

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

16+

ACTA BIOMEDICA SCIENTIFICA

Tom 8
№3
2023



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



ACTA BIOMEDICA SCIENTIFICA

Tom 8
№ 3
2023

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)

Сычёв Д.А., академик РАН (РФ, Москва)

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)

Грибков 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)

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); Атшбар 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 Йонгхонг, иностранный член РАН (Китай, Пекин).

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

Мнение автора может не совпадать с мнением редакции.

Адрес издателя и редакции: 664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16. ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ.

Тел.: (3952) 20-90-48.

<http://actabiomedica.ru>

E-mail: journalirk@gmail.com

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

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

Соучредители – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ) (664003, Иркутская обл., г. Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16), Федеральное государственное бюджетное 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. 8
N 3
2023

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)

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

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)

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); Belokrinskaya 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 ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА EDITOR-IN-CHIEF'S PREFACE

ПРЕДИСЛОВИЕ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА К № 3 (2023)

Колесников
Сергей Иванович
академик РАН

В данном номере представлен широкий диапазон статей, которые могут привлечь читателя как новизной подходов и данных, так и своей практической направленностью. Впервые за последние годы на первое место не выходят статьи по инфекционной патологии.

Первой передовой статей номера, несомненно, является исследование под руководством выдающегося учёного академика РАН В.А. Тутельяна. В своей статье С.А. Апрятин и соавт. (Москва, Санкт-Петербург) провели сравнительный анализ изменений транскриптома печени двух линий крыс и трёх линий мышей, получавших рационы с избыточной калорийностью и липогенным действием. У каждого изученного вида и пола животных выявлены генетические варианты со склонностью к диет-индуцированному ожирению, что обосновывает новые подходы к персонализированной диетотерапии алиментарно-зависимых заболеваний.

Второй передовой статьёй является обзор коллектива авторов под руководством мэтра исследований свободнорадикальных процессов В.З. Ланкина (Москва), приводящего доказательства преимущественной роли липопроотеидов низкой плотности (модифицированных низкомолекулярными дикарбонильными соединениями, образующимися при свободнорадикальном окислении липидов и углеводов) в развитии дисфункции эндотелия и атеросклеротического поражения сосудов. Предполагается, что фармакологическая коррекция свободнорадикального окисления может замедлить не только атерогенез, но и диабетогенез.

Раздел **терапевтической направленности** представлен немногими работами. Одна из них – статья А.Н. Сумина и соавт. (Кемерово, Новокузнецк) – посвящена проблеме диагностики острого коронарного синдрома у женщин. Автором второй работы, Л.А. Ивановой (Иркутск), выявлены факторы риска развития сосудистой деменции, но сделан вывод о том, что они являются потенциально обратимыми, что может уменьшить развитие когнитивных расстройств. Есть и неожиданные находки. Мы привыкли, что тропониновый тест стал рутинной при диагностике инфаркта миокарда. Но оказалось, согласно статье М.С. Смирнова и соавт. (Санкт-Петербург), что тропонин I повышается в 2–4 раза (без повреждения миокарда) у лыжников-гонщиков в ответ на тренировку и может быть показателем её интенсивности.

Единственная статья по **эпидемиологии** поступила из Казахстана (Алматы, Уральск). В ней представлен анализ многолетних данных по эпизоотической и эпидемической активности природных очагов туляремии и создана электронная карта эндемичных по туляремии населённых пунктов для определения объёмов профилактических мероприятий.

Статьи **хирургической направленности** представлены большим разделом обзоров, оригинальных исследований и описания уникальных случаев, в т. ч. в области **онкологии**. Интересен для врачей и в плане просвещения обзор Е.А. Кравцовой и соавт. (Томск), показавших, что в странах, реализующих Национальную программу вакцинации против вируса папилломы человека высокого канцерогенного риска, зарегистрировано снижение заболеваемости как патологиями шейки матки различной степени тяжести, так и другими онкозаболеваниями, ассоциированными с носительством данного вируса. Второй обзор из Иркутска – авторства К.В. Протасова и О.А. Барахтенко – систематизировал данные по стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений хирургического лечения онкологических больных

с помощью биомаркеров. Представляется, что заинтересуют специалистов опыт В.А. Пельца и соавт. (Кемерово) по успешным резекциям печени в лечении гепатоцеллюлярного рака, а также описание редкого клинического случая диагностики и лечения опухоли Кастлемана редкой забрюшинной локализации, приведённое М.Б. Полянским и соавт. (Курск).

Две статьи посвящены **колопроктологии** – статья Ю.А. Чуриной с соавт. (Москва), показавших возможность расширить показания для лечения высоких аноректальных свищей при вовлечении до 2/3 сфинктерного комплекса, а также статья А.А. Захарченко и соавт. (Красноярск) по успешному лечению рецидива геморроидальной болезни эндоваскулярной окклюзией геморроидальных артерий.

Стоматологов может заинтересовать статья А.А. Фефелова и соавт. (Чита, Иркутск), показавших эффективность плазмолифтинга для лечения хронического парадонтоза, в т. ч. восстановления функции эндотелия по его маркерам. **Офтальмологи** из статьи А.Д. Чупрова и др. (Оренбург) узнают о редком случае склерохориоидальной кальцификации, которую можно принять за злокачественную опухоль.

В этом номере большое количество статей связаны с **исследованием ожирения** как мировой эпидемии и нарушений метаболизма липидов.

При лечении ожирения одной из проблем является саркопения, и в этой связи я бы посоветовал прочитать обзор Д.П. Курмаева и соавт. из Самары, оценивших необходимость применения аминокислот с разветвлённой цепью в лечении и профилактике саркопии у гериатрических пациентов и заключивших, что добавление ВСАА может быть оправдано в тех случаях, когда невозможно потреблять достаточное количество высококачественного белка с пищей.

Оригинальную и недостаточно исследованную тему влияния обонятельного и вкусового восприятия на метаболический гомеостаз у пациентов с ожирением раскрыли в своём обзоре Ю.Г. Самойлова и соавт. (Томск).

Ю.Г. Бирулиной и соавт. (Томск) выявлены изменение реактивности дыхательных путей, формирование бронхоспастических состояний и индукция воспалительной реакции в респираторной системе при моделировании ожирения у крыс. На другой модели Т.В. Брус и соавт. (Санкт-Петербург) показали, что при неалкогольной жировой болезни в эксперименте повышенное образование цитокинов ИЛ-1, ИЛ-6 ингибирует всасывание железа в двенадцатиперстной кишке и блокирует высвобождение железа, переработанного из стареющих эритроцитов в плазму, что может быть звеном патогенеза анемии.

Всё больше внимания исследователей привлекает **проблема реабилитации пациентов** после перенесённых заболеваний и сосудистых катастроф. Таких статей в номере две. В первой – статье С.С. Меметова и соавт. (Ростов-на-Дону) – выявлено, что доступность мероприятий по медицинской реабилитации пациента с перенесённым инсультом в раннем восстановительном периоде в условиях специализированного реабилитационного центра ограничена, и около половины респондентов ожидали направление до 6 месяцев, что свидетельствует о необходимости расширения сети подобных учреждений. Вторая статья – В.А. Белоглазова и соавт. (Республика Крым) – относительно реабилитации постковидного синдрома также далека от оптимизма: заявлено о неэффективности представленного плана санаторно-курортного лечения и необходимости более глубоких научных изысканий в направлении изучения механизмов формирования низкоинтенсивного воспаления и методов борьбы с ним.

Мне показался интересным обзор Е.М. Куклиной и Н.С. Глебедзиной (Пермь), посвящённый недостаточно изученным маркерам Th1-поляризованных клеток Th17, которым отводится ключевая роль в патогенезе многих воспалительных и аутоиммунных заболеваний, а также в преодолении гистогематических барьеров.

Работы in silico три. Одна (Носов Н.Ю. и соавт., Москва) показала, что шоколадный агар с ростовыми добавками производства российского произ-

водства (ООО «Гем», Москва) может успешно использоваться как импорто-заместитель для культивирования чистой культуры *N. gonorrhoeae*, что снижает зависимость отечественной микробиологии от импорта. В исследовании В.И. Шляпкиной и соавт. (Саранск) разработаны эмульсионные формы фуранокумаринов борщевика Сосновского как перспективных фотосенсибилизаторов для фототерапии различных заболеваний.

