 (64,2)	
Отсутствие визуализации ОЩЖ по данным сцинтиграфии, n (%)	да	19 (61,3)	20 (21,1)	$\leq 0,01$
	нет	12 (38,7)	75 (78,9)	
Отсутствие визуализации ОЩЖ по данным МСКТ, n (%)	да	14 (53,8)	6 (20,7)	$\leq 0,05$
	нет	12 (46,2)	23 (79,3)	
Отсутствие согласованности данных УЗИ и сцинтиграфии, n (%)	да	28 (90,3)	26 (27,4)	$\leq 0,01$
	нет	3 (9,7)	69 (72,6)	

Примечание. Категориальные данные представлены в виде абсолютного и относительного значений с расчётом уровня статистической значимости (p) по критерию χ^2 (точный критерий Фишера).

Впервые выявлена связь между нарушением фильтрационной функции почек и множественным поражением ОЩЖ при ПГПТ. До сих пор точный механизм развития этих изменений не известен. Предполагается как прямое, так и опосредованное влияние ПТГ на почки – в виде повышенного уровня кальция крови [11]. Гиперкальциемия является доказанным предиктором нарушения фильтрационной функции почек. Индуцированный гиперкальциемией диурез, нефрокальциноз и нефролитиаз считаются возможными механизмами, вызывающими снижение СКФ и хроническую болезнь почек (ХБП) [12]. Снижение СКФ ассоциировано с повышенным уровнем смертности от различных причин даже при достижении ремиссии ПГПТ, что легло в основу клинических рекомендаций и показаний к хирургическому лечению при снижении СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м² [13]. Ранее проведённые исследования показали, что уже на 2-й стадии ХБП (СКФ от 60 до 90 мл/мин/1,73 м²) снижается 1 α -гидроксирование витамина D в почках, повышается уровень ПТГ, происходит задержка кальция и фосфатов. Эти механизмы обуславливают развитие гиперплазии ОЩЖ при вторичном гиперпаратиреозе [14]. Оценка связи снижения СКФ и множественного поражения ОЩЖ при ПГПТ требует дальнейшего исследования.

Анализируемые в исследовании методы визуализации (УЗИ и сцинтиграфия) достаточно точно могут определить локализации гиперфункционирующей аденомы ОЩЖ. Не установлено, что какой-то из этих методов по отдельности более точно локализует ОЩЖ. Однако их согласованность, как сообщалось ранее, характерна только для солитарного поражения ОЩЖ ($p \leq 0,01$) [15].

Установленные в исследовании клинические особенности множественного поражения ОЩЖ при ПГПТ

TABLE 2
FEATURES OF DETECTION OF HYPERFUNCTIONING
PARATHYROID GLANDS USING VISUAL METHODS
OF RESEARCH IN THE MAIN AND COMPARISON GROUPS

помогают заподозрить данный вариант заболевания на предоперационном этапе, что позволяет использовать дополнительные методы визуализации (МСКТ, магнитно-резонансная томография шеи) для установления локализации гиперфункционирующих желёз, а также выбрать объём оперативного вмешательства – двустороннюю ревизию шеи с визуальной оценкой всех ОЩЖ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клиническими особенностями множественного поражения околощитовидных желёз при первичном гиперпаратиреозе являются снижение фильтрационной функции почек (показатель креатинина и расчётная СКФ), уровень альбумин-скорректированного кальция и паратиреоидного гормона, а также несогласованность результатов стандартных методов визуализации (УЗИ и сцинтиграфия). Выявленные особенности могут стать основой для дифференцирования солитарного и множественного поражений околощитовидных желёз при спорадическом ПГПТ, что требует дальнейшего исследования.

Финансирование

Исследование и публикация статьи осуществляются в соответствии с планом научно-исследовательской работы ИНЦХТ № 063 «Биомедицинские технологии профилактики и лечения органной недостаточности в реконструктивной и восстановительной хирургии» (сроки выполнения 2013–2021 гг.) и «Персонализированный подход к профилактике и коррекции полиорганной дисфункции в лечении хирургических заболеваний» (сроки выполнения 2022–2026 гг.).

Конфликт интересов

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Barczyński M, Bränström R, Dionigi G, Mihai R. Sporadic multiple parathyroid gland disease – a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES). *Langenbecks Arch Surg.* 2015; 400: 887-905. doi: 10.1007/s00423-015-1348-1
2. Kowalski G, Buła G, Bednarczyk A, Gawrychowska A, Gawrychowski J. Multiglandular parathyroid disease. *Life (Basel).* 2022; 12(8): 1286. doi: 10.3390/life12081286
3. Chen H, Wang TS, Yen TW, Doffek K, Krzywda E, Schaefer S, et al. Operative failures after parathyroidectomy for hyperparathyroidism: the influence of surgical volume. *Ann Surg.* 2010; 252(4): 691-695. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181f698df
4. Udelsman R. Approach to the patient with persistent or recurrent primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96(10): 2950-2958. doi: 10.1210/jc.2011-1010
5. Mazotas IG, Yen TWF, Doffek K, Shaker JL, Carr AA, Evans DB, et al. Persistent/recurrent primary hyperparathyroidism:

Does the number of abnormal glands play a role? *J Surg Res.* 2020; 246: 335-341. doi: 10.1016/j.jss.2019.08.007

6. Their M, Daudi S, Bergenfelz A, Almquist M. Predictors of multiglandular disease in primary hyperparathyroidism. *Langenbecks Arch Surg.* 2018; 403(1): 103-109. doi: 10.1007/s00423-017-1647-9

7. Lew JI, Solorzano CC, Montano RE, Carneiro-Pla DM, Irvin GL. Role of intraoperative parathormone monitoring during parathyroidectomy in patients with discordant localization studies. *Surgery.* 2008; 144: 299-306. doi: 10.1016/j.surg.2008.03.039

8. Miller BS, England BG, Nehs M, Burney RE, Doherty GM, Gauger PG. Interpretation of intraoperative parathyroid hormone monitoring in patients with baseline parathyroid hormone levels of < 100 pg/mL. *Surgery.* 2006; 140(6): 883-889; discussion 889-890. doi: 10.1016/j.surg.2006.07.016

9. Мокрышева Н.Г., Еремкина А.К., Мирная С.С., Крупникова Ю.А., Воронкова И.А., Ким И.В., и др. Клинические рекомендации по первичному гиперпаратиреозу, краткая версия. *Проблемы эндокринологии.* 2021; 67(4): 94-124. doi: 10.14341/probl12801

10. Бузанаков Д.М., Слепцов И.В., Семенов А.А., Черников Р.А., Джуматов Т.А., Новокшенов К.Ю., и др. Преимущества выполнения двусторонней ревизии шеи при лечении первичного гиперпаратиреоза. *Клиническая больница.* 2021; 31(3): 14-19.

11. Jones DB, Lucas PA, Jones JH, Lucas PA, Wilkins WE. Changes in blood pressure and renal function after parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism. *Postgrad Med J.* 1983; 59: 350-353. doi: 10.1136/pgmj.59.692.350

12. Çalışkan M, Kızılgül M, Beysel S, Uçan B, Akcan F, Takır M, et al. Factors associated with glomerular filtration rate variation in primary hyperparathyroidism after parathyroidectomy. *Turk J Med Sci.* 2019; 49(1): 295-300. doi: 10.3906/sag-1806-181

13. Kristoffersson A, Backman C, Granqvist K, Järhult J. Pre- and postoperative evaluation of renal function with five different tests in patients with primary hyperparathyroidism. *J Intern Med.* 1990; 227: 317-324. doi: 10.1111/j.1365-2796.1990.tb00166.x

14. Mizobuchi M, Ogata H, Koiwa F. Secondary hyperparathyroidism: Pathogenesis and latest treatment. *Ther Apher Dial.* 2019; 23(4): 309-318. doi: 10.1111/1744-9987.12772

15. Kebebew E, Hwang J, Reiff E, Duh Q, Clark O. Predictors of single-gland vs multigland parathyroid disease in primary hyperparathyroidism: A simple and accurate scoring model. *Arch Surg.* 2006; 141(8): 777-782. doi: 10.1001/archsurg.141.8.777

REFERENCES

1. Barczyński M, Bränström R, Dionigi G, Mihai R. Sporadic multiple parathyroid gland disease – a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES). *Langenbecks Arch Surg.* 2015; 400: 887-905. doi: 10.1007/s00423-015-1348-1
2. Kowalski G, Buła G, Bednarczyk A, Gawrychowska A, Gawrychowski J. Multiglandular parathyroid disease. *Life (Basel).* 2022; 12(8): 1286. doi: 10.3390/life12081286
3. Chen H, Wang TS, Yen TW, Doffek K, Krzywda E, Schaefer S, et al. Operative failures after parathyroidectomy for hyperparathyroidism: the influence of surgical volume. *Ann Surg.* 2010; 252(4): 691-695. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181f698df

4. Udelsman R. Approach to the patient with persistent or recurrent primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96(10): 2950-2958. doi: 10.1210/jc.2011-1010
5. Mazotas IG, Yen TWF, Doffek K, Shaker JL, Carr AA, Evans DB, et al. Persistent/recurrent primary hyperparathyroidism: Does the number of abnormal glands play a role? *J Surg Res.* 2020; 246: 335-341. doi: 10.1016/j.jss.2019.08.007
6. Their M, Daudi S, Bergenfelz A, Almquist M. Predictors of multiglandular disease in primary hyperparathyroidism. *Langenbecks Arch Surg.* 2018; 403(1): 103-109. doi: 10.1007/s00423-017-1647-9
7. Lew JI, Solorzano CC, Montano RE, Carneiro-Pla DM, Irvin GL. Role of intraoperative parathormone monitoring during parathyroidectomy in patients with discordant localization studies. *Surgery.* 2008; 144: 299-306. doi: 10.1016/j.surg.2008.03.039
8. Miller BS, England BG, Nehs M, Burney RE, Doherty GM, Gauger PG. Interpretation of intraoperative parathyroid hormone monitoring in patients with baseline parathyroid hormone levels of < 100 pg/mL. *Surgery.* 2006; 140(6): 883-889; discussion 889-890. doi: 10.1016/j.surg.2006.07.016
9. Mokrysheva NG, Eremkina AK, Mirnaya SS, Krupinova JA, Voronkova IA, Kim IV, et al. The clinical practice guidelines for primary hyperparathyroidism, short version. *Problems of Endocrinology.* 2021; 67(4): 94-124. (In Russ.). doi: 10.14341/probl12801
10. Buzanakov DM, Sleptsov IV, Semenov AA, Chernikov RA, Dzhumatov TA, Novokshonov KYu, et al. Benefits of bilateral neck exploration in the treatment of primary hyperparathyroidism. *The Hospital.* 2021; 31(3): 14-19. (In Russ.).
11. Jones DB, Lucas PA, Jones JH, Lucas PA, Wilkins WE. Changes in blood pressure and renal function after parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism. *Postgrad Med J.* 1983; 59: 350-353. doi: 10.1136/pgmj.59.692.350
12. Çalışkan M, Kızılgül M, Beysel S, Uçan B, Akcan F, Takır M, et al. Factors associated with glomerular filtration rate variation in primary hyperparathyroidism after parathyroidectomy. *Turk J Med Sci.* 2019; 49(1): 295-300. doi: 10.3906/sag-1806-181
13. Kristoffersson A, Backman C, Granqvist K, Järhult J. Pre- and postoperative evaluation of renal function with five different tests in patients with primary hyperparathyroidism. *J Intern Med.* 1990; 227: 317-324. doi: 10.1111/j.1365-2796.1990.tb00166.x
14. Mizobuchi M, Ogata H, Koiwa F. Secondary hyperparathyroidism: Pathogenesis and latest treatment. *Ther Apher Dial.* 2019; 23(4): 309-318. doi: 10.1111/1744-9987.12772
15. Kebebew E, Hwang J, Reiff E, Duh Q, Clark O. Predictors of single-gland vs multigland parathyroid disease in primary hyperparathyroidism: A simple and accurate scoring model. *Arch Surg.* 2006; 141(8): 777-782. doi: 10.1001/archsurg.141.8.777

Сведения об авторах

Ильичева Елена Алексеевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая научным отделом клинической хирургии, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», e-mail: lena_isi@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2081-8665>

Берсенева Глеб Александрович – аспирант научного отдела клинической хирургии, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», e-mail: glbersenev17@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6887-8325>

Information about the authors

Elena A. Ilyicheva – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Research Department of Clinical Surgery, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, e-mail: lena_isi@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2081-8665>

Gleb A. Bersenev – Postgraduate at the Research Department of Clinical Surgery, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, e-mail: glbersenev17@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6887-8325>

ОСТРЫЙ ФЛЕГМОНОЗНЫЙ АППЕНДИЦИТ ПРИ РЕДКОМ ВАРИАНТЕ ДИВЕРТИКУЛА ЧЕРВЕОБРАЗНОГО ОТРОСТКА (СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ)

Стяжкина С.Н.,
Климентов М.Н.,
Мальчиков А.Я.,
Пустовалова А.Д.,
Фазлыева И.И.,
Мухьярова Г.А.

ФГБОУ ВО «Ижевская государственная
медицинская академия»
Минздрава России
(426056, г. Ижевск,
ул. Коммунаров, 281, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Пустовалова Анастасия
Дмитриевна,
e-mail: anastasiaruo76@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Аппендицитный дивертикулит считается редким заболеванием и, как правило, является предметом клинических сообщений. По клинике данная патология схожа с аппендицитом, именно поэтому предоперационный диагноз ставится довольно редко. В процессе исследования нами был рассмотрен клинический случай острого флегмонозного аппендицита с редко встречающимся вариантом дивертикула стенки аппендикса.

Материалы и методы. Для оценки клинических случаев использовался ретроспективный анализ медицинской документации, в частности медицинских карт пациентов с дивертикулитом. Оценка клинической симптоматики сопровождалась общеклиническим, гистологическим и микробиологическим методами исследования.

Результаты. У пациентки И., 62 лет, диагностирован острый аппендицит. Экстренно была произведена аппендэктомия, в ходе которой удалён червеобразный отросток, который располагался в спаечном процессе, рыхлом инфильтрате, ретроцекально. Длина отростка составляет 7–8 см, диаметр 1–1,5 см. Определяются 6 дивертикулов размером до 0,7 см. При разрезе из просвета отростка выступает гноевидное содержимое. Кроме того, червеобразный отросток, удалённый в ходе аппендэктомии, был направлен на патологоанатомическое исследование и изучен. Проведено стандартное патогистологическое исследование с изготовлением ступенчатых срезов и окраской их гематоксилином и эозином.

Заключение. По результатам патологического исследования было обнаружено, что слои стенки отростка с дивертикулами диффузно инфильтрированы полиморфно-ядерными лейкоцитами. Слизистая оболочка наркотизирована, с язвенными дефектами. Был поставлен диагноз: флегмонозный аппендицит, периаппендицит, дивертикулит.

Дивертикулит червеобразного отростка не является распространённой патологией, однако своевременно не проведённая диагностика может служить причиной достаточно тяжёлых осложнений.

Ключевые слова: флегмонозный аппендицит, дивертикул червеобразного отростка, аппендэктомия, клинический случай, диагностика аппендицита, дифференциальная диагностика

Статья поступила: 08.04.2022

Статья принята: 21.11.2022

Статья опубликована: 29.12.2022

Для цитирования: Стяжкина С.Н., Климентов М.Н., Мальчиков А.Я., Пустовалова А.Д., Фазлыева И.И., Мухьярова Г.А. Острый флегмонозный аппендицит при редком варианте дивертикула червеобразного отростка (случай из практики). *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(6): 265–271. doi: 10.29413/ABS.2022-7.6.27

ACUTE PHLEGMONOUS APPENDICITIS IN RARE VARIANT OF APPENDIX DIVERTICULUM (CASE REPORT)

Styazhkina S.N.,
Klimentov M.N.,
Malchikov A.Ya,
Pustovalova A.D.,
Fazlyeva I.I.,
Mukhyarova G.A.