Завершает выпуск статья Т.А. Фоминых и соавт. (Симферополь), посвящённая известному учёному-анатому XVII века Жану Пеке, внёсшему серьёзный вклад в развитие этой науки.

Ждём новые интересные статьи и новых авторов!

Для цитирования: Колесников С.И. Предисловие главного редактора к № 3 (2023). *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(3): 5-10. doi: 10.29413/ABS.2023-8.3.1

EDITOR-IN-CHIEF'S PREFACE TO ISSUE 3, 2023

Sergey I. Kolesnikov

Academician of RAS

This issue presents a wide range of articles that can attract the reader both by the novelty of approaches and data, and by their practical orientation. For the first time in recent years, articles on infectious pathology do not come out on top.

The first leading article of the issue is undoubtedly a study led by an outstanding scientist, academician of RAS V.A. Tutelyan (S.A. Apryatin et al.; Moscow, St. Petersburg), who conducted a comparative analysis of changes in the liver transcriptome of two lines of rats and three lines of mice treated with excessive calorie content and lipogenic effect diets. In each animal species and sex studied, genetic variants with a diet-induced obesity tendency were identified. This justifies new approaches to personalized diet therapy for alimentary-dependent diseases.

The second editorial article is a review of the master of free radical processes research V.Z. Lankin et al. (Moscow), which provides evidence of the predominant role of low-density lipoproteins (modified with low molecular weight dicarbonyl compounds formed during free radical oxidation of lipids and carbohydrates) in the development of endothelial dysfunction and atherosclerotic vascular damage. It is assumed that pharmacological correction of free radical oxidation can slow down not only atherogenesis, but also diabetogenesis.

The section of **therapeutic orientation** is represented by a few works. A.N. Sumin et al. (Kemerovo, Novokuznetsk) devoted their article to the problem of diagnosing acute coronary syndrome in women. The author of the second work L.A. Ivanova (Irkutsk) identified risk factors for the development of vascular dementia, but concluded that they are potentially reversible, which can reduce the development of cognitive disorders. There are unexpected findings in the other publication. We are used to the fact that the troponin test has become a routine in the diagnosis of myocardial infarction. But it turned out, according to the article by M.S. Smirnova et al. (St. Petersburg) that troponin I increases 2–4 times (without myocardial damage) in cross-country skiers in response to training and may be an indicator of its intensity.

The only article on **epidemiology** came from Kazakhstan (Almaty, Ural'sk), which presents an analysis of long-term data on the epizootic and epidemic activity of natural foci of tularemia and the created electronic map of settlements endemic for tularemia to determine the volume of preventive measures.

Surgical articles are represented by a large section of reviews, original studies, and descriptions of unique cases, including ones in the field of **oncology**. The review by E.A. Kravtsova et al. (Tomsk) might be of interest to the physicians in terms of education. The article showed that in countries implementing the National Program of Vaccination against Human Papilloma Virus of High Carcinogenic Risk, a decrease in the incidence of both cervical pathologies of varying severity and other cancers associated with the carriage of this virus was registered. The second review by K.V. Protasov and O.A. Barakhtenko (Irkutsk) systematized data on stratification of the risk of cardiovascular complications of surgical treatment of cancer patients by using different biomarkers. It seems that specialists will also be interested in the experience of V.A. Pelts et al. (Kemerovo) on successful liver resections in the treatment of hepatocellular carcinoma, as well as a description of a unique clinical case of diagnosis

and treatment of Castleman tumor of rare retroperitoneal localization, given by M.B. Polyanskiy et al. (Kursk).

Two articles are devoted **to coloproctology**. The article by Yu.A. Churina et al. (Moscow) showed the possibility of expanding the indications for the treatment of high anorectal fistulas involving up to 2/3 of the sphincter complex. The authors of the second article, A.A. Zakharchenko et al. (Krasnoyarsk), described the case of successful treatment of recurrence of hemorrhoidal disease by endovascular occlusion of hemorrhoidal arteries.

Dentists may be interested in the article by A.A. Fefelov et al. (Chita, Irkutsk) who have shown the effectiveness of plasmolifting for the treatment of chronic periodontal disease, including restoration of endothelial function evidenced by its markers. **Ophthalmologists** will learn about a rare case of sclerochoroidal calcification, which can be mistaken for a malignant tumor, from the article by A.D. Chuprov et al. (Orenburg).

In this issue, a large number of articles are related to **the study of obesity** as a global epidemic and lipid metabolism disorders.

In the treatment of obesity, one of the problems is sarcopenia, and in this regard, I would advise you to read the review of D.P. Kurmaev et al. (Samara), who evaluated the need for branched-chain amino acids in the treatment and prevention of sarcopenia in geriatric patients and concluded that the addition of BCAAs may be justified in cases where it is not possible to consume sufficient amounts of high-quality protein from food.

The original and insufficiently studied topic of the influence of olfactory and taste perception on metabolic homeostasis in obese patients was revealed in the review by Yu.G. Samoilova et al. (Tomsk).

Ju.G. Birulina et al. (Tomsk) revealed a change in the reactivity of the respiratory tract and the formation of bronchospastic conditions and the induction of an inflammatory response in the respiratory system in the obesity modelling in rats. On another model, T.V. Brus et al. (St. Petersburg) showed that in non-alcoholic fatty disease in the experiment, the increased formation of cytokines IL-1, IL-6 inhibits the absorption of iron in the duodenum and blocks the release of iron processed from aging erythrocytes into the plasma, which may be the pathogenesis link of anemia.

More and more attention of researchers is attracted by **the problem of rehabilitation of patients** after diseases and vascular accidents. There are two such articles in the issue. In the first one, the authors from Rostov, S.S. Memetova et al., revealed that the availability of measures for medical rehabilitation of a patient with a stroke in the early recovery period in a specialized rehabilitation center is limited and about half of the respondents expected a referral of up to 6 months, which indicates the need to expand the network of such institutions. The second article by V.A. Beloglazov et al. from the Republic of Crimea regarding the rehabilitation of post-COVID syndrome is also far from optimistic – it is stated that the presented plan of sanatorium-resort treatment is ineffective and the need for deeper scientific research in the direction of studying the mechanisms of formation of low-intensity inflammation and methods of combating it.

I found the review by E.M. Kuklina and N.S. Glebezdina from Perm interesting. It is devoted to insufficiently studied markers of Th1-polarized Th17 cells, which can cross the histohematic barriers and play a key role in the pathogenesis of many inflammatory and autoimmune diseases.

Where are three articles devoted to investigations **in silico**. The one by N.Yu. Nosov et al. from Moscow showed that chocolate agar with growth additives produced by the Russian manufacturer "Gem LLC" can be successfully used for the cultivation of pure culture of *N. gonorrhoeae*, instead of imported one, which reduces the domestic microbiology dependence on imports. V.I. Shlyapkina et al. (Saransk) developed emulsion forms of Sosnovsky hogweed furanocoumarins as promising photosensitizers for various diseases phototherapy.

The issue concludes with the article by T.A. Fominykh et al. (Simferopol) dedicated to the 17th century anatomist Jean Pecquet, who made a significant contribution to the development of this science.

We are waiting for new interesting articles and comments, and of course are welcoming new authors!

For citation: Kolesnikov S.I. Editor-in-Chief Preface to Issue 2, 2023. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(3): 5-10. doi: 10.29413/ABS.2023-8.3.1

СОДЕРЖАНИЕ

ПРЕДИСЛОВИЕ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Предисловие главного редактора к № 3 (2023). Колесников С.И. 5

ДИСКУССИОННЫЕ СТАТЬИ, ЛЕКЦИИ, НОВЫЕ ТРЕНДЫ МЕДИЦИНСКОЙ НАУКИ

Модификация липопротеидов низкой плотности низкомолекулярными карбонильными продуктами свободнорадикального окисления липидов и углеводов играет ключевую роль в атеросклеротическом повреждении стенки сосудов и дисфункции эндотелия. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Косач В.Я., Коновалова Г.Г., Кудряшова А.В. 14

Эффекторные звенья метаболизма при диет-индуцированном и генетически детерминированном ожирении: полнотранскриптомное исследование ткани печени на экспериментальных моделях у грызунов. Апрытин С.А., Трусов Н.В., Гмошинский И.В., Тутельян В.А. 25

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

ВПЧ-ассоциированный рак шейки матки: современное состояние и перспективы. Кравцова Е.А., Цыганов М.М., Литвяков Н.В., Ибрагимова М.К. 42

БИОХИМИЯ

Маркеры Th1-поляризованных клеток Th17 (обзор литературы). Кукулина Е.М., Глебздина Н.С. 55

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

Влияние санаторно-курортного лечения на уровень системного воспаления у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию. Белоглазов В.А., Дудченко Л.Ш., Яцков И.А., Соловьева Е.А., Шадчнева Н.А., Беляева С.Н., Ульянова Д.И. 63

КАРДИОЛОГИЯ

Особенности клинической симптоматики и данных ЭКГ у женщин с острым коронарным синдромом. Сумин А.Н., Вахрушев А.К., Щеглова А.В. 70

КЛИНИЧЕСКАЯ ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

Биомаркеры повреждения миокарда и первый случай выявления макротропонина I у атлетов, тренирующихся на выносливость. Смирнов М.С., Дорофейков В.В., Гольберг Н.Д., Курочкина Е.В. 81

CONTENTS

EDITOR-IN-CHIEF'S PREFACE

Editor-in-Chief's preface to Issue 3, 2023. Kolesnikov S.I. 5

DISCUSSION PAPERS, LECTURES, NEW TRENDS IN MEDICAL SCIENCE

Modification of low-density lipoproteins by low molecular weight carbonyl products of free-radical oxidation of lipids and carbohydrates plays a key role in atherosclerotic lesion of the vascular wall and in endothelial dysfunction. Lankin V.Z., Tikhaze A.K., Kosach V.Ya., Konovalova G.G., Kudryashova A.V. 14

Metabolism effector links in diet-induced and genetically-based obesity: A full-transcriptome study of liver tissue in experimental models in rodents. Apryatin S.A., Trusov N.V., Gmoshinski I.V., Tutelyan V.A. 25

OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY

HPV-associated cervical cancer: Current status and prospects. Kravtsova E.A., Tsyganov M.M., Litviakov N.V., Ibragimova M.K. 42

BIOCHEMISTRY

Markers of Th1 polarized Th17 cells (literature review). Kuklina E.M., Glebezdina N.S. 55

INTERNAL DISEASES

Influence of health resort treatment on the level of systemic inflammation in patients after new coronavirus infection. Beloglazov V.A., Dudchenko L.Sh., Yatskov I.A., Solovieva E.A., Shadchneva N.A., Belyaeva S.N., Ulyanova D.I. 63

CARDIOLOGY

Clinical symptoms and ECG data in women with acute coronary syndrome. Sumin A.N., Vakhrushev A.K., Shcheglova A.V. 70

CLINICAL LABORATORY DIAGNOSTICS

Myocardial damage biomarkers and the first case of macrotroponin I detection in endurance athletes. Smirnov M.S., Dorofeykov V.V., Golberg N.D., Kurochkina E.V. 81

МИКРОБИОЛОГИЯ И ВИРУСОЛОГИЯ

Сравнение эффективности использования твёрдых питательных сред при культивировании изолятов *Neisseria gonorrhoeae* в лабораторных условиях. Носов Н.Ю., Шагабиева Ю.З., Шpileвая М.В., Соломка В.С.

90

MICROBIOLOGY AND VIROLOGY

Comparison of the effectiveness of solid nutrient medium in the *in vitro* cultivation of *Neisseria gonorrhoeae* isolates. Nosov N.Yu., Shagabieva Yu.Z., Shpilevaya M.V., Solomka V.S.

МОРФОЛОГИЯ, ФИЗИОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Влияние обонятельного и вкусового восприятия на метаболический гомеостаз у пациентов с ожирением. Самойлова Ю.Г., Подчиненова Д.В., Матвеева М.В., Кудлай Д.А., Олейник О.А., Толмачев И.В., Каверина И.С., Вачадзе Т.Д., Коваренко М.А., Логинова О.А.

96

MORPHOLOGY, PHYSIOLOGY AND PATHOPHYSIOLOGY

The impact of olfactory and gustatory perception on metabolic homeostasis in obese patients. Samoilova Iu.G., Podchinenova D.V., Matveeva M.V., Kudlay D.A., Oleynik O.A., Tolmachev I.V., Kaverina I.S., Vachadze T.D., Kovarenko M.A., Loginova O.A.

Возможности применения аминокислот с разветвлёнными боковыми цепями (ВСАА) для лечения и профилактики саркопении у пациентов пожилого и старческого возраста (обзор литературы). Курмаев Д.П., Булгакова С.В., Тренева Е.В., Четверикова И.С., Косарева О.В., Шаронова Л.А., Долгих Ю.А.

106

Possibilities of using branched-chain amino acids for the treatment and prevention of sarcopenia in elderly and old patients (literature review). Kurmayev D.P., Bulgakova S.V., Treneva E.V., Chetverikova I.S., Kosareva O.V., Sharonova L.A., Dolgikh Yu.A.

НЕВРОЛОГИЯ И НЕЙРОХИРУРГИЯ

Некоторые проблемные вопросы реабилитации пациентов с последствиями инсульта на современном этапе. Меметов С.С., Сафроненко В.А., Захарченко Ю.И., Даниленко Л.П., Ким В.В., Макаренко А.С., Гришин Д.В.

115

NEUROLOGY AND NEUROSURGERY

Some problematic issues of rehabilitation of patients with the stroke consequences at the present stage. Memetov S.S., Safronenko V.A., Zakharchenko Yu.I., Danilenko L.P., Kim V.V., Makarenko A.S., Grishin D.V.

Факторы риска развития сосудистой деменции. Иванова Л.А.

121

Risk factors for vascular dementia. Ivanova L.A.

ОНКОЛОГИЯ

Болезнь Кастлемана. Редкий клинический случай забрюшинной локализации опухоли у пациентки пожилого возраста. Полянский М.Б., Звягин И.Н., Петрик В.А., Темирбулатов М.В.

130

ONCOLOGY

Castleman disease. A rare clinical case of retroperitoneal tumor localization in an elderly patient. Polyanskiy M.B., Zvyagin I.N., Petrik V.A., Temirbulatov M.V.

Резекционные вмешательства в лечении гепатоцеллюлярного рака в специализированном центре хирургии. Пельц В.А., Тропин В.Е., Шаталин В.А.

138

Resection interventions in the treatment of hepatocellular cancer in a specialized surgery center. Pelts V.A., Tropin V.E., Shatalin V.A.

ОФТАЛЬМОЛОГИЯ

Клинический случай склерохориоидальной кальцификации. Чупров А.Д., Синькова В.И., Субханкулова А.Р., Барышников И.А.

145

OPHTHALMOLOGY

Case report of sclerochoroidal calcification. Chuprov A.D., Sinkova V.I., Subkhankulova A.R., Baryshnikov I.A.

СТОМАТОЛОГИЯ

Функциональная активность эндотелия полости рта у лиц, страдающих хроническим пародонтитом, при лечении методом плазмолифтинга. Фефелов А.А., Цыбиков Н.Н., Шолохов Л.Ф., Фефелова Е.В.

154

DENTISTRY

Functional activity of the oral endothelium in persons with chronic periodontitis during treatment with plasmolifting. Fefelov A.A., Tsybikov N.N., Sholokhov L.F., Fefelova E.V.

ФАРМАКОЛОГИЯ И ФАРМАЦИЯ

Получение эмульсионных форм фуранокумаринов борщевика Сосновского и оценка их фототоксического действия *in vitro*. Шляпкина В.И., Куликов О.А., Бродовская Е.П., Аль-хадж Аюб А.М., Агеев В.П., Пятаев Н.А.

161

PHARMACOLOGY AND PHARMACY

Obtaining emulsions of furanocoumarins from Sosnowsky's hogweed and *in vitro* assessment of their phototoxic effect. Shlyapkina V.I., Kulikov O.A., Brodovskaya E.P., Al-khadj Aioub A.M., Ageev V.P., Pyataev N.A.