Izhevsk State Medical Academy
(Kommunarov str. 281, Izhevsk 426056,
Russian Federation)

Corresponding author:
Anastasia D. Pustovalova,
e-mail: anastasiaruo76@mail.ru

ABSTRACT

Background. Appendicitis-like diverticulitis is considered a rare disease and is usually the subject of clinical reports. Clinical manifestations of this pathology is similar to those of appendicitis, which is why a preoperative diagnosis is made quite rarely. When carrying out the study, we considered a clinical case of acute phlegmonous appendicitis with a rare variant of the appendix wall diverticulum.

Material and methods. To assess clinical cases, a retrospective analysis of medical documentation (medical records of patients with diverticulitis in particular) was used. The assessment of clinical symptoms was accompanied by using general clinical, histological and microbiological methods.

Results. Patient I., 62 years old, was diagnosed with acute appendicitis. An urgent appendectomy was carried out, during which the vermiform process was removed. It was located retroceally, in the adhesive process and loose infiltrate. The length of the process is 7–8 cm, its diameter is 1–1,5 cm. 6 diverticula up to 0,7 cm in size are visible. When the process is cut, the pyoid contents protrudes from its lumen. In addition, the appendix removed during appendectomy was sent for pathological study. A standard histopathological study was carried out with the step-like sectioning and hematoxylin and eosin staining.

Conclusion. From the results of a pathological study, it was found that the layers of the vermiform process wall with diverticula are diffusely infiltrated by polymorphonuclear leukocytes. The mucous membrane is anesthetized and had ulcerative defects. The patient was diagnosed with phlegmonous appendicitis, periappendicitis, diverticulitis.

Vermiform process diverticulitis is not a common pathology, however a timely diagnosis can cause quite severe complications.

Key words: phlegmonous appendicitis, appendix diverticulum, appendectomy, clinical case, appendicitis diagnosis, differential diagnosis

Received: 08.04.2022
Accepted: 21.11.2022
Published: 29.12.2022

For citation: Styazhkina S.N., Klimentov M.N., Malchikov A.Ya, Pustovalova A.D., Fazlyeva I.I., Mukhyarova G.A. Acute phlegmonous appendicitis in rare variant of appendix diverticulum (case report). *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(6): 265-271. doi: 10.29413/ABS.2022-7.6.27

ВВЕДЕНИЕ

Аппендицитный дивертикулит считается относительно редким заболеванием и, как правило, является предметом клинических сообщений. Поскольку боль в правом нижнем квадранте живота является основным клиническим симптомом как острого аппендицита, так и аппендицитного дивертикулита, аппендицитный дивертикулит обычно не рассматривается как вариант острого аппендицита. В этой связи предоперационный диагноз ставится редко, и патологоанатомы могут не провести различие между острым аппендицитом и аппендикулярным дивертикулитом. Тем не менее, дивертикулёз может привести к тяжёлым, часто смертельным осложнениям, таким как абсцесс, перфорация, кровотечение, перитонит, – именно поэтому своевременная диагностика очень важна.

Первое описание дивертикулита аппендикса было опубликовано в 1893 г. британским врачом Теофилом Николасом Келинаком. В материале П.Ф. Калитевского «Болезни червеобразного отростка» (1970) на 17 120 удалённых отростков было обнаружено всего 78 (0,45 %) случаев дивертикулита [1].

Общая заболеваемость дивертикулитом аппендикса на данный момент оценивается в довольно широком диапазоне – от 0,004 до 2,1 %.

В настоящее время выделяют истинные (врождённые) и ложные (приобретённые) дивертикулы. Истинные дивертикулы чаще развиваются в период внутриутробного развития, то есть, как правило, относятся к врождённым заболеваниям; в них обнаруживается выпячивание всех слоёв стенки отростка. При ложном дивертикуле происходит выпячивание под серозную оболочку только слизистого слоя отростка.

Гораздо большее значение имеют ложные дивертикулы, в которых нет мышечного слоя. Их частота колеблется от 0,5 до 1,5 % от общего числа удалённых отростков.

По количеству встречаются единичные или множественные дивертикулы, чаще расположенные вдоль брыжеечной границы дистальной трети аппендикса, размерами менее 0,5 см [2].

Наиболее часто дивертикулы диагностируются у мужчин среднего возраста, наиболее редко – у молодых женщин.

Факторы и группы риска:

- мужской пол;
- зрелый возраст;
- заболевания толстой кишки.

Хотя точный патогенез неизвестен, выделяют несколько механизмов формирования дивертикулёза аппендикса [2]:

1. Повышение внутреннего давления в органе с последующим возникновением локального вздутия, формирующегося в части, которая имеет наиболее слабую стенку.

2. В результате частичной непроходимости его прохода (возможно, заслонки Герлаха) с последующим воспалением его стенки, которое и предрасполагает к образованию ложных дивертикулов.

3. Прогрессирующее ослабление элементов соединительной ткани стенки органа с возрастом.

То есть по механизму образования дивертикулит аппендикса является пульсационным из-за механического воздействия или генетически обусловленной неспособности мышечного слоя органа, через который происходит вздутие слизистой оболочки в виде мешочка.

Различают несколько форм дивертикулёза червеобразного отростка:

1. Дивертикулёз аппендикса без признаков аппендицита.
2. Дивертикулёз аппендикса при остром аппендиците.

При наличии абсцесса может оказаться невозможным дифференцировать аппендицитный дивертикулит от аппендицита и выявить первоначальный очаг воспаления (дивертикулит или аппендицит). По клинической картине дивертикулит червеобразного отростка слабо отличается от аппендицита. Для дивертикулита также характерны тахикардия, лихорадка, сухость во рту, болезненность в животе при кашле, локальная болезненность и защитные рефлексы в правой подвздошной области, напряжение мышц живота, диарея, тошнота, однократная рвота, дизурия, болезненность справа при ректальном обследовании. Для облегчения боли рекомендуется принятие вынужденного положения с приведением ног к туловищу [3].

Для дивертикулита червеобразного отростка характерны следующие черты:

- средний возраст пациентов в возрастной группе старше 45 лет и перфорация дивертикула может быть не локализована в правом нижнем квадранте;
- боли часто бывают прерывистыми;
- боли имеют более длительный срок.

Ввиду отсутствия яркой клинической картины при наблюдении данных пациентов нельзя забывать о риске перфорации. Наиболее часто дивертикулит аппендикса приобретает деструктивный характер, что, как правило, приводит к его перфорации и развитию в итоге клиники острого аппендицита с перитонеальным абсцессом.

Данные лабораторной диагностики выявляют признаки воспалительной реакции в организме.

Тщательно выполненное ультразвуковое исследование (УЗИ) имеет высокие чувствительность и специфичность. Ценность метода ограничивается субъективным восприятием картины и техническими погрешностями при подготовке и проведении исследования.

Компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография имеют самую высокую чувствительность, специфичность, положительную прогностическую ценность и точность. На КТ дивертикул червеобразного отростка визуализируется в виде уплотнённого образования с округлыми краями, выпячивающегося из аппендикса, содержащего жидкость или/и газ. Также характерны такие изменения, которые часто принимают за аппендицит на КТ, а именно увеличение в диаметре, уплотнение аппендикса [4, 5].

По сравнению с острым аппендицитом, при дивертикулите чаще наблюдаются следующие рентгенологические признаки:

- периаппендикулярная жидкость;
- периаппендикулярная жировая скрутка;
- большой калибр аппендикса.

По сравнению с острым аппендицитом, реже наблюдаются следующие признаки:

- локализованная внутрипросветная жидкость;
- аппендикулярный абсцесс;
- аппендикулит.

При дивертикулите наблюдаются следующие осложнения:

- аппендикулярный инфильтрат;
- аппендикулярный абсцесс;
- флегмона забрюшинной клетчатки;
- пилефлебит;
- перитонит;
- сепсис.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Описание клинического случая аппендицита при редком варианте дивертикулита червеобразного отростка и обзор основных литературных данных о данном виде патологии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для оценки клинических случаев использовался ретроспективный анализ медицинской документации, в частности – медицинских карт пациентов с дивертикулитом. Выявлен редкий случай дивертикулита. Оценка клинической симптоматики сопровождалась общеклиническим, гистологическим и микробиологическим методами.

Клиническое наблюдение

Больная И., 62 года, поступила экстренно 12.06.2019 в 23:25 по скорой (в первые 24 часа от начала заболевания) с жалобами на постоянные ноющие боли в эпигастральной области и правой подвздошной области в хирургическое отделение Первой республиканской клинической больницы г. Ижевска (далее – Первая РКБ) с диагнозом: острый аппендицит. В 01:30 13.06.2019 была произведена аппендэктомия. Из анамнеза известно, что пациентка в течение 10 лет страдает язвенным колитом, лечение принимает регулярно, обострение заболевания отмечает 1 раз в 3 года.

Развитие заболевания. Считает себя больной с 12.06.2019: утром появились тупые ноющие боли в эпигастральной области, не связанные с приёмом пищи и дефекацией, не irradiрующие; затем они переместились в правую подвздошную область. В анамнезе – дистальный язвенный колит. В связи с непроходящей болью, повышением температуры тела до 38,0 °C, однократной рвотой вечером этого же дня

вызвала бригаду скорой помощи и была доставлена в дежурную хирургию Первой РКБ с подозрением на острый аппендицит.

Общий осмотр: состояние удовлетворительное, сознание ясное, кожные покровы физиологической окраски, чистые, дыхание везикулярное, хрипов нет. Перкуторный звук лёгочный. Тоны сердца ритмичные, ясные. АД 180/100 мм рт. ст. ЧСС – 78 в мин. Живот умеренно вздут, мягкий, умеренно болезненный в правой подвздошной области. Аппендикулярные симптомы: Волковича – Кохера, Ситковского, Бартомье – Михельсона, Мак-Бернея положительные. Печень не выступает из-под края рёберной дуги, безболезненная. Симптом сотрясения отрицательный с обеих сторон.

В клиническом анализе крови определяется лейкоцитоз до $14,0 \times 10^9/\text{л}$, сдвиг лейкоцитарной формулы влево. По данным УЗИ органов брюшной полости от 12.06.2019 острый аппендицит не исключается: из-за повышенного содержания подкожно-жировой клетчатки аппендикс не визуализируется, определяется небольшое появление реактивно изменённой клетчатки по правому фланку на уровне и чуть выше пупка [6].

13.06.2019 в 1:30–2:20 по наличию клинико-эхографических данных острого аппендицита была проведена экстренная аппендэктомия под спинномозговой анестезией (СМА).

Под СМА выполнена лапаротомия по Волковичу – Дьяконову в правой подвздошной области. В брюшной полости выпота нет. Червеобразный отросток в рыхлом спаечном процессе, рыхлом инфильтрате, расположен ретроцекально. Спайки рассечены, аппендикулярный отросток взят на «держалку». При осмотре он утолщён до 1–1,5 см, гиперемирован, флегмонозно изменён. Брыжейка отростка поэтапно перевязана, отсечена. После этого на отростке по брыжеечному краю визуализируются дивертикулы размерами 0,3–0,4–0,5 см. В рану выведен купол слепой кишки с червеобразным отростком. Основание отростка лигировано кетгутовой нитью. Отросток отсечён. Длина червеобразного отростка составляла 7–8 см, диаметр 1–1,5 см. Серозная оболочка гиперемирована, тусклая, покрыта гнойно-фибринозным налётом. Определялись 6 дивертикулов стенки отростка размером до 0,7 см. При разрезе из просвета отростка выступало гнойное содержимое (рис. 1).

Культи обработана спиртовым раствором йода, перитонизирована кисетным и Z-образными швами. Контроль гемостаза – сухо. Рана брюшной полости ушита послойно. Наложена асептическая спиртовая повязка.

Флегмонозно воспалённый червеобразный отросток с дивертикулами по брыжеечному краю, отправлен на гистологическое исследование (описание макро- и микропрепарата) (рис. 2–5).

В стенке аппендикса прослеживается наличие хорошо выраженной мышечной стенки – присутствуют поперечные и продольные мышечные волокна. Вся стенка инфильтрирована полиморфно-ядерными лейкоцитами (рис. 2).



РИС. 1.

Макроскопический препарат – червеобразный отросток слепой кишки при флегмонозном аппендиците, дивертикулёз аппендикса

FIG. 1.

Gross specimen – an appendix of the cecum at phlegmonous appendicitis, appendix diverticulosis

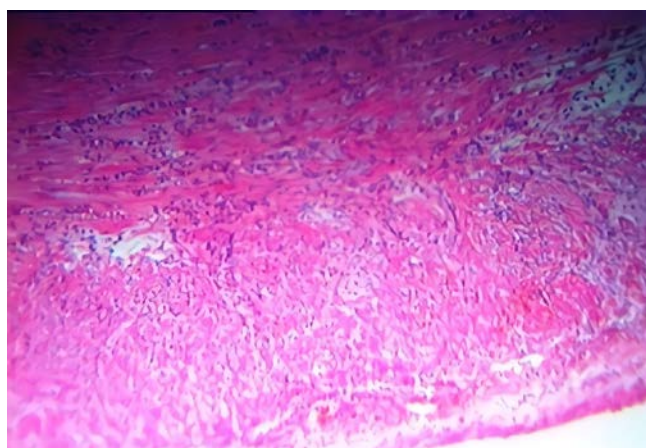


РИС. 2.

Стенка аппендикса; увеличение $\times 40$

FIG. 2.

Appendix wall; magnification $\times 40$

Все слои стенки отростка диффузно инфильтрированы полиморфно-ядерными лейкоцитами. Слизистая оболочка сохранена, на большом протяжении она некротизирована, с язвенными дефектами, сосуды стенки расширены, полнокровны (рис. 3).

В стенке дивертикула отсутствует мышечный слой, определяются единичные мышечные волокна и деструкция слизистой оболочки, имеются единичные сохранившиеся железы. Стенка инфильтрирована полиморфноклеточными лейкоцитами, в полости – гнойное содержимое, крупные бактериальные клетки. Сосуды расширены, полнокровны (рис. 4, 5).

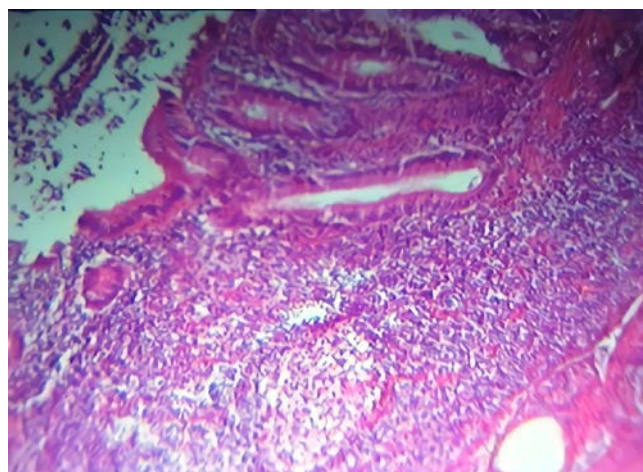


РИС. 3.

Стенка аппендикса; увеличение $\times 100$

FIG. 3.

Appendix wall, magnification $\times 100$

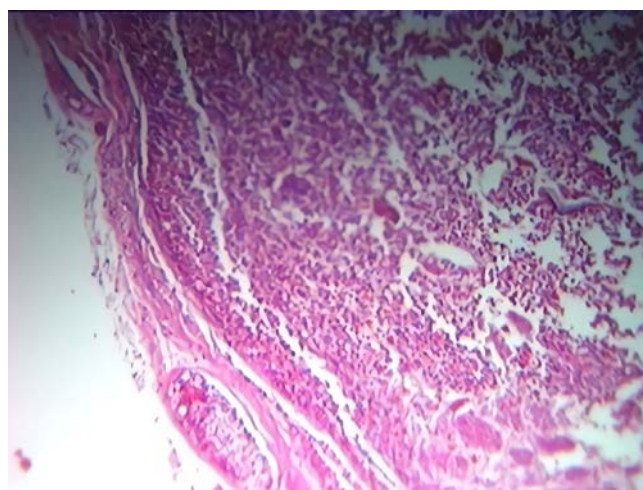


РИС. 4.

Стенка дивертикула аппендикса; увеличение $\times 40$

FIG. 4.

Wall of appendix diverticulum; magnification $\times 40$

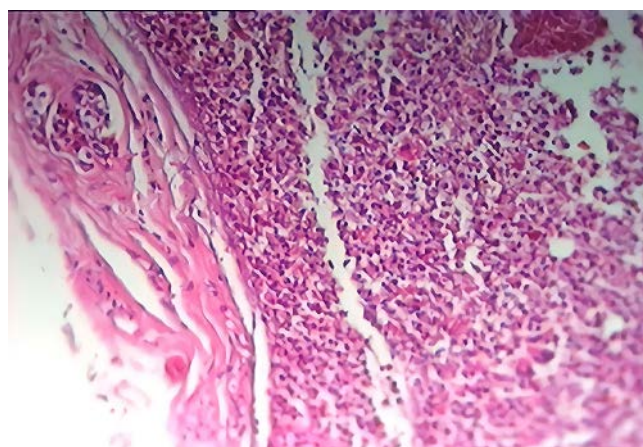


РИС. 5.

Стенка дивертикула аппендикса; увеличение $\times 200$

FIG. 5.

Wall of appendix diverticulum; magnification $\times 200$

Патологоанатомами был выставлен следующий диагноз: Флегмонозный аппендицит, периаппендицит, дивертикулит.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на примере клинического случая рассмотрена редко встречающаяся патология: острый флегмонозный аппендицит при редком варианте дивертикула червеобразного отростка, с периаппендицитом. Особенностью патологии данной пациентки является её возникновение на фоне вялотекущего язвенного колита. Эпидемиологические характеристики дивертикулита не дают точной картины о его распространённости, ведь заболеваемость находится в довольно широком диапазоне – от 0,004 до 2,1 % случаев. В диагностике данная патология сложная и неоднозначная: патологоанатомическое исследование не позволило определить первоначальный очаг воспаления. Клиническая картина не является характерной, симптоматика простирается от вялотекущей до острой. Дивертикулит червеобразного отростка не является распространённой патологией, однако своевременно не проведённая диагностика может служить причиной тяжёлых осложнений. Выяснено, что важно классифицировать дивертикул червеобразного отростка от новообразований, так как тактики их лечения, несмотря на кажущееся сходство клинической и гистологической картины, отличаются.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование проведено без спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Левчук А.Л., Абдуллаев Э.Г., Абдуллаев А.Э. Диагностика острого дивертикулита толстой кишки и его осложнений. *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова*. 2021; 16(3): 25-32. doi: 10.25881/20728255_2021_16_3_25

2. Nugroho A, Natalia D, Sulistio ME, Djauhari R, Koncoro H, Setijoso E. Implementation of enhanced recovery after surgery (eras) in emergency surgery for perforated diverticulitis: A case report. *West Kazakhstan Medical Journal*. 2020; 2(62): 192-196.

3. Петрова В.О., Пантелеева Е.К., Самокаева А.А., Зямбахтина М.А., Стяжкина С.Н. Острый аппендицит. Клинический случай. *Наука и образование сегодня*. 2018; 1(24): 85-86.

4. Воробьев Г.И., Панцырев Ю.М., Жученко А.П., Ачкасов С.И., Манвелидзе А.Г., Москалёв А.И., и др. Острый дивертикулит сигмовидной кишки: клиника, диагностика и лечение. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2008; 3(3): 12-19.

5. Сажин А.В., Петухов В.А., Нечай Т.В., Ивахов Г.Б., Страдымов Е.А., Акперов А.И. Микробиологические и иммунологические аспекты этиопатогенеза острого аппендицита. *Новости хирургии*. 2021; 29(2): 221-223.

6. Каюмов М.Р., Кирьянов Н.А., Мусаев Р.Р., Стяжкина С.Н. Рак червеобразного отростка. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2022; (2): 79-81. doi: 10.17116/hirurgia202202179

REFERENCES

1. Levchuk AL, Abdullaev EG, Abdullaev AE. Diagnosis of acute diverticulitis of the colon and its complications in surgical practice. *Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center*. 2021; 16(3): 25-32. (In Russ.). doi: 10.25881/20728255_2021_16_3_25

2. Nugroho A, Natalia D, Sulistio ME, Djauhari R, Koncoro H, Setijoso E. Implementation of enhanced recovery after surgery (eras) in emergency surgery for perforated diverticulitis: A case report. *West Kazakhstan Medical Journal*. 2020; 2(62): 192-196.

3. Petrova VO, Panteleeva EK, Samokaeva AA, Zyambakhtina MA, Styazhkina SN. Acute appendicitis. Clinical case. *Science and Education Today*. 2018; 1(24): 85-86. (In Russ.).

4. Vorobyev GI, Pansyrev YuM, Zhuchenko AP, Achkasov SI, Manvelidze AG, Moskalyev AI, et al. Acute diverticulitis of the sigmoid colon clinic, diagnostics and treatment. *Bashkortostan Medical Journal*. 2008; 3(3): 12-19. (In Russ.).

5. Sazhin AV, Petukhov VA, Nechay TV, Ivakhov GB, Stradymov EA, Akperov AI. Microbiological and immunological aspects of pathogenesis of acute appendicitis. *Novosti khirurgii*. 2021; 29(2): 221-223. (In Russ.).

6. Kayumov MR, Kiryanov NA, Musaev RR, Styazhkina SN. Appendiceal cancer. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2022; (2): 79-81. (In Russ.). doi: 10.17116/hirurgia202202179

Сведения об авторах

Стяжкина Светлана Николаевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской хирургии, ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: sstazhkina064@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5787-8269>

Климентов Михаил Николаевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской хирургии, ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: klimentov52@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5102-4964>

Мальчиков Аркадий Яковлевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней с курсом анестезиологии и реаниматологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки, ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0003-3462-3129>

Пустовалова Анастасия Дмитриевна – студентка V курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: anastasiaruo76@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1134-0556>

Фазлыева Илиза Ильнуровна – студентка V курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: iliza.18@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5806-7625>

Мухьярова Гузалия Азатовна – студентка V курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: mgma.51@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4178-8725>

Information about the authors

Svetlana N. Styazhkina – Dr. Sc. (Med.), Professor at the Department of Intermediate Level Surgery, Izhevsk State Medical Academy, e-mail: sstazhkina064@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5787-8269>

Mikhail N. Klimentov – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor at the Department of Intermediate Level Surgery, Izhevsk State Medical Academy, e-mail: klimentov52@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5102-4964>

Arkady Ya. Malchikov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Surgical Diseases with the Course of Anesthesiology and Reanimatology, Izhevsk State Medical Academy, <https://orcid.org/0000-0003-3462-3129>

Anastasia D. Pustovalova – 5th year Student at the Faculty of General Medicine, Izhevsk State Medical Academy, e-mail: anastasiaruo76@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1134-0556>

Iliza I. Fazlyeva – 5th year Student at the Faculty of General Medicine, Izhevsk State Medical Academy, e-mail: iliza.18@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5806-7625>

Guzaliya A. Mukhyarova – 5th year Student at the Faculty of General Medicine, Izhevsk State Medical Academy, e-mail: mgma.51@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4178-8725>

ЭКОНОМИКА И МЕНЕДЖМЕНТ В ЗДРАВООХРАНЕНИИ

ECONOMICS AND MANAGEMENT IN PUBLIC HEALTH SERVICE

КОРПОРАТИВНО-ИНДУСТРИАЛЬНАЯ ФОРМА ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Перхов В.И.¹,
Янкевич Д.С.²,
Петрова М.В.²,
Корхмазов В.Т.³,
Песенникова Е.В.⁴

¹ ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России (127254, г. Москва, ул. Добролюбова, 11, Россия)

² ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии» (107031, г. Москва, ул. Петровка, 25, стр. 2, Россия)

³ ГБУЗ «Городская больница № 1 г. Новороссийска» Министерства здравоохранения Краснодарского края (353915, г. Новороссийск, ул. Революции 1905 года, 30, Россия)

⁴ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (119021, г. Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 2, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Перхов Владимир Иванович,
e-mail: perkhov@mednet.ru

РЕЗЮМЕ

В новейшей истории функции и формы здравоохранения остаются недостаточно проанализированными, несмотря на то что вложенные в медицину стимулы определяют не только объём и структуру медицинской помощи, но и основания для её оказания, которые становятся всё шире, а расходы всё больше. Пандемия COVID-19, а также возникший в 2022 г. геополитический, идеологический и экономический кризис мирового масштаба потребуют перемен, как в структуре, так и в экономике системы здравоохранения в соответствии с её основной миссией – обеспечение условий, в которых люди могли бы быть здоровыми.

Целью настоящей статьи является анализ концепта современной системы здравоохранения.

Материалы и методы. Использованы статистические материалы ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России, методы контент-анализа, аналитические материалы российских и зарубежных исследователей, в том числе размещённые в сети Интернет.

Результаты. Изложенные в статье материалы позволяют говорить о появлении на протяжении жизни всего одного поколения людей новой формы организации здравоохранения, где доминируют экономические стимулы, характерные для рынка и товарного производства, вектор развития которой во многом определяют интересы международных финансовых структур, клинических корпораций, а также предприятий, производящих медицинские и фармацевтические товары. Расширение ресурсной базы в этой модели может происходить за счёт приписывания определённым заболеваниям характера эпидемии, а также за счёт превращения социальных явлений в медицинские проблемы. Поэтому всегда существует дефицит ресурсов, и устранить его без изменения парадигмы развития отрасли и квалифицированного управления не представляется возможным.

Выводы. Необходимо обеспечить радикальные перемены в структуре и в экономике здравоохранения в соответствии с основной миссией отрасли – обеспечение условий, в которых люди могли бы оставаться здоровыми. Основа этих перемен – вытеснение рыночного саморегулирования и генезис смешанной общественно-частной (гибридной) экономики здравоохранения.

Ключевые слова: организация здравоохранения, функции системы здравоохранения, расходы на медицинскую помощь, доступность медицинских услуг, пандемия COVID-19, эффективность и безопасность медицинской деятельности

Статья получена: 20.04.2022

Статья принята: 10.11.2022

Статья опубликована: 29.12.2022

Для цитирования: Перхов В.И., Янкевич Д.С., Петрова М.В., Корхмазов В.Т., Песенникова Е.В. Корпоративно-индустриальная форма организации здравоохранения. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(6): 272-280. doi: 10.29413/ABS.2022-7.6.28

CORPORATE AND INDUSTRIAL FORM OF THE ORGANIZATION OF HEALTH CARE

ABSTRACT

Perkhov V.I.¹,
Yankevich D.S.²,
Petrova M.V.²,
Korkhmazov V.T.³,
Pesennikova E.V.⁴

¹ Russian Research Institute of Health
(Dobrolyubova str. 11, Moscow 127254,
Russian Federation)

² Federal Research and Clinical Center
of Intensive Care Medicine and
Rehabilitology (Petrovka str. 25, building 2,
Moscow 107031, Russian Federation)

³ Municipal Hospital No. 1 of Novorossiysk
of the Ministry of Health of Krasnodar Krai
(Revolyutsii 1905 goda str. 30, Novorossiysk
353915, Russian Federation)

⁴ I.M. Sechenov First Moscow State Medical
University (Bolshaya Pirogovskaya str. 2,
building 2, Moscow 119021,
Russian Federation)

Corresponding author:
Vladimir I. Perkhov,
e-mail: perkhov@mednet.ru

In recent history, the functions and forms of health care remain insufficiently analyzed, despite the fact that the incentives invested in medicine determine not only the volume and structure of medical care, but also the reasons for its provision, which are becoming wider, and costs are increasing. The COVID-19 pandemic, as well as the global geopolitical, ideological and economic crisis that emerged in 2022, will require changes in both the structure and economics of the health care system in accordance with its main mission – providing conditions in which people can be healthy.

The aim of this article is to analyze the concept of a modern health care system.

Materials and methods. Statistical materials of the Russian Research Institute of Health, methods of content analysis, analytical materials of Russian and foreign researchers, including those posted on the Internet, were used.

Results. The materials presented in the article allow us to talk about the emergence of a new form of healthcare organization during the life of just one generation of people, where economic incentives are dominant, characteristic of the market and commodity production, the vector of development of which is largely determined by the interests of international financial institutions, clinical corporations, as well as enterprises, manufacturing medical and pharmaceutical products. The expansion of the resource base in this model can occur by attributing epidemic character to certain diseases, as well as by turning social phenomena into medical problems. Therefore, there is always a shortage of resources, and it is not possible to eliminate it without changing the paradigm of the development of the industry and qualified management.

Findings. Radical changes in the structure and economics of health care need to be made in line with the industry's core mission of providing conditions in which people can stay healthy. The basis of these changes is the displacement of market self-regulation and the genesis of a mixed public-private (hybrid) health-care economy.

Key words: organization of health care, function of a health care system, expenses on medical care, availability of medical services, COVID-19 pandemic, efficiency and safety of medical activity

Received: 20.04.2022
Accepted: 10.11.2022
Published: 29.12.2022

For citation: Perkhov V.I., Yankevich D.S., Petrova M.V., Korkhmazov V.T., Pesennikova E.V. Corporate and industrial form of the organization of health care. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(6): 272-280. doi: 10.29413/ABS.2022-7.6.28

ВВЕДЕНИЕ

В последнее время общественные дебаты и регулирующая политика, связанная с реформами сектора здравоохранения, вращаются преимущественно вокруг объёмов и механизмов финансирования – бюджетного, страхового или смешанного. Функции и стимулы системы здравоохранения в новейшей истории остаются недостаточно проанализированными. Пандемия COVID-19, а также начавшийся в феврале 2022 г. геополитический и экономический кризис мирового масштаба требуют перемен, как в структуре, так и в экономике системы здравоохранения в соответствии с её основной миссией – обеспечение условий, в которых люди могли бы быть здоровыми.

Целью настоящей статьи является анализ концепта современной системы здравоохранения, которая на протяжении жизни всего одного поколения людей радикально изменилась. Мы ожидаем, что изложенные в публикации материалы предоставят полезные данные лицам, определяющим политику в области здравоохранения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Использованы статистические материалы ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России, извлечённые из форм федерального статистического наблюдения № 14 «Сведения о деятельности подразделений медицинской организации, оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях» за 2015–2020 гг., методы контент-анализа, аналитические материалы российских и зарубежных исследователей, в том числе размещённые в сети Интернет.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Эксперты Европейского медицинского агентства, одного из наднациональных органов Евросоюза (EMEA), выделяют ряд современных проблем в области общественного здравоохранения [1]: старение населения и рост числа хронических болезней; рост стоимости медицинских технологий; ориентация пациентов на лечение, а не на профилактику заболеваний; плохо приспособленная для лечения хронических болезней система организации и финансирования медицинской помощи; избыточное и неправильное лечение.

В частности, в течение последних лет многие исследования показывали, что система здравоохранения США предоставляет большой объём малоценной или ненужной медицинской помощи, определяемой как медицинские услуги, потенциальный вред или высокая стоимость которых, как правило, существенно превышают пользу [2, 3]. Малоценная медицинская помощь не только расточительна, но и часто приводит к каскаду избыточных медицинских тестов, гипердиагностике, избыточному лечению, повышению заболеваемости, общепольничной и послеоперационной летальности [4].

Например, в России общепольничная летальность растёт в течение последних пяти лет, а за период с 2015 по 2020 г. выросла с 1,71 до 3,14 %, т. е. почти в два раза (рис. 1).

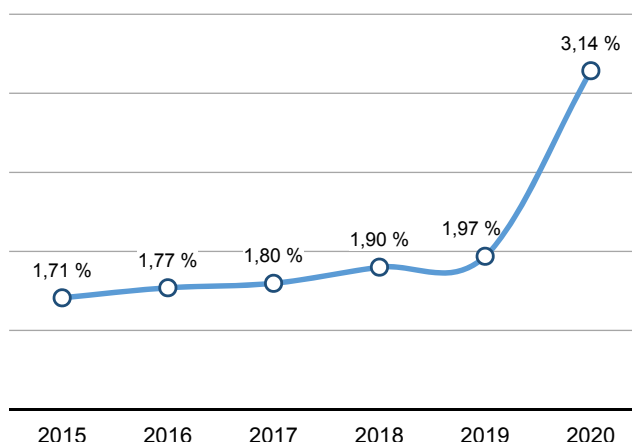


РИС. 1.