ХИРУРГИЯ

Окклюзия ректальных артерий в лечении рецидивов геморроидальной болезни после трансанальных хирургических вмешательств. Захарченко А.А., Литвинюк Н.В., Полежаев Л.А., Протопопов А.В., Винник Ю.С., Данилова А.В.

172

SURGERY

Occlusion of rectal arteries in the treatment of recurrent hemorrhoidal disease after transanal surgical interventions. Zakharchenko A.A., Litvinyuk N.V., Polezhaev L.A., Protopopov A.V., Vinnik Yu.S., Danilova A.V.

Оценка риска сердечно-сосудистых осложнений в онкохирургии. Протасов К.В., Барахтенко О.А.

179

Assessment of the risk of cardiovascular complications in cancer surgery. Protasov K.V., Barakhtenko O.A.

Результаты лечения пациентов с высокими трансфинктерными аноректальными свищами: проспективное рандомизированное исследование. Чурина Ю.А., Шлык Д.Д., Рзаев Р.Т., Балабан В.В., Царьков П.В.

190

Outcomes of surgery for high transsphincteric anal fistulas: prospective randomized trial. Churina Yu.A., Shlyk D.D., Rzaev R.T., Balaban V.V., Tsarkov P.V.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Влияние ожирения на тонус гладких мышц бронхов крыс. Бирулина Ю.Г., Иванов В.В., Буйко Е.Е., Воронкова О.В., Хасанова Р.Р., Вольхина М.О., Носарев А.В., Гусакова С.В.

201

EXPERIMENTAL RESEARCHES

Influence of obesity on the tone of bronchial smooth muscles in rats. Birulina Ju.G., Ivanov V.V., Buyko E.E., Voronkova O.V., Hasanova R.R., Volkhina M.O., Nosarev A.V., Gusakova S.V.

Неалкогольная жировая болезнь печени как фактор риска анемии хронического воспаления (экспериментальное исследование). Брус Т.В., Васильев А.Г., Пюрвеев С.С., Кравцова А.А., Вебер Г.С.

209

Non-alcoholic fatty liver disease as a risk factor for anemia of chronic inflammation (experimental research). Brus T.V., Vasiliev A.G., Pyurveev S.S., Kravtsova A.A., Veber G.S.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Ретроспективный анализ и современная пространственно-временная характеристика туляремии на территории Западно-Казахстанской и Северо-Казахстанской областей. Избанова У.А., Лукнова Л.Ю., Мека-Меченко Т.В., Майканов Н.С., Садовская В.П., Мека-Меченко В.Г., Юсупов А.А., Макулова А.Б.

216

EPIDEMIOLOGY

Retrospective analysis and modern spatiotemporal characteristics of tularemia in the territory of the West Kazakhstan and North Kazakhstan regions. Izbanova U.A., Lukhnova L.Yu., Meka-Mechenko T.V., Maikanov N.S., Sadovskaya V.P., Meka-Mechenko V.G., Yusupov A.A., Makulova A.B.

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ И ЮБИЛЕИ

Жан Пеке (1622–1674). К 400-летию со дня его рождения. Фоминых Т.А., Кутя С.А., Захарова А.Н., Малов А.Е.

224

HISTORY OF MEDICINE AND ANNIVERSARIES

Jean Pecquet (1622–1674). To the 400th anniversary of the birth. Fominykh T.A., Kutia S.A., Zakharova A.N., Malov A.E.

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

МОДИФИКАЦИЯ ЛИПОПРОТЕИДОВ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫМИ КАРБОНИЛЬНЫМИ ПРОДУКТАМИ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И УГЛЕВОДОВ ИГРАЕТ КЛЮЧЕВУЮ РОЛЬ В АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОМ ПОВРЕЖДЕНИИ СТЕНКИ СОСУДОВ И ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ

Ланкин В.З.,
Тихазе А.К.,
Косач В.Я.,
Коновалова Г.Г.,
Кудряшова А.В.

ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр кардиологии
имени академика Е.И. Чазова»
Минздрава России (121552, г. Москва,
ул. Академика Чазова, 15а, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Ланкин Вадим Зиновьевич,
e-mail: lankin0309@mail.ru

РЕЗЮМЕ

В обзоре приводятся доказательства участия липопротеидов низкой плотности (ЛНП), модифицированных низкомолекулярными дикарбонильными соединениями, образующимися при свободнорадикальном окислении липидов (малоновый диальдегид) и углеводов, в развитии дисфункции эндотелия и атеросклеротического поражения сосудов. Авторы полагают, что именно они, а не окисленные (гидропероксид-содержащие) ЛНП являются основными факторами патогенеза. Обсуждается роль дикарбонил-модифицированных ЛНП в LOX-1-зависимой индукции процессов, приводящих к развитию дисфункции эндотелия. Рассматриваются результаты исследований, доказывающих, что к повреждению покрывающего люминальную поверхность эндотелия гликокаликса – слоя макромолекул, препятствующего развитию дисфункции эндотелия, – ведёт гиперпродукция активных форм кислорода. Обсуждаются пути фармакологической коррекции процессов свободнорадикального окисления, благодаря которой может достигаться торможение процессов атерогенеза и диабетогенеза.

Ключевые слова: малоновый диальдегид, метилглиоксаль, дисфункция эндотелия, гликокаликс, липопротеиды низкой плотности, свободные радикалы, атеросклероз, сахарный диабет

Статья поступила: 15.02.2023
Статья принята: 26.06.2023
Статья опубликована: 11.07.2023

Для цитирования: Ланкин В.З., Тихазе А.К., Косач В.Я., Коновалова Г.Г., Кудряшова А.В. Модификация липопротеидов низкой плотности низкомолекулярными карбонильными продуктами свободнорадикального окисления липидов и углеводов играет ключевую роль в атеросклеротическом повреждении стенки сосудов и дисфункции эндотелия. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(3): 14-24. doi: 10.29413/ABS.2023-8.3.2

MODIFICATION OF LOW-DENSITY LIPOPROTEINS BY LOW MOLECULAR WEIGHT CARBONYL PRODUCTS OF FREE-RADICAL OXIDATION OF LIPIDS AND CARBOHYDRATES PLAYS A KEY ROLE IN ATHEROSCLEROTIC LESION OF THE VASCULAR WALL AND IN ENDOTHELIAL DYSFUNCTION

**Lankin V.Z.,
Tikhaze A.K.,
Kosach V.Ya.,
Kononova G.G.,
Kudryashova A.V.**

National Medical Research Centre
of Cardiology named after Academician
E.I. Chazov (Akademika Chazova str. 15a,
Moscow 121552, Russian Federation)

Corresponding author:
Vadim Z. Lankin,
e-mail: lankin0309@mail.ru

ABSTRACT

The review presents evidence of the participation of low-density lipoproteins (LDL) modified by low molecular weight dicarbonyl compounds formed during free-radical oxidation of lipids (malondialdehyde) and carbohydrates in the development of endothelial dysfunction and atherosclerotic vascular lesions. The authors believe that it is they, and not oxidized (hydroperoxide-containing) LDL, that are the main factors of pathogenesis. The role of dicarbonyl-modified LDL in LOX-1 dependent induction of processes leading to the development of endothelial dysfunction is discussed. The results of studies proving that damage to the glycocalyx (a layer of macromolecules that prevent the development of endothelial dysfunction) covering the luminal surface of the endothelium is caused by hyperproduction of reactive oxygen species. Ways of pharmacological correction of free-radical oxidation processes are discussed, due to which inhibition of atherogenesis and diabetogenesis can be achieved.

Key words: malondialdehyde, methylglyoxal, endothelial dysfunction, glycocalyx, low density lipoproteins, free radicals, atherosclerosis, diabetes mellitus

Received: 15.02.2023
Accepted: 26.06.2023
Published: 11.07.2023

For citation: Lankin V.Z., Tikhaze A.K., Kosach V.Ya., Kononova G.G., Kudryashova A.V. Modification of low-density lipoproteins by low molecular weight carbonyl products of free-radical oxidation of lipids and carbohydrates plays a key role in atherosclerotic lesion of the vascular wall and in endothelial dysfunction. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(3): 14-24. doi: 10.29413/ABS.2023-8.3.2

В середине прошлого века Denhem Harman высказал гипотезу о том, что процесс старения организма связан с накоплением повреждений на клеточном уровне, вызванных продуктами спонтанного свободнорадикального окисления (СРО) [1, 2]. Поскольку такие патологии, как атеросклероз и сахарный диабет, можно отнести к болезням старческого возраста, D. Harman высказал предположение о том, что возникновение и развитие этих патологических состояний (названных им «свободнорадикальными болезнями») связано с повреждающим действием свободнорадикальных реакций [3]. J. Glavind и соавт. [4] в 1952 г. первыми предположили, что одним из пусковых факторов повреждения стенки сосудов при атеросклерозе может быть свободнорадикальное окисление липидов. На основании анализа аутопсийных материалов эти авторы заключили, что уровень липопероксидов в аорте человека с атеросклеротическими поражениями всегда выше, чем в непоражённой стенке сосуда. К сожалению, в этой работе было исследовано небольшое количество образцов, причём при анализе содержания липопероксидов был использован не вполне корректный метод анализа, который, как было установлено позднее [5], не является достаточно специфичным. Несмотря на это, в течение последующего десятилетия выводы работы J. Glavind и соавт. сомнений не вызывали, и лишь в 1965 г. F.R. Woodford и соавт. [5] предприняли попытку экспериментальной проверки этих результатов, используя для анализа липопероксидов разработанный ранее [6] высокоспецифичный метод йодометрического титрования с амперометрической регистрацией точки эквивалентности. Результаты, полученные F.R. Woodford и соавт., практически опровергли заключение J. Glavind и соавт., поскольку статистически значимых различий между содержанием липопероксидов в зонах атеросклеротических поражений и интактных участках аорты в аутопсиях этим авторам выявить не удалось. Пессимистические выводы публикации F.R. Woodford и соавт. надолго охладили интерес к свободнорадикальной теории атерогенеза, несмотря на её теоретические обоснования, приведённые в статьях D. Harman [1–3]. В то же время нами было выявлено увеличение содержания продуктов свободнорадикального окисления в аорте животных с экспериментальным атеросклерозом [7]. Лишь спустя два десятилетия нашей группой с использованием адекватного метода высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) было доказано существенное увеличение содержания первичных продуктов СРО – липогидропероксидов (ЛООН) [8, 9] в повреждённой атеросклерозом аорте (по сравнению с непоражённой областью стенки сосуда), которое увеличивалось с прогрессированием атеросклеротического поражения [8, 9]. Следует отметить, что эти уникальные исследования были выполнены с использованием аутопсийного материала при быстрых вскрытиях людей, погибших при автокатастрофах, не позднее 3 часов после фиксации смерти, т. е. при анализе фактически нативных образцов [8, 9]. При ВЭЖХ на колонке с хиральной фазой по соотношению S- и R-стереоизомеров было доказано, что выявлен-

ные в атеросклеротически повреждённой аорте ЛООН образованы в результате спонтанного (неферментативного) свободнорадикального окисления ненасыщенных липидов [8, 9]. Основным классом липидов, накапливающихся в зонах атеросклеротического поражения стенки сосудов, являются эфиры холестерина [10, 11], причём окислению подвергаются не только жирнокислотные остатки [8, 9], но и стеринавая часть молекулы [10, 12]. В зонах атеросклеротических поражений аорты человека наблюдали также уменьшение активности ключевых антиоксидантных ферментов – Se-содержащей глутатионпероксидазы (GSH-Px) и Cu,Zn-супероксиддисмутазы (Cu,Zn-SOD), – прогрессирующее с нарастанием степени повреждения [9, 13]. Тогда и была сформулирована гипотеза о несбалансированности систем образования и утилизации продуктов СРО при атеросклерозе [9, 14]. Эти же данные дали убедительные основания для отнесения атеросклероза к группе «свободнорадикальных патологий», т. е. к болезням, в патогенезе которых важную роль играют процессы СРО [9, 14].

Следует отметить, что значительное увеличение уровня первичных и вторичных продуктов свободнорадикального окисления липидов было обнаружено при репрезентативном эпидемиологическом исследовании в плазме крови пробандов с диагностированным атеросклерозом [7, 9, 14]. В этом же исследовании у больных атеросклерозом было найдено снижение активности утилизирующего ЛООН фермента – эритроцитарной GSH-Px [9, 14]. Исходя из этих результатов, можно было полагать, что окислению при атерогенезе подвергаются наночастицы липид-транспортирующей системы – липопротеиды плазмы крови [7, 9, 14]. Действительно, было показано, что «атерогенные» липопротеиды низкой плотности (ЛНП) легко подвергаются окислению как при инкубации в присутствии эндотелиоцитов сосудов, так и в присутствии инициаторов свободнорадикального окисления [15, 16]. Было установлено, что химическая модификация частиц ЛНП плазмы крови ацетальдегидом делает их более «атерогенными» [17], т. е. способными к связыванию со scavenger-рецептором и накоплению в макрофагах стенки сосудов [17]. Позднее в многочисленных исследованиях было обнаружено, что частицы ЛНП, подвергшиеся свободнорадикальному окислению, также становятся «атерогенными» [18–25].

Признано, что СРО липидов является двухстадийным: сначала образуются первичные – нестойкие – продукты окисления ЛООН. Они в дальнейшем подвергаются окислительной деструкции и образуют низкомолекулярные дикарбонилы, т. е. вторичные продукты [26]. Следовательно, при резком увеличении ЛООН в тканях окислительный стресс при атерогенезе неизбежно должен сопровождаться накоплением таких активных карбонильных продуктов, как гидроксиналенил и малоновый диальдегид (МДА), т. е. переходить в карбонильный стресс [14, 26]. В свою очередь, с концевыми аминогруппами белков по реакции Майара способны легко реагировать альдегидные группы дикарбонилы с образованием внутри- и межмолекулярных сшивок в их молекулах [26]. Была установлена возможность

участия МДА в модификации апопротеина В-100 ЛНП [27], но тем не менее до настоящего времени не решён вопрос о механизме окислительной модификации ЛНП, вследствие которой частицы ЛНП приобретают свойство «атерогенности» [14].

Если придерживаться строгой терминологии, «окисленными» следует называть ЛНП, содержащие гидроперокси-ацилы в фосфолипидах наружного слоя частиц. Принципиально то, что накопление гидроперокси-ацилов в наружном фосфолипидном монослое ЛНП может приводить к изменению конформации апопротеина В-100. Так, при свободнорадикальном окислении ненасыщенных («жидких») ацилов мембранных фосфолипидов наблюдается увеличение микровязкости мембран [9, 28] вследствие «выталкивания» или «выдвижения» более полярных гидроперокси-ацилов в водную фазу, поскольку в мембране возрастает относительное содержание насыщенных («твёрдых») жирнокислотных остатков [9, 28]. Весьма вероятно, что при значительном изменении таких фундаментальных свойств биомембран, как микровязкость и полярность, возможно изменение конформации периферических и интегральных белков, встроенных в фосфолипидный бислой. В частности, при свободнорадикальном окислении биомембран микросом печени мы обнаружили разнонаправленное изменение активности мембранно-связанных ферментов в одной и той же мембране: активность одних ферментов (чувствительных к окислению) падала, а других (резистентных к окислению) – возрастала [29], что объяснимо физическим изменением конформации молекул этих белков при изменении физико-химических свойств мембранных липидов. На основании этих результатов можно было полагать, что окисление фосфолипидов в частицах ЛНП приведёт к изменению конформации апопротеина В-100, вследствие чего будет изменена и эффективность связывания таких «окисленных» ЛНП со scavenger-рецептором макрофагов.