Динамика уровня общепольничной летальности в Российской Федерации, 2015–2020 гг., %

FIG. 1.

Dynamics of level of all-hospital lethality in the Russian Federation, 2015–2020, %

Всего в 2020 г. в больницах России умерло 780,9 тыс. пациентов, что на 262,5 тыс. человек больше, чем в 2015 г. Средний за период с 2015 по 2020 г. коэффициент роста уровня общепольничной летальности составил 1,16. Безусловно, пандемия нового коронавируса сопровождалась массовой госпитализацией инфицированных людей, что повлияло и на нозологическую структуру медицинской помощи, и на уровень общепольничной летальности. Однако рост общепольничной летальности в 2020 г. связан не только с COVID-19 и отмечен по всем профилям коечного фонда, за исключением профилей: ожоговые, психиатрические (психоневрологические), наркологические, офтальмологические, гематологические, фтизиатрические, геронтологические, педиатрические, онкологические, для беременных и рожениц, дерматовенерологические. Всего в 2020 г. выписано из круглосуточных стационаров 23 582,3 тыс. человек, умерло 781,7 тыс., из них 115,5 тыс. пациентов с диагнозом COVID-19. Для сравнения – в допандемический 2019 г. выписано из круглосуточных стационаров 28 667,2 тыс. человек, умерло 582,9 тыс. пациентов. То есть, даже если исключить из статистики 2020 г. все случаи смерти от COVID-19, уровень общепольничной летальности в 2020 г. составит 2,75 %, что на 0,78 процентных пункта выше, чем в предыдущем году. Таким образом, подтверждается тенденция роста общепольничной летальности в течение последних лет.

Растёт послеоперационная летальность. В среднем в Российской Федерации уровень послеоперационной летальности за период с 2015 по 2020 г. вырос с 0,88 до 1,36 %, или в 1,52 раза (рис. 2).

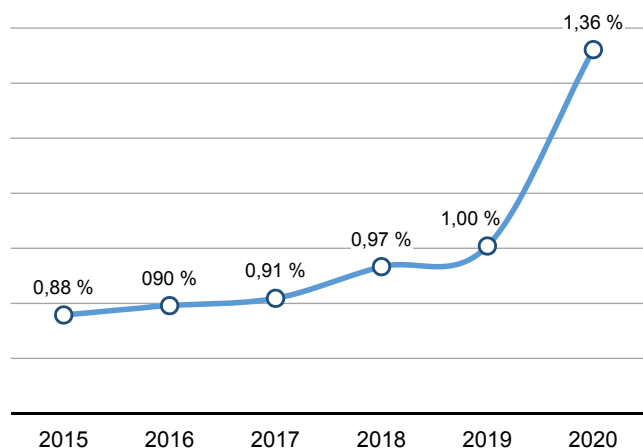


РИС. 2.

Динамика уровня послеоперационной летальности в Российской Федерации, 2015–2020 гг., %

FIG. 2.

Dynamics of level of postoperative lethality in the Russian Federation, 2015–2020, %

В наибольшей степени увеличилась летальность при операциях на органах дыхания – в 2,32 раза, на сосудах – в 1,6 раза, на сердце – в 1,4 раза. Средний за период с 2015 по 2020 г. коэффициент роста уровня послеоперационной летальности составил 1,10.

В США от 10 до 20 % объёмов медицинских услуг считаются малоценными или вовсе бесполезными, а их оценочная стоимость составляет более 300 млрд долларов в год [5]. Ещё от 300 до 490 млрд долларов тратится на лечение болезней, которые можно было бы предотвратить или существенно отсрочить изменением образа жизни [6]. Среди причин, определяющих высокие расходы на медицину в США, аналитики выделяют также завышенные цены на лекарства и медицинские услуги, высокие административные расходы на медицинское страхование, частую замену доступных медицинских технологий на более дорогостоящие при минимальном приросте пользы, большое количество людей с ожирением и другие [7].

Высокими темпами растёт стоимость медицинской помощи. Например, в России, с 2011 по 2019 г. суммарный рост фактических затрат на единицу объёма медицинской помощи, оказываемой по Программе государственных гарантий, оказался существенно выше, чем суммарная инфляция за этот же период, отражающая стоимость денег, и составившая за рассматриваемый период для деятельности в области здравоохранения и социальных услуг 78,0 %. За этот же период в расчёте на единицу объёма медицинской помощи, в России средние фактические расходы на 1 случай оказания медицинской помощи в условиях круглосуточного стационара с поправкой на инфляцию увеличились с 16,9 тыс. рублей в 2011 г. до 40,4 тыс. рублей в 2019 г., или на 340 %. При этом за счёт средств консолидированного бюджета субъектов Российской Федерации расходы увеличились почти на 300 % (с 47,5 до 92,3 тыс. рублей), за счёт

средств обязательного медицинского страхования – на 380 % (с 13,3 до 36,9 тыс. рублей) [8].

Несмотря на то, что Конституция Российской Федерации не предусматривает бесплатное оказание медицинской помощи в негосударственных медицинских организациях, число таких организаций растёт. Число амбулаторно-поликлинических медицинских организаций негосударственной формы собственности, участвующих в реализации программ обязательного медицинского страхования, увеличилось с 485 организаций в 2012 г. до 2160 организаций в 2019 г., или в 4,5 раза [9]. Объём средств, направляемый в частные медицинские организации, в период с 2012 по 2019 г. вырос почти в пять раз. В 2019 г. эти средства составили 3,8 % в общем объёме средств ОМС (83 от 2190 млрд. руб.) [10].

Растут расходы населения на медицинскую помощь и лекарственные средства. В период с 2012 по 2018 г. (2012 г. – 100 %) эти расходы возросли в 1,2 раза на фоне снижения государственных расходов за этот же период [11]. Ведущими экспертами также показано, что в Российской Федерации достижения к 2030 г. ожидаемой продолжительности жизни в 78 лет необходимо, чтобы государственные расходы на здравоохранение росли на 8 % ежегодно в постоянных ценах [12].

Однако не во всех случаях рост расходов на медицину и здравоохранение гарантирует улучшение здоровья и увеличение продолжительности жизни граждан, а также устойчивость отрасли к перегрузкам во время пандемий и других чрезвычайных ситуаций, приводящих к необходимости резкого увеличения объёма медицинской помощи. Например, по продолжительности жизни США и Куба находятся примерно на одном уровне при 20-кратных различиях в уровне расходов на душу населения [13]. В период пандемии COVID-19 многие европейские страны, а также США, с высокими расходами на здравоохранение и мощной медицинской инфраструктурой, продемонстрировали не самые лучшие результаты в борьбе с опасной инфекцией [14, 15].

Важным показателем является летальность от ятрогенных, т. е. связанных с неправильным медицинским вмешательством, причин. По оценкам экспертов США, ятрогенные осложнения приводят к более 250 тыс. случаев летальных исходов в год. Во многом эти случаи обусловлены побочными эффектами лекарств (ПЭЛ), из которых около 70 % являются предотвратимыми [16, 17, 18]. В больницах США примерно в 70 % случаев используются лекарства, эффективность и безопасность которых не были доказаны [19]. В Евросоюзе ежегодно от ПЭЛ умирают почти 200 тыс. человек [20].

Бывший директор Скандинавского центра «Кокрановского сотрудничества» (Nordic Cochrane Center) Питер Гётше утверждает, что «фармацевтическая промышленность убивает гораздо больше людей, чем мафия. Сотни тысяч ежегодно погибают от рецептурных лекарств. Многие при этом считают, что это неизбежно, потому что лекарства используются для лечения болезней, которые они сами и вызвали» [21].

В 2004–2005 гг. Комитет здравоохранения британской Палаты общин, детально анализируя деятельность фар-

мацевтической промышленности, обнаружил, что её влияние на систему здравоохранения огромно, а сама отрасль вышла из-под контроля [22]. Выяснилось, что фармацевтическая промышленность влияет на врачей, благотворительные организации, группы пациентов, журнал Комитета ясно дал понять, что снижение влияния фармацевтической промышленности принесло бы пользу всем, в том числе самой отрасли, которая могла бы сосредоточиться на разработке новых лекарств, а не на подкупе врачей и общественных организаций пациентов [23, 24].

Стоит отметить, что не только в России, но и во многих других странах оценка технологий оказания медицинской и фармацевтической помощи на предмет их полезности, законодательством не предусмотрена. С. G. Miller и соавт. (2011), S. Every-Palmer и соавт. (2014) в качестве основных причин отсутствия действенной оценки фармацевтических препаратов указывают на конфликт интересов при осуществлении медицинской деятельности с участием фарминдустрии, в которой концентрируются огромные денежные ресурсы. Так, например, по итогам 2019 г., общий объём продаж на фармацевтическом рынке составил более 2 трлн долларов США – это порядка 1,4 % от мирового ВВП [25, 26].

Преобразования в секторе здравоохранения в течение последних десятилетий в значительной степени определял мировой финансовый капитал, который, казалось бы, никакого отношения к медицине не имеет.

Например, влияние Международного валютного фонда (МВФ), Группы Всемирного банка (ВБ), интенсивно растёт с середины второй половины XX века, выражается в глобализации и наращивании объёмов фармацевтического производства за счёт государственных кредитов. Эти цели потребовали тотального контролирования главных фигур в системе здравоохранения, прежде всего стимулирующих спрос, т. е. медицинских работников, что привело к «медикализации» здравоохранения, которую некоторые авторы называют также «биомедикализацией» [27].

В США и в странах Латинской Америки в конце 1980-х – начале 1990-х годов потоки финансового капитала МВФ и ВБ в сектор здравоохранения в виде кредитов увеличивались в геометрической прогрессии [28, 29]. Эти тенденции привели к росту подчинения социальной сферы, в том числе сектора здравоохранения, требованиям МВФ и ВБ. Обычно к этим требованиям относились: сокращение государственных социальных расходов; сдерживание роста заработной платы; приватизация государственных предприятий; дерегулирование экономики со стороны государства; устранение защиты внутреннего рынка и снятие ограничений на операции иностранных инвесторов [30].

Не осталась без внимания международных финансовых структур и Россия. В 1997–2000 гг. для отработки механизмов реализации Концепции развития здравоохранения и медицинской науки (одобрена Постановлением правительства Российской Федерации от 5 ноября 1997 г. № 1387), Минздрав России опирался, главным образом, на западных специалистов (проекты Tacis, USAID), а также на кредитование Всемирного банка [31].

В 2012–2013 гг. в России Всемирный банк в сотрудничестве с Федеральным фондом ОМС проводил семинары и исследования в ряде регионов (Кировская, Липецкая, Томская области) с целью внедрения клинико-статистических групп (КСГ; *diagnostic related groups, DRGs*), как нового способа оплаты медицинской помощи. В настоящее время это основной способ финансирования стационаров субъектов Российской Федерации (кроме Москвы) из средств ОМС, который при этом активно критикуется экспертами ввиду множества недостатков [32]. В частности, система КСГ, задуманная лишь как инструмент классификации больниц по уровню затрат, по факту экономически стимулирует фальсификацию диагнозов и искажение первичной статистики, а также выполнение ненужных хирургических вмешательств с целью увеличения доходов. В зарубежной литературе эта система описывается как опасная «новая внутрибольничная болезнь», или «ползучая КСГ» («*DRG creep*») [33–36].

Всемирный банк и в настоящее время продолжает активно действовать в российской системе здравоохранения, в частности, в сотрудничестве с Департаментом здравоохранения Москвы [37].

Не остаётся в стороне от вопросов финансирования здравоохранения и развития обязательного медицинского страхования и Центральный банк Российской Федерации (Банк России) [38], имеющий уникальный конституционно-правовой статус, не позволяющий отнести его ни к государственным, ни к частным юридическим лицам, ни к органам государственной власти.

Таким образом, медицинская практика в течение последних лет отражала стимулы системы здравоохранения, ориентированной на рынок, где бизнес-модели поведения, характерные для промышленности и товарно-денежных отношений, доминировали над медицинской этикой. Чисто деловые отношения стали заменять взаимное доверие, которое традиционно характеризовало отношения между врачом и пациентом. Даже суды, которые раньше держали медицинскую практику вне досягаемости уголовного законодательства, теперь рассматривают врача как ещё одного человека, занимающегося бизнесом.

Всё это означает, что процессы производства товаров медицинского назначения и медицинских услуг всё больше стали обуславливаться автономными, не подверженными государственному регулированию финансовыми процессами, теряющими связь с реальной потребностью людей в здоровье и медицинской помощи.

ОБСУЖДЕНИЕ

Здравоохранение – сложная для определения сфера деятельности. Так, по формулировке Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), система здравоохранения включает в себя все организации, людей и действия, главной целью которых является укрепление, восстановление или поддержание здоровья [39]. Функции любой системы здравоохранения традиционно включают профилактику заболеваний и предоставление медицинской помощи населению, обеспечение санитар-

но-эпидемиологического благополучия, охрану психического здоровья, регулирование ресурсов здравоохранения, статистику здоровья населения и результатов деятельности медицинских организаций.

Однако в современном мире экономическое пространство под названием «здравоохранение» становится всё шире. В нём можно найти кого угодно – от департаментов и управлений здравоохранения, специализированных институтов, надзорных и контрольных органов власти, до национальных и международных кредитных организаций, а также т. н. «гибридных менеджеров» – специалистов без медицинского образования, стремящихся закрепить за собой управленческие функции и увлекающих отрасль в рыночную среду. Яркий пример – родом из автомобильной промышленности «бережливое производство» в поликлиниках, инициированное государственной корпорацией «Росатом», однако не нашедшее поддержку практикующих врачей [40]. На этой почве возникает организационный конфликт между нанятыми профессионалами и их работодателем.

В общем виде этот конфликт был описан Н.Р. Gunz и соавт. в 2002 г. [41]. В рамках этого конфликта профессионалы, такие как адвокаты, учителя и врачи, стали испытывать разногласия между своими профессиональными ценностями и целями деятельности организации, в которой они работают. В новой системе управления эти разногласия создают напряженные отношения между рыночным, «промышленным» концептом медицины и «старой» медицинской практикой, нацеленной на здоровье. Стали появляться новые взгляды и цели, которые оспаривают значение традиционных подходов к профилактике и лечению, на которых должна быть основана профессиональная медицинская деятельность.

Специфические рынки медицинской и лекарственной помощи не удовлетворяют многим требованиям, предъявляемым к рыночной среде в сфере производства товаров и услуг. Наиболее наглядный пример – система здравоохранения в Советском Союзе, в которой здоровье было государственным ресурсом и распределялось между всеми гражданами (за исключением партийной номенклатуры) пропорционально. Платные медицинские услуги, какая-либо конкуренция между медицинскими учреждениями были запрещены. Однако гуманитарный смысл, традиционно заложенный в процесс оказания медицинской помощи, постепенно был заменён на идею превращения пациентов в клиентов (потребителей).

Понятие «потребитель» подразумевает наличие акта купли-продажи, в то время как понятие «пациент» реализуется через концепцию социальных прав. Однако, несмотря на это, подобные тенденции находят даже юридическую поддержку. В частности, пунктом 9 Постановления Пленума Верховного суда Российской Федерации от 28 июня 2012 г. № 17 «О рассмотрении судами гражданских дел по спорам о защите прав потребителей» разъясняется, что к отношениям по предоставлению гражданам медицинских услуг, оказываемых медицинскими организациями в рамках ОМС и в рамках ДМС, применяется законодательство о защите прав потребителей. Все эти тенденции исказили гуманитарный

смысл, традиционно заложенный в работу врача, ухудшили качество медицинской помощи.

Изложенное позволяет говорить о появлении корпоративно-индустриальной формы организации здравоохранения, которая постепенно стала замещать традиционные бюджетно-налоговую (системы Бевериджа и Семашко) и социально-страховую (система Бисмарка) формы.

Используя слово «корпоративная», мы имеем в виду формы организации бизнеса определёнными группами участников отношений в системе здравоохранения, включая профессиональные сообщества, организованные по принципу врачебных специализаций. Используя слово «индустриальная», мы имеем в виду совокупность предприятий, занятых производством товаров и услуг для медицины и здравоохранения.