При индукции свободнорадикального окисления ЛНП *in vitro* с использованием разнообразных инициаторов (таких как азо-инициаторы, пероксид водорода, супероксидные анион-радикалы, ионы металлов переменной валентности и т. п.) происходит нарастание концентрации как первичных (LOOH), так и вторичных продуктов липопероксидации (МДА) [30, 31]. Исходя из этого, очевидно, что при помощи стандартных подходов установить, какие продукты свободнорадикального окисления липидов вызывают «атерогенную» модификацию частиц ЛНП, невозможно. Используя в качестве инструмента гомогенный препарат С-15 липоксигеназы ретикулоцитов кролика, способной окислять полиеновые ацилы фосфолипидов [32], мы смогли получить истинно окисленные ЛНП без примеси МДА-модифицированных ЛНП [31]. Одновременно путём инкубации ЛНП с МДА были получены МДА-модифицированные ЛНП без примеси окисленных (LOOH-содержащих) ЛНП [31]. При исследовании атерогенности (эффективности захвата частиц ЛНП культивируемыми макрофагами человека) двух полученных модификаций ЛНП нами было экспериментально доказано, что не окисленные (LOOH-содержащие

ЛНП), а исключительно МДА-модифицированные ЛНП связываются со scavenger-рецепторами макрофагов [31]. Следовательно, модифицированные природными дикарбонилами частицы ЛНП, а не окисленные ЛНП должны эффективно захватываться и накапливаться в липидных вакуолях клеток стенки сосудов [31]. Это приводит к превращению макрофагов и гладкомышечных клеток в «пенистые клетки», образующие зоны липоидоза (предатеросклеротические повреждения стенок сосудов) [9, 14]. Полученные результаты не просто уточняют существующую терминологию, а носят принципиальный характер, поскольку обосновывают существование вполне определённого молекулярного механизма «атерогенной» модификации частиц ЛНП с участием природных низкомолекулярных карбонильных соединений. Было установлено также, что наиболее богатые холестерином частицы ЛНП одновременно являются и МДА-модифицированными [33]. Из этого следует, что карбонильная модификация частиц ЛНП может способствовать эффективному поступлению холестерина в стенку сосудов [33]. Кроме того, получены данные о том, что усиленное накопление МДА-модифицированных ЛНП характерно для пациентов с определёнными мутациями апопротеина В-100, т. е. существует вероятность, что карбонильная модификация ЛНП может быть генетически детерминирована [34].

Белковые молекулы Cu,Zn-SOD и GSH-Px, подобно апопротеину В-100 ЛНП, также подвергаются модификации при накоплении МДА в процессе атерогенеза [35, 36], что сопровождается подавлением их активности вследствие конформационных изменений структуры активного центра [35, 36]. Очевидно, что дикарбонил-зависимое ингибирование активности антиоксидантных ферментов при атерогенезе должно приводить к стимуляции окислительного стресса. Таким образом, развитие окислительного (накопление LOOH) и последующего карбонильного стресса (накопление МДА) при атерогенезе приводит к образованию дикарбонил-модифицированных ЛНП, которые являются ключевым фактором, вызывающим предатерогенные повреждения стенки сосудов и последующее формирование атеросклеротических бляшек [14].

Хотя доступная литература относит сахарный диабет к факторам риска атеросклероза или факторам, способствующим его развитию, т. к. от сосудистых инцидентов погибает большая часть больных диабетом [37–39], убедительных патофизиологических объяснений этого не приводится. Тем не менее, уже достаточно давно была высказана гипотеза о важной роли СРО в патогенезе сахарного диабета [40]. Основой этой гипотезы является предположение, что при сахарном диабете первоначально развивается стресс не окислительный, а карбонильный [41], при котором накапливаются образующиеся при окислительных превращениях глюкозы активные дикарбонилы, такие как глиоксаль и метилглиоксаль [41–43]. Глиоксилирование при автоокислении глюкозы и других шестиатомных углеводов приводит к образованию глиоксаля, а при ферментативном окислении глюкозы с образованием триозофосфатов синтезируют

ется метилглиоксаль [41, 44, 45]. Последний, как показано нами, может образовываться и при атаке производных глюкозы липопероксидными свободными радикалами, т. е. неферментативно [46]. Высокий уровень глюкозы в крови больных сахарным диабетом 2-го типа способствует соокислению ЛНП и резкому увеличению скорости СРО липидов ЛНП, сопровождающемуся образованием супероксидного анион-радикала [47]. В реакции Майяра при взаимодействии метилглиоксала с концевыми аминокислотами апопротеина В-100 ЛНП также может генерироваться супероксидный радикал [48]. Таким образом, диабетогенез, в отличие от атерогенеза, характеризуется первичным развитием карбонильного стресса (накопление активных карбонильных соединений), а на более поздних стадиях активными формами кислорода (АФК), генерируемыми вследствие описанных выше реакций, индуцируется вторичный окислительный стресс.

Исходя из этого, при диабетогенезе следует различать стадии развития карбонильного стресса и последующего окислительного стресса, характеризующиеся накоплением различных продуктов окисления. Накопление глиоксала и метилглиоксала в плазме крови больных сахарным диабетом было неоднократно подтверждено экспериментально [41–43]. В то же время о наличии окислительного стресса при диабете свидетельствует снижение длины теломеров в ядерных клетках крови [49], равно как увеличение уровня конечного продукта окислительной деструкции ДНК – 8-гидрокси-2-дезоксигуанозина – в крови и моче больных диабетом 2-го типа [49]. Следует отметить, что 8-гидрокси-2-дезоксигуанозин является признанным биомаркером окислительного стресса [50], причём его накопление не связано с развитием карбонильного стресса. Наличие повышенного уровня LOOH-содержащих ЛНП [41] в крови больных сахарным диабетом 2-го типа также свидетельствует о том, что при атерогенезе действительно может происходить вторичная индукция окислительного стресса. Так же, как при атеросклерозе, у больных сахарным диабетом 2-го типа наблюдаются увеличение карбонильной модификации ЛНП [49] и резкое падение активности эритроцитарных Cu,Zn-SOD и GSH-Px [49, 51], что является характерным отражением карбонильного стресса.

Значительное увеличение уровней глиоксала и метилглиоксала в крови больных сахарным диабетом 2-го типа [41–43] способно вызвать модификацию ЛНП, которая опознается scavenger-рецепторами макрофагов и, тем самым, может индуцировать накопление ЛНП в стенке сосудов с последующим развитием липоидозных повреждений [41]. Показано, что модификация ЛНП метилглиоксалем значительно увеличивает «атерогенность» ЛНП (увеличивает их рецепторный захват макрофагами) [41, 52]. На основании приведённых данных мы высказали гипотезу о едином молекулярном механизме повреждения стенки сосудов при атеросклерозе и сахарном диабете, который включает увеличение химической модификации апопротеина В-100 ЛНП дикарбонилами, накапливающимися в процессе свобод-

норадикального окисления липидов при атеросклерозе или автоокислении молекул глюкозы при сахарном диабете [47]. Эта гипотеза удовлетворительно объясняет причины стимуляции атерогенеза при диабете, а также тот факт, что наличие диабета может увеличивать риск возникновения атеросклероза [47].

Как выяснилось в последние годы, окисленные ЛНП играют важную роль и в возникновении дисфункции эндотелия [53–56]. Предполагается, что scavenger-рецептор эндотелиоцитов LOX-1 связывается с окисленными ЛНП, вызывая экспрессию NADPH-оксидазы, которая генерирует супероксидный анион-радикал, вызывая повреждение эндотелиальных клеток [57]. Нами было обнаружено, что мощную экспрессию биосинтеза LOX-1 и NADPH-оксидазы в эндотелиоцитах человека вызывает культивирование клеток в присутствии дикарбонил-модифицированных (МДА-, глиоксаль- и метилглиоксаль-модифицированных) ЛНП [58]. Следовательно, начальные стадии дисфункции эндотелия сосудов – процесса, играющего ведущую роль в атерогенезе и диабетогенезе, – по всей вероятности, напрямую зависят от образования не «окисленных», а дикарбонил-модифицированных ЛНП. В конечном итоге супероксид-зависимое повреждение эндотелиоцитов провоцирует стимуляцию апоптоза и гибель эндотелиальных клеток [53, 56, 57], что, в свою очередь, очевидно, облегчает проникновение модифицированных ЛНП в стенку сосудов.

Нами установлено, что ферментная антиоксидантная система эндотелиоцитов представлена преимущественно особым классом энзимов – пероксиредоксинами [59], которые, в соответствии с нашими данными, подобно Cu,Zn-SOD и GSH-Px [35, 51], весьма чувствительны к ингибирующему действию низкомолекулярных дикарбониллов, накапливающихся при окислительном и карбонильном стрессе [60]. Не вызывает сомнения, что подавление активности пероксиредоксинов ослабляет антирадикальную защиту эндотелиальных клеток, способствуя повреждению и дисфункции эндотелия. Таким образом, полученные данные позволяют полагать, что образование карбонил-модифицированных ЛНП является ключевым фактором развития дисфункции эндотелия – процесса, играющего ведущую роль в атерогенезе и диабетогенезе.