Основной стимул и ключевая характеристика этой модели – предоставление медицинских услуг с целью получения прибыли. При этом пациент фрагментируется на части и воспринимается просто как механическая структура, нуждающаяся в ремонте. Расширение ресурсной базы в этой модели происходит за счёт приписывания определённым заболеваниям характера эпидемии или пандемии, а также за счёт превращения социальных явлений в медицинские проблемы. Причём все эти явления происходят в общественно-частной (гибридной) системе здравоохранения [9]. Поэтому всегда имеется дефицит ресурсов, и устранить его без реального реформирования отрасли не представляется возможным.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Когда в медицинской системе врачу платят за оказание медицинских услуг больному, преобразованному в потребителя, неизбежно возникают условия для товарно-денежных отношений и неявного администрирования процессов медицинского обслуживания финансовыми, клиническими и промышленными корпорациями. В этих условиях ключевым становится вопрос: станет ли медицина по сути бизнесом или останется человеколюбивой профессией? Будут ли врачи действовать как бизнесмены, или мы решим остаться профессионалами со всеми вытекающими отсюда возможностями, в том числе по саморегулированию?

Врачи не продавцы и не просто экономические агенты на свободном рынке. Основная часть профессионального обучения врача субсидируется государством, и почти вся инфраструктура, информация и технологии, необходимые для работы врача, производятся за счёт государства. Это, на наш взгляд, означает, что врачи должны избегать связей с рыночными силами, превращающими их в коммерсантов. Триггерами для радикальных преобразований в системе здравоохранения являются также пандемия COVID-19, которой пока ещё не видно конца, а также возникший в феврале 2022 г. мировой финансовый, идеологический и геополитический кризис. Такие обстоятельства и тем более их сочетание возникают крайне редко.

Поэтому важно остановить развитие корпоративно-индустриальной модели здравоохранения, характер-

ной для капиталистических отношений. Для этого необходимо обеспечить реальное реформирование системы здравоохранения, которого в течение последних трёх десятилетий фактически не было. Задачи реформы должны включать перемены в структуре и стимулах системы здравоохранения в соответствии с основной миссией отрасли – создание условий, в которых люди могли бы оставаться здоровыми, а в случае необходимости могли бы получить полезную и безопасную для здоровья медицинскую помощь. Основа этих перемен – вытеснение рыночного саморегулирования и генезис смешанной общественно-частной (гибридной) системы здравоохранения с профилактической политикой.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. The Economist Intelligence Unit. *The future of healthcare in Europe*. Geneva; 2011.
2. Schwartz AL, Landon BE, Elshaug AG, Chernew ME, McWilliams JM. Measuring low-value care in Medicare. *JAMA Intern Med*. 2014; 174(7): 1067-1076. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.1541
3. Reid RO, Rabideau B, Sood N. Low-value health care services in a commercially insured population. *JAMA Intern Med*. 2016; 176(10): 1567-1571. doi: 10.1001/jamainternmed.2016.5031
4. Ganguli I, Lupo C, Mainor AJ, Wang Q, Orav EJ, Rosenthal MB, et al. Assessment of prevalence and cost of care cascades after routine testing during the Medicare annual wellness visit. *JAMA Netw Open*. 2020; 3(12): e2029891. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.29891
5. Carter EA, Morin PE, Lind KD. Costs and trends in utilization of low-value services among older adults with commercial insurance or Medicare Advantage. *Med Care*. 2017; 55(11): 931-939. doi: 10.1097/mlr.0000000000000809
6. PricewaterhouseCoopers' Health Research Institute. *The price of excess: Identifying waste in healthcare spending*. April 2008. Health Economics Institute, Washington, DC; 1997.
7. Robert Wood Johnson Foundation. *What are the biggest drivers of cost in U.S. health care?* Health Policy Snapshot Series. July 1, 2011.
8. Федеральная служба государственной статистики. *Национальные счета*. URL: <https://rosstat.gov.ru/statistics/accounts> [дата доступа: 02.05.2022].
9. 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
10. Петрачков И.В., Улумбекова Г.Э. Динамика объёмов потенциальных источников финансирования частных медицинских организаций с 2012 по 2019 г. *ОРГЗДРАВ: Новости. Мнения. Обучение*. Вестник ВШОУЗ. 2021; 7(1-23): 80-91. doi: 10.33029/2411-8621-2021-7-1-80-91
11. Улумбекова Г.Э., Гинойн А.Б., Калашникова А.В., Альвианская Н.В. Финансирование здравоохранения в России (2021–2024 гг.). Факты и предложения. *ОРГЗДРАВ: Новости. Мнения. Обучение*. Вестник ВШОУЗ. 2019; 5(4-18): 4-19. doi: 10.24411/2411-8621-2019-14001
12. Улумбекова Г.Э., Гинойн А.Б. Финансирование здравоохранения для достижения ожидаемой продолжительности жизни в России 78 лет к 2030 году. *Народонаселение*. 2022; 25(1): 129-140. doi: 10.19181/population.2022.25.1.11
13. Keck CW, Reed GA. The curious case of Cuba. *Am J Public Health*. 2012; 102(8): e13-e22. doi: 10.2105/ajph.2012.300822
14. Eissa N. Pandemic preparedness and public health expenditure. *Economies*. 2020; 8(3): 60. doi: 10.3390/economies8030060
15. Перхов В.И., Песенникова Е.В. Особенности реакции систем здравоохранения отдельных стран на предсказанную пандемию COVID-19. *Медицина и организация здравоохранения*. 2020; 5(3): 4-8.
16. Null G, Dean C, Feldman M, Rasio D. Death by medicine. *J Orthomol Med*. 2005. 20(1): 21-34.
17. Makary MA, Daniel M. Medical error – the third leading cause of death in the US. *BMJ*. 2016; 353: i2139. doi: 10.1136/bmj.i2139
18. Formica D, Sultana J, Cutroneo PM, Lucchesi S, Angelica R, Crisafulli S, et al. The economic burden of preventable adverse drug reactions: A systematic review of observational studies. *Expert Opin Drug Saf*. 2018; 17(7): 681-695. doi: 10.1080/14740338.2018.1491547
19. Hubbard TE, Paradis R. Real world evidence: A new era for health care innovation. *Network for Excellence in Health and Innovation*. 2015.
20. Van-Lierop T, Bunyan C. Strengthening pharmacovigilance to reduce adverse effects of medicines. *Мето/08/782*. 2008: 2-5.
21. Гётше П. *Смертельно опасные лекарства и организованная преступность. Как большая фарма коррумпировала здравоохранение*. М.: Эксмо; 2016.
22. Collier J. Big pharma and the UK government. *Lancet*. 2006; 367(9505): 97-98. doi: 10.1016/S0140-6736(06)67943-9
23. Ferner RE. The influence of big pharma. *BMJ*. 2005; 330(7496): 857-858. doi: 10.1136/bmj.330.7496.855
24. Smith R. Curbing the influence of the drug industry: A British view. *PLoS Medicine*. 2005; 2(9): e241. doi: 10.1371/journal.pmed.0020241
25. Miller CG, Miller DW. The real world failure of evidence-based medicine. *Int J Pers Cent Med*. 2011; 1(2): 295-300. doi: 10.5750/ijpc.v1i2.70
26. Every-Palmer S, Howick J. How evidence-based medicine is failing due to biased trials and selective publication. *J Eval Clin Pract*. 2014; 20(6): 908-914. doi: 10.1111/jep.12147
27. Iriart C. Capital financiero versus complejo medico-industrial: Los desafíos de las agencias Regulatorias [Financial capital versus medical-industrial complex: challenges for the regulatory agencies]. *Cien Saude Colet*. 2008; 13(5): 1619-1626. [In Spanish]. doi: 10.1590/s1413-81232008000500025
28. Stocker K, Waitzkin H, Iriart C. The exportation of managed care to Latin America. *New Engl J Med*. 1999; 340(14): 1131-1136. doi: 10.1056/nejm199904083401425
29. Iriart C. The transnationalization of the health care system in Argentina. In: Mackintosh M, Koivusalo M. (eds) *Commercialization of Health Care. Social Policy in a Development Context*. London: Palgrave Macmillan; 2005: 51-65. doi: 10.1057/9780230523616_4

30. Bello W, Cunningham S. The World Bank & The IMF. *Z Magazine*. 1994; 7(7): 8.

31. Шишкин С.В. Реформа финансирования российского здравоохранения. М., 2000.

32. Гайдаров Г.М., Алексеева Н.Ю., Макаров С.В., Абашин Н.Н. Организация обязательного медицинского страхования в современных условиях: Учебное пособие для студентов. Иркутск: ИГМУ, 2016.

33. Simborg DW. DRG creep: A new hospital-acquired disease. *New Eng J Med*. 1981; 304(26): 1602-1604. doi: 10.1056/NEJM198106253042611

34. Lee K, Wi SB, Choi BY. The analysis of medical care behaviors influencing New Diagnosis-Related Groups (DRG) based payment-focused on hospitalized patients with medical illness. *Korea Journal of Hospital Management*. 2020; 25(2): 45-56.

35. Orient JM. An ode to DRG creep. *Ann Intern Med*. 1985; 102(4): 565-565. doi: 10.7326/0003-4819-102-4-565_2

36. Seiber EE. Physician code creep: Evidence in Medicaid and State Employee Health Insurance billing. *Health Care Financ Rev*. 2007; 28(4): 83.

37. НИИОЗММ Департамента здравоохранения Москвы. Онлайн-семинар с представителями Всемирного банка «Минимизация и управление последующими волнами COVID-19 в процессе возобновления экономической деятельности: последние данные и уроки из европейских стран». URL: <https://mosgorzdrav.ru/ru-RU/event/default/card/2754.html> [дата доступа: 01.05.2022].

38. Банк России. Доклад для общественных консультаций. Предложения по развитию медицинского страхования в Российской Федерации. 2017. URL: https://cbr.ru/Content/Document/File/50686/Consultation_Paper_171003_03.pdf [дата доступа: 18.04.2022].

39. Smith PC. Некоторые размышления о приоритетных направлениях работы по укреплению систем здравоохранения в Европейском регионе ВОЗ. Всемирная организация здравоохранения. Европейское региональное бюро. 2015. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/341677> [дата доступа: 18.04.2022]

40. Курмангулов А.А., Решетникова Ю.С., Фролова О.И., Брынза Н.С. и др. Особенности внедрения метода 5S бережливого производства в систему здравоохранения Российской Федерации. Кубанский научный медицинский вестник. 2019; 26(2): 140-149. doi: 10.25207/1608-6228-2019-26-2-140-149

41. Gunz HP, Lichtenstein BMB, Long RG. Self-organization in career systems: A view from complexity science. *Management*. 2002; 5(1): 63-88. doi: 10.3917/mana.051.0063

REFERENCES

1. The Economist Intelligence Unit. *The future of healthcare in Europe*. Geneva; 2011.

2. Schwartz AL, Landon BE, Elshaug AG, Chernew ME, McWilliams JM. Measuring low-value care in Medicare. *JAMA Intern Med*. 2014; 174(7): 1067-1076. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.1541

3. Reid RO, Rabideau B, Sood N. Low-value health care services in a commercially insured population. *JAMA Intern Med*. 2016; 176(10): 1567-1571. doi: 10.1001/jamainternmed.2016.5031

4. Ganguli I, Lupo C, Mainor AJ, Wang Q, Orav EJ, Rosenthal MB, et al. Assessment of prevalence and cost of care cascades after routine

testing during the Medicare annual wellness visit. *JAMA Netw Open*. 2020; 3(12): e2029891. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.29891

5. Carter EA, Morin PE, Lind KD. Costs and trends in utilization of low-value services among older adults with commercial insurance or Medicare Advantage. *Med Care*. 2017; 55(11): 931-939. doi: 10.1097/mlr.0000000000000809

6. PricewaterhouseCoopers' Health Research Institute. *The price of excess: Identifying waste in healthcare spending*. April 2008. Health Economics Institute, Washington, DC; 1997.

7. Robert Wood Johnson Foundation. *What are the biggest drivers of cost in U.S. health care?* Health Policy Snapshot Series. July 1, 2011.

8. Federal State Statistics Service. *National accounts*. URL: <https://rosstat.gov.ru/statistics/accounts> 1 [date of access: 02.05.2022]. (In Russ.).

9. Perhov VI, Kolesnikov SI, Pesennikova EV. Formation of public-private model in Russia health care organization. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(3): 216-226. (In Russ.). doi: 10.29413/ABS.2021-6.3.22

10. Petrachkov IV, Ulumbekova GE. Dynamics of the volume of potential sources of financing for private medical organizations from 2012 to 2019. *ORGZDRAV: Novosti. Mneniya. Obuchenie. Vestnik VShOUZ*. 2021; 7(1-23): 80-91. (In Russ.). doi: 10.33029/2411-8621-2021-7-1-80-91

11. Ulumbekova GE, Ginoyan AB, Kalashnikova AV, Al'vianskaya NV. Financing healthcare in Russia (2021–2024). Facts and suggestions. *ORGZDRAV: Novosti. Mneniya. Obuchenie. Vestnik VShOUZ*. 2019; 5(4-18): 4-19. (In Russ.). doi: 10.24411/2411-8621-2019-14001

12. Ulumbekova GE, Ginoyan AB. Financing health care to achieve a life expectancy in Russia of 78 years by 2030. *Population*. 2022; 25(1): 129-140. (In Russ.). doi: 10.19181/population.2022.25.1.11

13. Keck CW, Reed GA. The curious case of Cuba. *Am J Public Health*. 2012; 102(8): e13-e22. doi: 10.2105/ajph.2012.300822

14. Eissa N. Pandemic preparedness and public health expenditure. *Economies*. 2020; 8(3): 60. doi: 10.3390/economies8030060

15. Perhov VI, Pesennikova EV. Features of the response of health systems of individual countries to the predicted COVID-19 pandemic. *Medicine and Organization of Health Care*. 2020; 5(3): 4-8. (In Russ.).

16. Null G, Dean C, Feldman M, Rasio D. Death by medicine. *J Orthomol Med*. 2005. 20(1): 21-34.

17. Makary MA, Daniel M. Medical error – the third leading cause of death in the US. *BMJ*. 2016; 353: i2139. doi: 10.1136/bmj.i2139

18. Formica D, Sultana J, Cutroneo PM, Lucchesi S, Angelica R, Crisafulli S, et al. The economic burden of preventable adverse drug reactions: A systematic review of observational studies. *Expert Opin Drug Saf*. 2018; 17(7): 681-695. doi: 10.1080/14740338.2018.1491547

19. Hubbard TE, Paradis R. Real world evidence: A new era for health care innovation. *Network for Excellence in Health and Innovation*. 2015.

20. Van-Lierop T, Bunyan C. Strengthening pharmacovigilance to reduce adverse effects of medicines. *Memo/08/782*. 2008: 2-5.