Дисфункции эндотелия должно предшествовать повреждение эндотелиального гликокаликса. Гликокаликс представляет собой защитный слой макромолекул (таких как протеогликаны и гликопротеины), покрывающих люминальную поверхность эндотелиоцитов [61, 62]. Повреждение гликокаликса рассматривается как наиболее ранний этап повреждения сосудистой стенки при различных патологиях [63–66]. Гликокаликс контролирует проницаемость сосудистой стенки [67] и адгезию форменных элементов крови на эндотелиоцитах [68, 69]. Кроме того, гликокаликс защищает эндотелий от повреждающих факторов, таких как вирусы, провоспалительные цитокины и АФК [70, 71]. Вполне вероятно, что именно слой гликокаликса является барьером, препятствующим проникновению атерогенных ЛНП (очевидно, дикарбонил-модифицированных ЛНП) в субэн-

дотелиальное пространство стенки сосудов [72]. Уменьшение толщины гликокаликса вследствие его фрагментирования отмечено в процессе гиперпродукции АФК («окислительный взрыв») при ишемии и/или ишемии/реперфузии [73–75], а также при увеличении уровня окисленных ЛНП [76, 77]. Эти факты свидетельствуют о том, что окислительно модифицированные ЛНП (наиболее вероятно, дикарбонил-модифицированные ЛНП), образующиеся при окислительном и карбоновом стрессе, являются важнейшими факторами атерогенеза. Следовательно, сохранность гликокаликса должна препятствовать атерогенезу и диабетогенезу, а повреждение гликокаликса может рассматриваться как первый этап атеросклеротического повреждения сосудов.

Вышеизложенное доказывает логичность использования антиоксидантов для подавления липопероксидации в ЛНП, и в ряде клинических исследований для этих целей применялись такие природные антиоксиданты, как витамин Е (α-токоферол, α-ТОН). Данные трайлов по интервенции антиоксидантов (преимущественно α-ТОН, в ряде случаев – в сочетании с аскорбатом и/или β-каротином) при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, в отличие от весьма обнадеживающих позитивных результатов, полученных на животных с экспериментальным атеросклерозом, не столь однозначны [78–82]. В рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях было выявлено, что использование витаминов-антиоксидантов статистически значимо снижает риск заболеваний сердечно-сосудистой системы и сердечной смертности [83–85], причём в одной из немногих работ, в которой для контроля проводили ангиографию [86], было документально подтверждено подавление стенозирования коронарных сосудов у пациентов, получавших антиоксиданты [86]. Работы, выполненные на больших контингентах мужчин [87] и женщин [88], продемонстрировали, что регулярное потребление α-ТОН в течение нескольких лет способствует статистически значимому снижению риска возникновения ишемической болезни сердца (ИБС) [87, 88]. В *Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS)* более 2000 пациентов с ангиографически подтверждённым диагнозом атеросклероза получали высокие (400–800 МЕ/сут.) дозы α-ТОН в течение года, при этом было отмечено статистически значимое уменьшение риска возникновения инфаркта миокарда [89]. В исследовании *SPACE*, в котором в течение почти 1,5 лет пациентам с ИБС проводили гемодиализ и терапию с включением 800 МЕ/сут. α-ТОН, было выявлено статистически значимое уменьшение инцидентов инфаркта миокарда [90]. Тем не менее, в ряде других клинических трайлов статистически значимого уменьшения осложнений сердечно-сосудистой системы и/или снижения смертности от сердечных инцидентов при введении антиоксидантов выявлено не было [91–94]. Так, в исследовании, включавшем большое число мужчин-курильщиков, которые принимали в течение 5–8 лет α-ТОН и/или β-каротин, не было отмечено статистически значимого увеличения смертности от патологий сердечно-сосудистой системы [91]. В *GISSI-Prevenzione Trial* введение 450 МЕ/сут.

α-ТОН пациентам, у которых прошло не более 3 месяцев после возникновения инфаркта миокарда, не приводило ни к снижению смертности, ни к уменьшению возникновения частоты новых инфарктов или инсультов в течение 3,5 лет [92]. В *Heart Outcomes Prevention Evaluation Study (HOPE)* более чем у 1500 пациентов с высоким риском патологий сердечно-сосудистой системы, которые получали в течение 4,5 лет 400 МЕ α-ТОН в сутки, не было выявлено статистически значимого снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [93]. В *MRC/BHF Heart Protection Study* более чем у 20000 пациентов с ИБС, которые в течение 5 лет получали комплекс витаминов-антиоксидантов, включавший 900 МЕ/сут. α-ТОН, не было выявлено увеличения смертности от инфарктов и инсультов [94]. Именно результаты подобных исследований, в которых, вопреки ожиданиям, не было получено отчётливых позитивных результатов при применении антиоксидантов (заметим, включающих экстремально высокие дозы α-ТОН), дали основание некоторым авторам утверждать, что использованные антиоксиданты проявляли отрицательное действие [78, 79]. Очевидно, что отсутствие эффекта трактовать как отрицательное действие совершенно не корректно, но неоднозначность результатов по применению антиоксидантов в клинике заставляет критически анализировать причины этого. Важно, что ни в одной работе не было установлено негативное действие антиоксидантов (например, увеличение смертности и/или числа сердечных осложнений), а лишь выявлено отсутствие ожидаемого положительного эффекта. Исходя из дизайна проведённых исследований, принципов выбора использованных антиоксидантов и их доз, критериев оценки биохимических и клинических изменений, представляется очевидным, что результаты подобных исследований *a priori* не могут дать однозначного ответа на поставленные в них вопросы. Можно даже согласиться с высказываниями ярых противников дальнейших исследований по использованию антиоксидантов в кардиологии о бесполезности (если не о бессмысленности) продолжения подобных исследований [78, 79], но с оговоркой, что не следует кардинально менять подходы к планированию и проведению работ.

Следует отметить, что выбор в качестве антиоксиданта α-ТОН (витамина Е), использованного в большинстве приведённых выше исследований нельзя признать достаточно удачным и обоснованным. Известно, что α-ТОН, как и другие жирорастворимые витамины, транспортируется в организме в составе гидрофобного липидного ядра частиц ЛНП [95]. Тем не менее, защиту циркулирующих в кровотоке частиц ЛНП от свободнорадикального окисления осуществляет не α-ТОН, а восстановленная (фенольная) форма коэнзима Q₁₀ [9, 96–100]. Исходя из того, что в 1 частице ЛНП не более 1–2 молекул коэнзима Q₁₀ приходится примерно на 650 молекул субстрата свободнорадикального окисления – фосфолипидов [101, 102], эффективное ингибирование свободнорадикальных реакций в ЛНП этим антиоксидантом невозможно без осуществления его биорегенерации, возможно, с участием радикальных интермедиатов

α -ТОН и аскорбата [102–107]. В то же время показано, что введение α -ТОН в высоких дозах не влияет на окисляемость ЛНП у больных ИБС [100]. Таким образом, следует признать, что использование α -ТОН для подавления окисляемости ЛНП в клинических трайлах не оправдано, и более эффективным для защиты ЛНП от окисления является применение коэнзима Q_{10} [9, 100] и других фенольных антиоксидантов, в частности нетоксичного синтетического антиоксиданта пробукола [9, 100, 108–110], эффективность которого в ингибировании окисления ЛНП убедительно подтверждена [9, 100]. Совершенно очевидно также, что недопустимо распространять обобщения о «негативных» результатах, полученных при применении отдельных антиоксидантов, таких как α -ТОН или β -каротин [91–93], на всю достаточно разнородную группу антиоксидантов [79], в которую входят вещества различного строения и механизма действия. Кроме того, приведённые в настоящем обзоре данные позволяют полагать, что для подавления атерогенеза и дисфункции эндотелия необходимо ингибировать не только (а, возможно, и не столько) накопление первичных продуктов (LOOH) в ЛНП, но и накопление вторичных продуктов свободнорадикального окисления – низкомолекулярных дикарбониллов. Уже имеются положительные примеры воздействия на интенсивность свободнорадикального окисления с использованием скэвинджеров дикарбониллов – бигуанидов [100, 111–113] и имидазол-содержащих пептидов [114, 115]. В частности, использование бигуанидов значительно подавляло проявление окислительного и карбонильного стресса у больных сахарным диабетом без введения каких-либо антиоксидантов («квази-антиоксидантный эффект») [100]. Очевидно, что превентивная кардиология должна быть нацелена на предотвращение негативных последствий окислительной модификации ЛНП, поскольку модифицированные ЛНП, как показано в настоящем обзоре, играют важную роль в молекулярных механизмах атерогенеза и диабетогенеза. В настоящее время актуальной задачей превентивной кардиологии является разработка эффективных подходов к фармакотерапии, направленной на подавление образования первичных и вторичных продуктов свободнорадикального окисления с целью контроля уровня потенциально опасных окисленных и модифицированных ЛНП.