21. Gyotshe P. *Deadly drugs and organized crime. How big pharma corrupted healthcare*. Moscow: Eksmom 2016. (In Russ.).

22. Collier J. Big pharma and the UK government. *Lancet*. 2006; 367(9505): 97-98. doi: 10.1016/S0140-6736(06)67943-9

23. Ferner RE. The influence of big pharma. *BMJ*. 2005; 330(7496): 857-858. doi: 10.1136/bmj.330.7496.855

24. Smith R. Curbing the influence of the drug industry: A British view. *PLoS Medicine*. 2005; 2(9): e241. doi: 10.1371/journal.pmed.0020241
25. Miller CG, Miller DW. The real world failure of evidence-based medicine. *Int J Pers Cent Med*. 2011; 1(2): 295-300. doi: 10.5750/ijpcm.v1i2.70
26. Every-Palmer S, Howick J. How evidence-based medicine is failing due to biased trials and selective publication. *J Eval Clin Pract*. 2014; 20(6): 908-914. doi: 10.1111/jep.12147
27. Iriart C. Capital financiero versus complejo medico-industrial: Los desafíos de las agencias Regulatorias [Financial capital versus medical-industrial complex: challenges for the regulatory agencies]. *Cien Saude Colet*. 2008; 13(5): 1619-1626. [In Spanish]. doi: 10.1590/s1413-81232008000500025
28. Stocker K, Waitzkin H, Iriart C. The exportation of managed care to Latin America. *New Engl J Med*. 1999; 340(14): 1131-1136. doi: 10.1056/nejm199904083401425
29. Iriart C. The transnationalization of the health care system in Argentina. In: Mackintosh M, Koivusalo M. (eds) *Commercialization of Health Care. Social Policy in a Development Context*. London: Palgrave Macmillan; 2005: 51-65. doi: 10.1057/9780230523616_4
30. Bello W, Cunningham S. The World Bank & The IMF. *Z Magazine*. 1994; 7(7): 8.
31. Shishkin SV. *Russian healthcare financing reform*. Moscow, 2000. (In Russ.).
32. Gajdarov GM, Alekseeva NYu, Makarov SV, Abashin NN. *Organization of compulsory health insurance in modern conditions: Study guide for students*. Irkutsk: IGMU, 2016. (In Russ.).
33. Simborg DW. DRG creep: A new hospital-acquired disease. *New Eng J Med*. 1981; 304(26): 1602-1604. doi: 10.1056/NEJM198106253042611
34. Lee K, Wi SB, Choi BY. The analysis of medical care behaviors influencing New Diagnosis-Related Groups (DRG) based payment-focused on hospitalized patients with medical illness. *Korea Journal of Hospital Management*. 2020; 25(2): 45-56.
35. Orient JM. An ode to DRG creep. *Ann Intern Med*. 1985; 102(4): 565-565. doi: 10.7326/0003-4819-102-4-565_2
36. Seiber EE. Physician code creep: Evidence in Medicaid and State Employee Health Insurance billing. *Health Care Financ Rev*. 2007; 28(4): 83.
37. *Online Seminar with World Bank Representatives on "Minimizing and Managing Subsequent Waves of COVID-19 During Economic Reopening: Latest Data and Lessons from European Countries"*. URL: <https://mosgorzdrav.ru/ru-RU/event/default/card/2754.html> [date of access: 01.05.2022]. (In Russ.).
38. Bank of Russia. *Report for public consultation. Proposals for the development of health insurance in the Russian Federation*. 2017. URL: https://cbr.ru/Content/Document/File/50686/Consultation_Paper_171003_03.pdf [date of access: 18.04.2022]. (In Russ.).
39. Smith PC. Some thoughts on priorities for health systems strengthening in the WHO European Region. *World Health Organization. European Regional Office*. 2015. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/341677> [date of access: 18.04.2022]. (In Russ.).
40. Kurmangulov AA, Reshetnikova YuS, Frolova OI, Brynza NS, et al. Features of the implementation of the 5S method of lean manufacturing in the healthcare system of the Russian Federation. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2019; 26(2): 140-149. (In Russ.). doi: 10.25207/1608-6228-2019-26-2-140-149
41. Gunz HP, Lichtenstein BMB, Long RG. Self-organization in career systems: A view from complexity science. *Management*. 2002; 5(1): 63-88. doi: 10.3917/mana.051.0063

Сведения об авторах

Перхов Владимир Иванович – доктор медицинских наук, доцент, главный научный сотрудник, ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России, e-mail: finramn@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4134-3371>

Янкевич Дмитрий Станиславович – кандидат медицинских наук, заместитель руководителя НИИ реабилитологии, ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», e-mail: yanson_d@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5143-7366>

Петрова Марина Владимировна – доктор медицинских наук, заместитель директора по научно-клинической деятельности, ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», e-mail: mail@petrovamv.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4272-0957>

Корхматов Валерий Тамазович – кандидат медицинских наук, главный врач, ГБУЗ «Городская больница № 1 г. Новороссийска» Министерства здравоохранения Краснодарского края, e-mail: korxmazov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3281-3909>

Песенникова Елена Васильевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры организации и управления в сфере обращения лекарственных средств факультета управления и экономики здравоохранения, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, e-mail: e.v.pesennikova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6023-7734>

Information about the authors

Vladimir I. Perkhov – Dr. Sc. (Med.), Docent, Chief Research Officer, Russian Research Institute of Health, e-mail: finramn@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4134-3371>

Dmitry S. Yankevich – Cand. Sc. (Med.), Deputy Head of Scientific Research Institute of Rehabilitology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, e-mail: yanson_d@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5143-7366>

Marina V. Petrova – Dr. Sc. (Med.), Deputy Director for scientific and clinical activity, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, e-mail: mail@petrovamv.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4272-0957>

Valery T. Korxmazov – Cand. Sc. (Med.), Chief Physician, Municipal Hospital No. 1 of Novorossiysk of the Ministry of Health of Krasnodar Krai, e-mail: korxmazov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3281-3909>

Elena V. Pesennikova – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor at the Department of Organization and Management in the Sphere of Medicines Circulation, Faculty of Health Management and Economics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, e-mail: e.v.pesennikova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6023-7734>

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ EXPERIMENTAL RESEARCHES

ИНФАРКТ-ЛИМИТИРУЮЩАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДЕЛЬТОРФИНА-II ПРИ ИНДУЦИРОВАННОМ ДИЕТОЙ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ У СТАРЫХ КРЫС

Нарыжная Н.В.¹,
Мухомедзянов А.В.¹,
Курбатов Б.К.¹,
Сиротина М.А.¹,
Килин М.¹,
Азев В.Н.²,
Маслов Л.Н.¹

¹ Научно-исследовательский институт кардиологии, ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а, Россия)

² Филиал Института биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова (142290, г. Пущино, просп. Науки, 6, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Нарыжная Наталья Владимировна,
e-mail: natalynar@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Разработка новых фармакологических агентов для защиты миокарда при реперфузионном повреждении является актуальной задачей современной физиологии и фармакологии.

Целью настоящего исследования явилось выявление потенциальной возможности защиты миокарда от реперфузионного повреждения при помощи введения агониста дельта-2 опиоидных рецепторов дельторфина-II перед началом реперфузии у старых крыс при индуцированном диетой метаболическом синдроме.

Методы. Исследование выполнено на крысах Вистар в возрасте до начала эксперимента 60 дней (молодые крысы) и 450 дней (старые крысы). Метаболический синдром (МетС) моделировали в течение 84 дней высокоуглеводной высокожировой диетой (16 % белков, 21 % жиров, 46 % углеводов) с заменой питьевой воды на 20%-й раствор фруктозы. Инфаркт миокарда воспроизводили 45-минутной коронароокклюзией с последующей 120-минутной реперфузией, определяли размер области некротизированного миокарда относительно размера зоны гипоперфузии. Агонист дельта-2 опиоидных рецепторов дельторфин-II вводили однократно внутривенно за 5 минут до окончания ишемии.

Результаты. Обнаружено, что моделирование коронароокклюзии и последующей реперфузии как в группе молодых, так и у старых крыс приводило к формированию инфаркта (некроза) миокарда, размер которого составлял 45 % от размера зоны риска. Применение дельторфина-II у старых крыс приводило к ограничению размера инфаркта до 27 %, то есть в 1,7 раза. Применение дельторфина-II у старых крыс с МетС способствовало снижению размера инфаркта до 30 % от размера зоны риска (в 1,5 раза).

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о кардиопротекторной эффективности агониста дельта-2 опиоидных рецепторов дельторфина-II при старении и метаболическом синдроме у крыс. Эти данные могут служить основанием для проведения доклинических исследований дельторфина-II в качестве препарата для лечения острого инфаркта миокарда.

Ключевые слова: миокард, реперфузия, метаболический синдром, возраст, опиоидные рецепторы

Для цитирования: Нарыжная Н.В., Мухомедзянов А.В., Курбатов Б.К., Сиротина М.А., Килин М., Азев В.Н., Маслов Л.Н. Инфаркт-лимитирующая эффективность дельторфина-II при индуцированном диетой метаболическом синдроме у старых крыс. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(6): 281-289. doi: 10.29413/ABS.2022-7.6.29

Статья получена: 01.07.2022

Статья принята: 23.11.2022

Статья опубликована: 29.12.2022

THE INFARCT-LIMITING EFFICACY OF DELTORPHIN-II IN OLD RATS WITH DIET-INDUCED METABOLIC SYNDROME

Naryzhnaya N.V.¹,
Mukhomedzyanov A.V.¹,
Kurbatov B.K.¹,
Sirotnina M.A.¹,
Kilin M.¹,
Azev V.N.²,
Maslov L.N.¹

¹ Cardiology Research Institute,
Tomsk National Research Medical Center,
Russian Academy of Sciences
(Kievskaya str. 111A, Tomsk 634012,
Russian Federation)

² The Branch of the Shemyakin-Ovchinnikov
Institute of Bioorganic Chemistry
(Nauki ave. 6, Pushchino 142290,
Russian Federation)

Corresponding author:
Natalia V Naryzhnaya,
e-mail: natalynar@yandex.ru

ABSTRACT

Background. The discovery of new pharmacological agents for myocardial protection during reperfusion injury is an urgent goal of modern physiology and pharmacology.

The aim of the study. To identify the potential for protecting the myocardium from reperfusion injury by administering the delta-2 opioid receptor agonist deltorphin-II prior to reperfusion in old rats with diet-induced metabolic syndrome.

Materials and methods. The study was performed on Wistar rats aged 60 days (young rats) and 450 days (old rats) before the onset of a study. Metabolic syndrome (MetS) was modeled for 84 days with a high-carbohydrate high-fat diet (16 % protein, 21 % fat, 46 % carbohydrate) with the replacement of drinking water with 20 % fructose solution. Myocardial infarction was performed by 45-min coronary occlusion followed by 120-min reperfusion; the size of the area of the necrotic myocardium was determined relative to the size of the hypoperfusion zone. The delta-2 opioid receptor agonist deltorphin-II was administered once intravenously 5 minutes before the end of ischemia.

Results. It was found that coronary occlusion and subsequent reperfusion both in groups of young and old rats led to the formation of myocardial infarction (necrosis), the size of which was 45 % of the size of the risk zone. Administration of deltorphin-II in old rats led to a limitation of infarct size to 30 % of the size of the risk zone, i. e. 1.7-fold. The use of deltorphin-II in old rats with MetS contributed to a decrease in infarct size to 27 % of the size of the risk zone (1.5 times). The obtained results demonstrate the cardioprotective efficacy of the delta-2 opioid receptor agonist deltorphin-II in aging and metabolic syndrome in rats.

Conclusions. These data may serve as a basis for conducting preclinical studies of deltorphin-II as a drug for treatment of acute myocardial infarction.

Key words: myocardium, reperfusion, metabolic syndrome, age, opioid receptors

Received: 01.07.2022

Accepted: 23.11.2022

Published: 29.12.2022

For citation: Naryzhnaya N.V., Mukhomedzyanov A.V., Kurbatov B.K., Sirotnina M.A., Kilin M., Azev V.N., Maslov L.N. The infarct-limiting efficacy of deltorphin-II in old rats with diet-induced metabolic syndrome. *Acta biomedical scientifica*. 2022; 7(6): 281-289. doi: 10.29413/ABS.2022-7.6.29

ВВЕДЕНИЕ

Заболеваемость острым инфарктом миокарда и смертность от него не снижаются в последнее десятилетие, несмотря на всё более широкое применение современных интервенционных и консервативных методов лечения [1]. Одной из причин смерти является реперфузионное повреждение сердца, его эффективная терапия до сих пор не разработана. Известные кардиопротекторные агенты – антагонисты бета-адренорецепторов (пропранолол) или кальциевых каналов (верапамил) – обладают выраженным отрицательным инотропным и хронотропным эффектом, что может усугубить сократительную дисфункцию миокарда при ишемии-реперфузии. Для применения в клинической практике необходима разработка новых фармакологических агентов, которые уменьшают размер инфаркта, но не оказывают существенного эффекта на артериальное давление и сократимость сердца при реперфузии. Такими соединениями, по нашему мнению, могут быть синтетические опиоидные пептиды, в частности агонист $\delta 2$ -опиоидных рецепторов (ОР) дельторфин-II, который показывает выраженный инфаркт-лимитирующий эффект при введении в начале реперфузии и не оказывает влияния на артериальное давление и сократимость миокарда у крыс [2].

Однако важной проблемой трансляции результатов экспериментальных исследований в клиническую практику является наличие у пациентов ожирения, артериальной гипертензии, дислипидемии, нарушений углеводного обмена, которые в совокупности принято называть метаболическим синдромом (МетС). МетС и его клинические проявления являются проблемой современной кардиологии и эндокринологии, поскольку МС сопровождается повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний [3–5]. Метаболический синдром представляет собой симптомокомплекс, включающий абдоминальное ожирение, гипергликемию, гипертриглицеридемию, артериальную гипертензию и снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности [6, 7]. Эти факторы риска по отдельности и вместе могут значительно увеличить распространённость диабета 2-го типа и сердечно-сосудистых заболеваний [8]. До настоящего времени не исследована эффективность кардиопротекторного действия опиоидов при наличии МетС.

Вторым, не менее значимым фактором, приводящим к росту заболеваемости сердечно-сосудистыми заболеваниями, является старение, которое снижает толерантность пациентов к ишемии, оказывает значительное влияние на прогноз заболевания [9]. У пожилых пациентов формируются структурные и функциональные изменения сердечно-сосудистой системы, которые имеют прямую связь с увеличением частоты сердечно-сосудистых заболеваний [10]. Нельзя исключать и потенцирующий эффект возраста и МетС, как это показано нами ранее в отношении сосудистого старения [11]. Таким образом, при оценке эффективности кардиопротекторных средств фактор возраста должен учитываться в совокупности с наличием метаболического синдрома.

Целью настоящей работы явилось выявление потенциальной возможности защиты миокарда от реперфузионного повреждения при помощи введения агониста дельта-2 опиоидных рецепторов дельторфина-II перед началом реперфузии у старых крыс при индуцированном диетой метаболическом синдроме.

МЕТОДЫ

Исследование было выполнено на самцах крыс линии Вистар в возрасте 60 дней, вес которых в начале исследования составлял 350–400 г (молодые крысы), и в возрасте 450 дней весом 400–500 г до начала эксперимента (старые крысы).

Все процедуры соответствовали Директиве Европейского парламента 2010/63/EU и заявлению FASEB о принципах использования животных в исследованиях и образовании. Исследование было одобрено этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ РАН (протокол № 201 от 30.07.2020).

Экспериментальные группы распределялись следующим образом:

1-я группа ($n = 12$) – молодые крысы в возрасте 150 дней на момент окончания исследования (стандартный рацион);

2-я группа ($n = 10$) – интактные крысы 540-дневного возраста на момент окончания исследования (стандартный рацион);

3-я группа ($n = 11$) – крысы в возрасте 550 дней после окончания 90-дневной высокоуглеводной высокожировой диеты (ВУВЖД);

4-я группа ($n = 10$) – крысы в возрасте 550 дней, которые получали дельторфин-II перед началом реперфузии;

5-я группа ($n = 9$) – крысы в возрасте 550 дней после окончания 90-дневной ВУВЖД, которые получали дельторфин-II перед началом реперфузии.

Диета с высоким содержанием углеводов и высоким содержанием жиров (высокоуглеводная высокожировая диета (ВУВЖД), 90 дней) включала 16 % белков, 21 % жиров, 46 % углеводов, в том числе 17 % фруктозы, 0,125 % холестерина, 0,5 % холиевой кислоты [11]. Вода была заменена 20%-м раствором фруктозы. Крысам контрольной группы давали стандартный корм для грызунов (белки – 24 %, жиры – 6 %, углеводы – 44 %) и чистую воду *ad libitum*. После окончания кормления ВУВЖД животных содержали в течение 1 недели на стандартной диете и обычной питьевой воде, чтобы исключить осмотический компонент увеличения объёма крови и артериального давления из-за потребления фруктозы. Измерение давления проводили за 1 сутки до моделирования коронароокклюзии неинвазивным методом объёмной плетизмографии на хвосте прибором MP35 с приставкой для измерения давления NIBP200A (Biopac System Inc., США).

Животных наркотизировали хлоралозой (60 мг/кг внутривентриально) и подключали к аппарату искусственной вентиляции лёгких SAR-830/P (CWE Inc., США). Моделировали острую 45-минутную коронароокклюзию с последующей 2-часовой реперфузией [2]. Для этого прово-

дили торакотомию на уровне 2–3-х рёбер и перевязывали левую коронарную артерию на несколько миллиметров ниже её выхода из аорты. За 5 минут до начала реперфузии крысы 4-й и 5-й групп получали дельторфин-II внутривенно в дозе 0,12 мг/кг [2].

После окончания реперфузии из наружной сонной артерии забирали образцы крови, центрифугировали при 3000 об./мин, сыворотку крови отбирали и хранили при –70 °С. Миокард извлекали, промывали через аорту физиологическим раствором. Для выявления зоны риска лигатуру, наложенную ранее на левую коронарную артерию, вновь затягивали и в аорту вводили 5%-й раствор перманганата калия. Левый желудочек рассекали на срезы толщиной 1 мм параллельно оси сердца, которые окрашивали 1%-м раствором 2,3,5-трифенилтетразолия 30 минут при 37 °С. Срезы фиксировали 1 сутки в 10%-м растворе нейтрального формалина, сканировали (Scanjet G2710), размер зоны некроза и зоны риска (гипоперфузии) определяли планиметрически с помощью программы Ellipse 2.02 (ViDiTo, Чешская республика). Величину инфаркта выражали в процентах от размера зоны риска.

В сыворотке крови определяли глюкозу, триацилглицериды и холестерин ферментативным колориметрическим методом с помощью наборов В-8054, В-8322 и В-8069 («Вектор-бест», Россия), инсулин – методом ELISA (CEA448Ra, Cloud-Clone Corp., KHP). Образцы измеряли с помощью микропланшетного ридера Infinite 200 PRO (Tecan GmbH, Австрия). Гомеостатическую модель оценки инсулинорезистентности (HOMA-IR) рассчитывали следующим образом:

$(\text{сывороточный инсулин} \times \text{сывороточная глюкоза}) / 22,5$.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Statistica 13.0 (StatSoft Inc., США). Данные прошли проверку на согласие распределения с нормальным законом с помощью критерия Шапиро – Уилка и проверку на гомогенность дисперсий с использованием критерия Левене. Данные, имеющие соответствие нормальному распределению, представлены в виде среднего \pm стандартной ошибки среднего – $M \pm SEM$, в противном случае – в виде медианы и квартилей – Me (Q25; Q75). При распределении величин, соответствующем нормальному, и соблюдении условия гомогенности дисперсий множественное сравнение проводили ANOVA с последующим применением апостериорного критерия Тьюки. При отсутствии нормального распределения или гомогенности дисперсий в группах при сравнении нескольких независимых выборок количественных данных использовали непараметрический критерий Краскела – Уоллеса с последующим применением апостериорного критерия Данна. Пороговое значение достигнутого уровня статистической значимости p было принято равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Высокоуглеводная диета с высоким содержанием жиров (ВУВЖД) в течение 90 дней не приводила к ста-

тистически значимому увеличению массы тела у старых крыс, однако способствовала увеличению массы брюшного жира (табл. 1). ВУВЖД не приводила к увеличению массы миокарда, печени или почек относительно соответствующего возрастного контроля (табл. 1, 2).

Артериальное давление у молодых и у старых крыс, содержащихся на стандартном рационе, не имело статистических различий. ВУВЖД привела к росту диастолического артериального давления у старых крыс; уровень систолического артериального давления в этой экспериментальной группе достиг статистической значимости относительно молодых животных (табл. 1).

Содержание в сыворотке крови старых крыс глюкозы и инсулина не было статистически значимо выше этих параметров у молодых животных. Однако интегральный показатель инсулинорезистентности HOMA-IR оказался выше в группе старых крыс. ВУВЖД приводила к повышению уровня глюкозы и инсулина в сыворотке крови старых крыс (табл. 1). Таким образом, интегральный индекс HOMA-IR у старых крыс под влиянием ВУВЖД увеличился более, чем двукратно относительно возрастного контроля и четырёхкратно – относительно молодых животных (табл. 1). Этот факт свидетельствует о развитии инсулинорезистентности у старых крыс. Возраст не повлиял на содержание триглицеридов и холестерина в сыворотке крови, однако содержание старых крыс на ВУВЖД приводило к росту этих показателей (табл. 1).

Полученные результаты позволяют нам говорить о развитии метаболического синдрома у старых крыс при содержании на ВУВЖД, поскольку выявлены значимые маркеры этого состояния – ожирение, артериальная гипертензия, гипергликемия, триглицеридемия, гиперхолестеринемия, инсулинорезистентность.

У животных старшей возрастной группы масса левого желудочка миокарда оказалась в 1,5 раза выше, чем у молодых крыс, что соответствует возрастному росту (табл. 2). Соответственно этому в группе старых крыс размеры зоны риска и зоны некроза были больше, чем в группе молодых животных. В связи с этим расчёт размера инфаркта проводили относительно размера зоны риска (гипоперфузии). ВУВЖД статистически значимо не влияла на массу левого желудочка старых крыс (табл. 2).

Моделирование коронароокклюзии и последующей реперфузии как в группе молодых, так и у старых крыс приводило к формированию инфаркта (некроза) миокарда, размер которого составлял 45 % от размера зоны риска (рис. 1). Применение дельторфина-II у старых крыс способствовало снижению размера инфаркта до 27 % от размера зоны риска. Применение дельторфина-II у старых крыс с MetC приводило к ограничению размера инфаркта до 30 %, то есть в 1,5 раза. Следует отметить, что статистически значимых различий по размеру инфаркта в группах старых крыс с метаболическим синдромом и без него мы не обнаружили как при применении дельторфина-II, так и без препарата (рис. 1).

ТАБЛИЦА 1
МАКРОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ
ПОКАЗАТЕЛИ ФОРМИРОВАНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО
СИНДРОМА У СТАРЫХ КРЫС

TABLE 1
MACROMORPHOLOGICAL AND BIOCHEMICAL
PARAMETERS OF THE METABOLIC SYNDROME
IN OLD RATS

Параметры	Группа		
	1-я группа: молодые крысы (n = 12)	2-я группа: старые крысы (n = 10)	3-я группа: старые крысы, МетС (n = 11)
Масса тела, г	430,3 ± 5,3	517,3 ± 13,0 $p_1 = 0,005$	520,0 ± 35,0 $p_1 = 0,004$ $p_2 > 0,5$
Масса печени, г	14,74 ± 0,45	18,21 ± 0,58 $p_1 = 0,006$	16,27 ± 1,36 $p_1 = 0,7$ $p_2 > 0,5$
Масса почек, г	2,8 ± 0,05	3,51 ± 0,16 $p_1 = 0,001$	3,05 ± 0,18 $p_1 = 0,007$ $p_2 = 0,008$
Масса абдоминального жира, г	8,32 ± 1,12	9,91 ± 0,98 $p_1 > 0,5$	17,47 ± 3,82 $p_1 = 0,001$ $p_2 = 0,012$
САД, мм рт. ст	129 (124; 136)	133 (129; 136) $p_1 > 0,5$	140 (135; 144) $p_1 = 0,005$ $p_2 > 0,05$
ДАД, мм рт. ст	87 (83; 89)	86 (80; 88) $p_1 > 0,5$	97 (95; 101) $p_1 = 0,002$ $p_2 < 0,001$
Глюкоза, мМоль/л	5,4 ± 0,2	6,0 ± 0,1 $p_1 > 0,5$	7,7 ± 0,2 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
Инсулин, пМ/л	12,2 ± 0,8	19,99 ± 2,3 $p_1 > 0,5$	34,7 ± 8,6 $p_2 < 0,001$ $p_1 = 0,038$
НОМА-IR	2,94 ± 0,28	5,36 ± 0,61 $p_1 > 0,5$	12,05 ± 3,29 $p_2 < 0,001$ $p_1 = 0,013$
Триглицериды сыворотки крови, мМоль/л	1,23 ± 0,11	1,16 ± 0,1 $p_1 > 0,5$	2,09 ± 0,13 $p_1 = 0,001$ $p_2 < 0,001$
Холестерин, мМоль/л	2,84 ± 0,112	2,8 ± 0,1 $p_1 > 0,5$	5,45 ± 0,17 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$

Примечание. p – статистическая значимость отличий от соответствующей группы.

ТАБЛИЦА 2
РАЗМЕР НЕКРОЗА МИОКАРДА ПРИ 45-МИНУТНОЙ
КОРОНАРООККЛЮЗИИ И 120-МИНУТНОЙ РЕПЕРФУЗИИ
У КРЫС, МЕ (Q25; Q75)

TABLE 2
INFARCT SIZE AFTER 45-MINUTE CORONARY OCCLUSION
AND 120-MINUTE REPERFUSION IN RATS, ME (Q25; Q75)

Группа	n	Масса левого желудочка, мг	Зона некроза, мг	Зона риска, мг
1-я (контроль, молодые крысы)	12	389 (363; 396)	174 (173; 185)	970 (950; 989)
2-я (контроль, старые крысы)	10	568 (523; 676)*	259 (232; 314)*	1405 (1319; 1586)*
3-я (старые крысы, МетС)	11	722 (559; 843)*	317 (235; 395)*	1710 (1458; 1840)*
4-я (старые крысы + дельторфин-II)	10	567 (551; 649)*	156 (138; 170)	1441 (1305; 1524)*
5-я (старые крысы, МетС + дельторфин-II)	9	614 (564; 644)*	184 (164; 206)	1521 (1479; 1586)*

Примечание. * – $p < 0,05$, статистическая значимость отличий от 1-й группы.

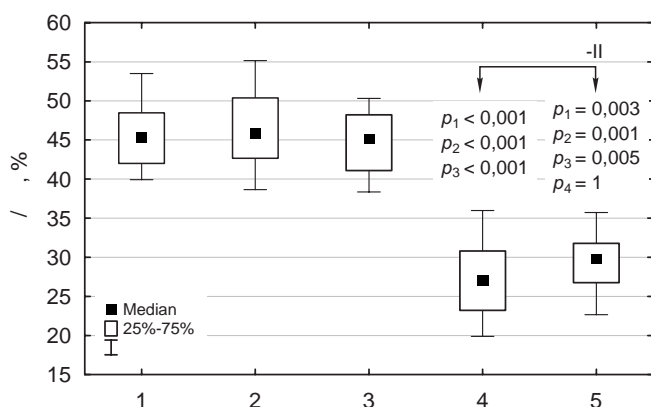


РИС. 1.

Влияние дельторфина-II на размер инфаркта у старых крыс с индуцированным диетой метаболическим синдромом: **1** – молодые крысы ($n = 12$); **2** – старые крысы ($n = 10$); **3** – старые крысы с MetS ($n = 11$); **4** – старые крысы + дельторфин-II ($n = 10$); **5** – старые крысы с MetS + дельторфин-II ($n = 9$); I/A – размер инфаркта, выраженный как соотношение размера зоны некроза к зоне риска в процентах; p – статистическая значимость отличий от соответствующей группы

FIG. 1. The effect of deltorfin-II on the infarct size in aged rats with diet-induced metabolic syndrome: **1** – young rats ($n = 12$); **2** – old rats ($n = 10$); **3** – old rats with MetS ($n = 11$); **4** – old rats + deltorfin-II ($n = 10$); **5** – old rats with MetS + deltorfin-II ($n = 9$); I/A – the size of the infarct, expressed as the ratio of the size of the area of necrosis to the area at risk in %; p – the significance of differences from the corresponding group

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Кардиопротекторный эффект опиоидов является предметом пристального изучения на протяжении последних 30 лет [12]. Так, было выявлено, что агонисты μ -, δ - и κ -опиоидных рецепторов способны ограничить ишемическое-реперфузионное повреждение миокарда [2]; обнаружена кардиопротекторная эффективность активации периферических опиоидных рецепторов [13], что позволяет избежать нежелательных центральных гемодинамических эффектов, привыкания и открывает возможность использования этих препаратов в клинической практике. Наибольшую кардиопротекторную активность при реперфузии миокарда показал агонист δ_2 -ОР, не проникающий через гематоэнцефалический барьер, дельторфин-II [2]. Однако оставалась проблема применения опиоидов при наличии коморбидных состояний у пациентов в комбинации ишемии миокарда с сахарным диабетом. В настоящем исследовании подтверждена эффективность применения дельторфина-II при MetS и старении.

Данные о кардиопротекторной эффективности опиоидов при метаболических нарушениях немногочисленны и противоречивы. Так, одними авторами обнаружено снижение как экспрессии проэнкефалина, так и плотности ОР в ткани миокарда крыс, содержащихся на вы-

сожиривой диете, что, по-видимому, привело к изменению внутриклеточной регуляции сопряженных с ОР киназ PI3K, ERK и GSK-3 β и к повышению активности каспазы-3, киназы, индуцирующей апоптоз кардиомиоцитов [14]. Вместе с тем в недавнем исследовании под руководством Н.Н. Patel обнаружено, что введение морфина в значительной степени корректировало изменения, развивающиеся при диабете 2-го типа у мышей, такие как гипергликемия, снижение толерантности к глюкозе, гипертрофию миокарда и сердечную недостаточность; кроме того морфин предупреждал вызванное MetS усиление постишемической дисфункции миокарда, нарушение митохондриального дыхания, снижение устойчивости митохондрий к Ca^{2+} , наблюдаемые при ишемии-реперфузии [15].

Метаболический синдром может быть причиной нарушения формирования кардиопротекции при кондиционирующих воздействиях, в реализации которых важную роль играет выброс опиоидов и активация опиоидных рецепторов [16–18]. Так, при MetS наблюдают снижение эффективности ишемического preconditionирования [19, 20], ишемического postconditionирования миокарда [21, 22] и дистантного postconditionирования [23, 24].

Эти факты в совокупности с результатами, полученными в настоящем исследовании, могут говорить о том, что опиоидная система претерпевает значительные изменения при метаболическом синдроме. При этом данные об эффективности агониста опиоидных рецепторов дельторфина-II и морфина свидетельствуют о сохранённой экспрессии опиоидных рецепторов на мембранах миокарда при MetS, в том числе у старых крыс. Однако отсутствие эффективности кондиционирующих воздействий при MetS может быть указанием на ингибирование экспрессии и синтеза опиоидных пептидов и, соответственно, снижение содержания их в тканях и крови. Однако это предположение нуждается в дальнейшем подтверждении, как в эксперименте, так и в клинических условиях. Данная гипотеза может объяснить клиническую неэффективность ишемических и дистантных кондиционирующих воздействий, если учитывать, что значительная часть пациентов кардиологического профиля имеет метаболические нарушения и возраст более 50 лет [19, 21]. Следовательно, более перспективным направлением поиска кардиопротекторной стратегии при реперфузии следует считать фармакологическую активацию опиоидных рецепторов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты позволяют говорить о кардиопротекторной эффективности агониста δ_2 -опиоидных рецепторов дельторфина-II при старении и метаболическом синдроме у крыс в условиях реперфузии миокарда. Эти данные могут служить основанием для проведения доклинических исследований дельторфина-II в качестве препарата для лечения острого инфаркта миокарда.

Финансирование

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант № 22-15-00048). Исследование влияния возраста на инфаркт-лимитирующий эффект дельторфина-II проводили в рамках Гос. задания 122020300042-4. В работе было использовано оборудование Центра коллективного пользования «Медицинская геномика» Томского НИМЦ.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Megaly M, Pershad A, Glogoza M, Elbadawi A, Omer M, Saad M, et al. Use of intravascular imaging in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction. *Cardiovasc Revasc Med*. 2021; 30: 59-64. doi: 10.1016/j.carrev.2020.09.032
- Мухомедзянов А.В., Маслов Л.Н., Овчинников М.В., Сидорова М.В., Пей Ж.М., Цибульников С.Ю., и др. Влияние дельторфина и его ретро-энантиоаналога на устойчивость сердца к действию ишемии и реперфузии. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2016; 162(9): 284-288. doi: 10.1007/s10517-017-3601-9
- Dommermuth R, Ewing K. Metabolic syndrome: Systems thinking in heart disease. *Prim Care*. 2018; 45(1): 109-129. doi: 10.1016/j.pop.2017.10.003
- Sperling LS, Mechanick JL, Neeland IJ, Herrick CJ, Després J-P, Ndumele CE, et al. The CardioMetabolic Health Alliance: Working toward a new care model for the metabolic syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 66(9): 1050-1067. doi: 10.1016/j.jacc.2015.06.1328
- Lind L, Sundström J, Ärnlöv J, Risérus U, Lampa E. A longitudinal study over 40 years to study the metabolic syndrome as a risk factor for cardiovascular diseases. *Sci Rep*. 2021; 11(1): 2978. doi: 10.1038/s41598-021-82398-8
- Samson SL, Garber AJ. Metabolic syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2014; 43(1): 1-23. doi: 10.1016/j.ecl.2013.09.009
- Вильсон Н.И., Беленькая Л.В., Шолохов Л.Ф., Игумнов И.А., Надеяева Я.Г., Сутурина Л.В. Метаболический синдром: эпидемиология, критерии диагностики, расовые особенности. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(4): 180-191. doi: 10.29413/ABS.2021-6.4.16
- Gutiérrez-Cuevas J, Sandoval-Rodríguez A, Meza-Rios A, Monroy-Ramírez HC, Galicia-Moreno M, García-Bañuelos J, et al. Molecular mechanisms of obesity-linked cardiac dysfunction: An up-date on current knowledge. *Cells*. 2021; 10(3): 629. doi: 10.3390/cells10030629
- Tofler GH, Muller JE, Stone PH, Willich SN, Davis VG, Poole WK, et al. Factors leading to shorter survival after acute myocardial infarction in patients ages 65 to 75 years compared with younger patients. *Am J Cardiol*. 1988; 62(13): 860-867. doi: 10.1016/0002-9149(88)90882-x
- Strait JB, Lakatta EG. Aging-associated cardiovascular changes and their relationship to heart failure. *Heart Failure Clinics*. 2012; 8(1): 143-164. doi: 10.1016/j.hfc.2011.08.011
- Logvinov SV, Naryzhnaya NV, Kurbatov BK, Gorbunov AS, Birulina YuG, Maslov LN, et al. High carbohydrate high fat diet causes arterial hypertension and histological changes in the aortic wall in aged rats: The involvement of connective tissue growth factors and fibronectin. *Exp Gerontol*. 2021; 154: 111543. doi: 10.1016/j.exger.2021.111543
- Лишманов Ю.Б., Маслов Л.Н. *Опиоидные нейротенгиды, стресс и адаптационная защита сердца*. Томск: Изд-во Томского университета; 1994.
- Maslov LN, Lishmanov YuB, Oeltgen PR, Barzakh EI, Krylatov AV, Govindaswami M, et al. Activation of peripheral $\delta 2$ opioid receptors increases cardiac tolerance to ischemia/reperfusion injury: Involvement of protein kinase C, NO-synthase, KATP channels and the autonomic nervous system. *Life Sci*. 2009; 84(19-20): 657-663. doi: 10.1016/j.lfs.2009.02.016
- Alexandre-Santos B, Machado MV, Menezes AC, Velasco LL, Sepúlveda-Fragoso V, Vieira AB, et al. Exercise-induced cardiac opioid system activation attenuates apoptosis pathway in obese rats. *Life Sci*. 2019; 231: 116542. doi: 10.1016/j.lfs.2019.06.017
- Zemljic-Harpe AE, See Hoe LE, Schilling JM, Zuniga-Hertz JP, Nguyen A, Vaishnav YJ, et al. Morphine induces physiological, structural, and molecular benefits in the diabetic myocardium. *FASEB J*. 2021; 35(3): e21407. doi: 10.1096/fj.201903233R
- Zhang L, Guo H, Yuan F, Hong ZC, Tian YM, Zhang XJ, et al. Limb remote ischemia pre-conditioning protects the heart against ischemia-reperfusion injury through the opioid system in rats. *Can J Physiol Pharmacol*. 2018; 96(1): 68-75. doi: 10.1139/cjpp-2016-0585
- Kunecki M, Oleksy T, Biernat J, Kukla P, Szwajkos K, Podolec P, et al. Ischemic conditioning of human heart muscle depends on opioid-receptor system. *Folia Med Cracov*. 2017; 57(2): 31-39.
- Xin W, Yang X, Rich TC, Krieg T, Barrington R, Cohen MV, et al. All preconditioning-related G protein-coupled receptors can be demonstrated in the rabbit cardiomyocyte. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2012; 17(2): 190-198. doi: 10.1177/1074248411416815
- Verouhis D, Sörensson P, Gourine A, Henareh L, Persson J, Saleh N, et al. Long-term effect of remote ischemic conditioning on infarct size and clinical outcomes in patients with anterior ST-elevation myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2021; 97(3): 386-392. doi: 10.1002/ccd.28760
- Andreou I, Schulz R, Badimon L, Adameová A, Kleinbongard P, Lecour S, et al. Hyperlipidaemia and cardioprotection: Animal models for translational studies. *Br J Pharmacol*. 2020; 177(23): 5287-5311. doi: 10.1111/bph.14931
- Penna C, Andreou I, Aragno M, Beauloye C, Bertrand L, Lazou A, et al. Effect of hyperglycaemia and diabetes on acute myocardial ischaemia-reperfusion injury and cardioprotection by ischaemic conditioning protocols. *Br J Pharmacol*. 2020; 177(23): 5312-5335. doi: 10.1111/bph.14993
- Oosterlinck W, Dresselaers T, Geldhof V, Nevelsteen I, Janssens S, Himmelreich U, et al. Diabetes mellitus and the metabolic syndrome do not abolish, but might reduce, the cardioprotective effect of ischemic postconditioning. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013; 145(6): 1595-1602. doi: 10.1016/j.jtcvs.2013.02.016
- Нарыжная Н.В., Логвинов С.В., Курбатов Б.К., Мухомедзянов А.В., Сиротина М.А., Чепелев С.Н., и др. Эффективность дистантного ишемического посткондиционирования миокарда у крыс с индуцированным метаболическим синдромом зависит от уровня лептина. *Известия Национальной академии*

наук Беларуси. Серия медицинских наук. 2022; 19(1): 38-47. doi: 10.29235/1814-6023-2022-19-1-38-47

24. Baranyai T, Nagy CT, Koncsos G, Onódi Z, Károlyi-Szabó M, Makkos A, et al. Acute hyperglycemia abolishes cardioprotection by remote ischemic preconditioning. *Cardiovasc Diabetol*. 2015; 14: 151. doi: 10.1186/s12933-015-0313-1

REFERENCES

1. Megaly M, Pershad A, Glogoza M, Elbadawi A, Omer M, Saad M, et al. Use of intravascular imaging in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction. *Cardiovasc Revasc Med*. 2021; 30: 59-64. doi: 10.1016/j.carrev.2020.09.032

2. Mukhomedzyanov AV, Maslov LN, Ovchinnikov MV, Sidorova MV, Pei JM, Tsybulnikov SYu, et al. Effect of deltorphin II and its retro-enantio analogue on the resistance of the heart to ischemia and reperfusion. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2016; 162(9): 284-288. (In Russ.). doi: 10.1007/s10517-017-3601-9

3. Dommermuth R, Ewing K. Metabolic syndrome: Systems thinking in heart disease. *Prim Care*. 2018; 45(1): 109-129. doi: 10.1016/j.pop.2017.10.003

4. Sperling LS, Mechanick JI, Neeland JJ, Herrick CJ, Després J-P, Ndumele CE, et al. The CardioMetabolic Health Alliance: Working toward a new care model for the metabolic syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 66(9): 1050-1067. doi: 10.1016/j.jacc.2015.06.1328

5. Lind L, Sundström J, Ärnlov J, Risérus U, Lampa E. A longitudinal study over 40 years to study the metabolic syndrome as a risk factor for cardiovascular diseases. *Sci Rep*. 2021; 11(1): 2978. doi: 10.1038/s41598-021-82398-8

6. Samson SL, Garber AJ. Metabolic syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2014; 43(1): 1-23. doi: 10.1016/j.ecl.2013.09.009

7. Vilson NI, Belenkaya LV, Sholokhov LF, Igumnov IA, Nadeliaeva YG, Suturina LV. Metabolic syndrome: Epidemiology, diagnostic criteria, racial characteristics. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(4): 180-191. (In Russ.). doi: 10.29413/ABS.2021-6.4.16

8. Gutiérrez-Cuevas J, Sandoval-Rodríguez A, Meza-Rios A, Monroy-Ramírez HC, Galicia-Moreno M, García-Bañuelos J, et al. Molecular mechanisms of obesity-linked cardiac dysfunction: An up-date on current knowledge. *Cells*. 2021; 10(3): 629. doi: 10.3390/cells10030629

9. Tofler GH, Muller JE, Stone PH, Willich SN, Davis VG, Poole WK, et al. Factors leading to shorter survival after acute myocardial infarction in patients ages 65 to 75 years compared with younger patients. *Am J Cardiol*. 1988; 62(13): 860-867. doi: 10.1016/0002-9149(88)90882-x

10. Strait JB, Lakatta EG. Aging-associated cardiovascular changes and their relationship to heart failure. *Heart Failure Clinics*. 2012; 8(1): 143-164. doi: 10.1016/j.hfc.2011.08.011

11. Logvinov SV, Naryzhnaya NV, Kurbatov BK, Gorbunov AS, Birulina YuG, Maslov LN, et al. High carbohydrate high fat diet causes arterial hypertension and histological changes in the aortic wall in aged rats: The involvement of connective tissue growth factors and fibronectin. *Exp Gerontol*. 2021; 154: 111543. doi: 10.1016/j.exger.2021.111543

12. Lishmanov YB, Maslov LN. *Opioid neuropeptides, stress and adaptive protection of heart*. Tomsk: Tomsk State University Publishing; 1994. (In Russ.).

13. Maslov LN, Lishmanov YuB, Oeltgen PR, Barzakh EI, Krylatov AV, Govindaswami M, et al. Activation of peripheral $\delta 2$ opioid receptors increases cardiac tolerance to ischemia/reperfusion injury: Involvement of protein kinase C, NO-synthase, KATP channels and the autonomic nervous system. *Life Sci*. 2009; 84(19-20): 657-663. doi: 10.1016/j.lfs.2009.02.016

14. Alexandre-Santos B, Machado MV, Menezes AC, Velasco LL, Sepúlveda-Fragoso V, Vieira AB, et al. Exercise-induced cardiac opioid system activation attenuates apoptosis pathway in obese rats. *Life Sci*. 2019; 231: 116542. doi: 10.1016/j.lfs.2019.06.017

15. Zemljic-Harpe AE, See Hoe LE, Schilling JM, Zuniga-Hertz JP, Nguyen A, Vaishnav YJ, et al. Morphine induces physiological, structural, and molecular benefits in the diabetic myocardium. *FASEB J*. 2021; 35(3): e21407. doi: 10.1096/fj.201903233R

16. Zhang L, Guo H, Yuan F, Hong ZC, Tian YM, Zhang XJ, et al. Limb remote ischemia pre-conditioning protects the heart against ischemia-reperfusion injury through the opioid system in rats. *Can J Physiol Pharmacol*. 2018; 96(1): 68-75. doi: 10.1139/cjpp-2016-0585

17. Kunecki M, Oleksy T, Biernat J, Kukla P, Szwajkos K, Podolec P, et al. Ischemic conditioning of human heart muscle depends on opioid-receptor system. *Folia Med Cracov*. 2017; 57(2): 31-39.

18. Xin W, Yang X, Rich TC, Krieg T, Barrington R, Cohen MV, et al. All preconditioning-related G protein-coupled receptors can be demonstrated in the rabbit cardiomyocyte. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2012; 17(2): 190-198. doi: 10.1177/1074248411416815

19. Verouhis D, Sörensson P, Gourine A, Henareh L, Persson J, Saleh N, et al. Long-term effect of remote ischemic conditioning on infarct size and clinical outcomes in patients with anterior ST-elevation myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2021; 97(3): 386-392. doi: 10.1002/ccd.28760

20. Andreadou I, Schulz R, Badimon L, Adameová A, Kleinbongard P, Lecour S, et al. Hyperlipidaemia and cardioprotection: Animal models for translational studies. *Br J Pharmacol*. 2020; 177(23): 5287-5311. doi: 10.1111/bph.14931

21. Penna C, Andreadou I, Aragno M, Beauloye C, Bertrand L, Lazou A, et al. Effect of hyperglycaemia and diabetes on acute myocardial ischaemia-reperfusion injury and cardioprotection by ischaemic conditioning protocols. *Br J Pharmacol*. 2020; 177(23): 5312-5335. doi: 10.1111/bph.14993

22. Oosterlinck W, Dresselaers T, Geldhof V, Nevelsteen I, Janssens S, Himmelreich U, et al. Diabetes mellitus and the metabolic syndrome do not abolish, but might reduce, the cardioprotective effect of ischemic postconditioning. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013; 145(6): 1595-1602. doi: 10.1016/j.jtcvs.2013.02.016

23. Naryzhnaya NV, Logvinov SV, Kurbatov BK, Mukhomedzyanov AV, Sirotina MA, Chepelev SN, et al. The efficiency of remote ischemic postconditioning of the myocardium in rats with induced metabolic syndrome depends on the leptin level. *Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus, Medical series*. 2022; 19(1): 38-47. (In Russ.). doi: 10.29235/1814-6023-2022-19-1-38-47

24. Baranyai T, Nagy CT, Koncsos G, Onódi Z, Károlyi-Szabó M, Makkos A, et al. Acute hyperglycemia abolishes cardioprotection by remote ischemic preconditioning. *Cardiovasc Diabetol*. 2015; 14: 151. doi: 10.1186/s12933-015-0313-1

Сведения об авторах

Нарыжная Наталья Владимировна – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории экспериментальной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», e-mail: natalynar@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2264-1928>

Мухомедзянов Александр Валерьевич – кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории экспериментальной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», e-mail: sasha_m91@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1808-556X>

Курбатов Борис Константинович – младший научный сотрудник лаборатории экспериментальной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», e-mail: bobersanker@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9603-822X>

Сиротина Мария Александровна – аспирант, Научно-исследовательский институт кардиологии, ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», e-mail: sirotina_maria@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4502-0836>

Килин Михаил – лаборант лаборатории экспериментальной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», e-mail: kilin112233@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2501-1729>

Азев Вячеслав Николаевич – кандидат химических наук, старший научный сотрудник, руководитель группы синтеза пептидов, Филиал Института биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова, e-mail: viatcheslav.azev@bibch.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3275-4811>

Маслов Леонид Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией экспериментальной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», e-mail: maslov@cardio-tomsk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6020-1598>

Information about the authors

Natalia V. Naryzhnaya – Dr. Sc. (Med.), Leading Research Officer at the Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, e-mail: natalynar@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2264-1928>

Alexander V. Mukhomedyanov – Cand. Sc. (Med.), Research Officer at the Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, e-mail: sasha_m91@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1808-556X>

Boris K. Kurbatov – Junior Research Officer at the Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, e-mail: bobersanker@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9603-822X>

Maria A. Sirotina – Postgraduate, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, e-mail: sirotina_maria@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4502-0836>

Mikhail Kilin – Laboratory Assistant at the Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, e-mail: kilin112233@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2501-1729>

Viatcheslav N. Azev – Cand. Sc. (Chem.), Senior Research Officer, Head of Peptide Synthesis Group, The Branch of Shemyakin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, e-mail: viatcheslav.azev@bibch.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3275-4811>

Leonid N. Maslov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, e-mail: maslov@cardio-tomsk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6020-1598>

Формат А4 (60х84/8). Бумага офсетная. Сдано в печать 23.12.2022.
Подписано в печать 27.12.2022, дата выхода в свет 29.12.2022.
Печ. л. 36,25. Усл. печ. л. 33,7. Уч. изд. л. 27,8. Зак. 062-22. Тир. 500

Отпечатано в редакционно-издательском отделе ИНЦХТ.
Адрес типографии: 664003, Иркутск, ул. Борцов Революции, 1.
Тел. (3952) 29-03-37, 29-03-70. E-mail: arleon58@gmail.com