Конфликта интересов.

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда № 22-15-00013.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Harman D. Aging: A theory based on free radical and radiation chemistry. *J Gerontol.* 1956; 11(3): 298-300. doi: 10.1093/geronj/11.3.298
2. Harman D. The free radical theory of aging. *Free Radic Biol.* 1982; 5: 255-275.
3. Harman D. The free radical theory of aging: The “free radical” diseases. *Age.* 1984; 7: 111-131.
4. Glavind J, Hartmann S, Clemmensen J, Jessen KE, Dam H. Studies on the role of lipid peroxides in human pathology. *Acta Pathol Microbiol Scand.* 1952; 30: 1-6. doi: 10.1111/j.1699-0463.1952.tb00157.x
5. Woodford FP, Bottcher CJ, Oette K, Anrens EH. The artificial nature of lipid peroxides detected in extracts of human aorta. *Atherosclerosis Res.* 1965; 5: 311-316. doi: 10.1016/s0368-1319(65)80046-1
6. Oette K, Peterson ML, McAuley RL. A highly sensitive method for measurement of lipid hydroperoxides by iodometry and amperometric endpoint. *J Lipid Res.* 1963; 4: 212-215.
7. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Котелевцева Н.В. Перекиси липидов и атеросклероз. *Кардиология.* 1976; 16(2): 23-30. [Lankin VZ, Tikhaze AK, Kotelevtseva NV. Lipid peroxides and arteriosclerosis. *Kardiologiya.* 1976; 16(2): 23-30. (In Russ.).]
8. Kühn H, Belkner J, Wiesner R, Schewe T, Lankin VZ, Tikhaze AK. Structure elucidation of oxygenated lipids in human atherosclerotic lesions. *Eicosanoids.* 1992; 5(1): 17-22.
9. Lankin VZ, Tikhaze AK. Atherosclerosis as a free radical pathology and antioxidative therapy of this disease. *Free radicals, NO and inflammation.* Amsterdam: IOS Press; 2003; 344: 218-231.
10. Harland WA, Gilbert JD, Brooks CJ. Lipids of human atheroma. 8. Oxidised derivatives of cholesteryl linoleate. *Biochim Biophys Acta.* 1973; 316(3): 378-385.
11. Carpenter KL, Taylor SE, Ballantine JA, Fussell B, Halliwell B, Mitchinson MJ. Lipids and oxidised lipids in human atheroma and normal aorta. *Biochim Biophys Acta.* 1993; 1167(2): 121-130. doi: 10.1016/0005-2760(93)90151-x
12. Orekhov AN, Tertov VV, Novikov ID, Krushinsky AV, Andreeva ER, Lankin VZ, et al. Lipids in cells of atherosclerotic and uninvolved human aorta. I. Lipid composition of aortic tissue and enzyme-isolated and cultured cells. *Exp Mol Pathol.* 1985; 42(1): 117-137. doi: 10.1016/0014-4800(85)90022-x
13. Lankin VZ, Vikhert AM, Kosykh VA, Tikhaze AK, Galakhov IE, Orekhov AN, et al. Enzymatic detoxication of superoxide anion-radical and lipoperoxides in intima and media of atherosclerotic aorta. *Biomed Biochim Acta.* 1984; 43: 797-802.
14. Lankin VZ, Tikhaze AK. Role of oxidative stress in the genesis of atherosclerosis and diabetes mellitus: A personal look back on 50 years of research. *Curr Aging Sci.* 2017; 10(1): 18-25. doi: 10.2174/1874609809666160926142640
15. Esterbauer H, Gebicki J, Puhl H, Jürgens G. The role of lipid peroxidation and antioxidants in oxidative modification of LDL. *Free Radic Biol Med.* 1992; 13(4): 341-90. doi: 10.1016/0891-5849(92)90181-f
16. Steinbrecher UP, Parthasarathy S, Leaks DS, Witztum JL, Steinberg D. Modification of low density lipoprotein by cells involves lipid peroxidation and degradation low density lipoprotein phospholipids. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1984; 81: 3883-3887. doi: 10.1073/pnas.81.12.3883
17. Goldstein JL, Ho YK, Basu SK, Brown MS. Binding site on macrophages that mediates uptake and degradation of acetylated low density lipoprotein, producing massive cholesterol deposition. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1979; 76(1): 333-337. doi: 10.1073/pnas.76.1.333

18. Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo JC, Witztum JL. Beyond cholesterol. Modification of low density lipoprotein that increase its atherogenicity. *New Engl J Med*. 1989; 320: 915-924. doi: 10.1056/NEJM198904063201407
19. Steibtrecher UP, Loughheed M, Kwan WC, Dirks M. Recognition of oxidized low density lipoprotein by the scavenger receptor of macrophages results from derivatization of apoprotein B by products fatty acid peroxidation. *J Biol Chem*. 1989; 264: 15216-15223.
20. Kita T, Ishii K, Yokode M, Kume N, Nagano Y, Arai H, Kawai C. The role of oxidized low density lipoprotein in the pathogenesis of atherosclerosis. *Eur Heart J*. 1990; 11(Suppl E): 122-127. doi: 10.1093/eurheartj/11.suppl_e.122
21. Witztum JL, Steinberg D. Role of oxidized low-density lipoprotein in atherogenesis. *J Clin Invest*. 1991; 88(6): 1785-1792. doi: 10.1172/JCI115499
22. Witztum JL. The oxidation hypothesis of atherosclerosis. *Lancet*. 1994; 344: 793-795. doi: 10.1016/s0140-6736(94)92346-9
23. Yla-Herttuala S. Macrophages and oxidized low density lipoproteins in the pathogenesis of atherosclerosis. *Ann Med*. 1991; 23: 561-566. doi: 10.3109/07853899109150518
24. Yla-Herttuala S. Role of lipid and lipoprotein oxidation in the pathogenesis of atherosclerosis. *Drugs Today*. 1994; 30: 507-514.
25. Steinberg D. Role of oxidized LDL and antioxidants in atherosclerosis. *Adv Exp Med Biol*. 1995; 369: 39-48. doi: 10.1007/978-1-4615-1957-7_5
26. Estévez M, Padilla P, Carvalho L, Martín L, Carrapiso A, Delgado J. Malondialdehyde interferes with the formation and detection of primary carbonyls in oxidized proteins. *Redox Biol*. 2019; 26: 101277. doi: 10.1016/j.redox.2019.101277
27. Fogelman AM, Schechter I, Seager J, Hokum M, Child JS, Edwards PE. Malondialdehyde alteration of low density lipoproteins leads to the cholesteryl ester accumulation in human monocyte macrophages. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1980; 77: 2214-2218. doi: 10.1073/pnas.77.4.2214
28. Lankin VZ, Tikhaze AK, Osis YuG. Modeling the cascade of enzymatic reactions in liposomes including successive free radical peroxidation, reduction, and hydrolysis of phospholipid polyenoic acyls for studying the effect of these processes on the structural-dynamic parameters of the membranes. *Biochemistry (Mosc)*. 2002; 67(5):566-574.
29. Ланкин В.З. Перекиси липидов и атеросклероз. Гипотеза: роль холестерина и свободнорадикального перекисного окисления липидов в изменении свойств клеточной мембраны при гиперхолестеринемии и атеросклерозе. *Кардиология*. 1980; 20(8): 42-48. [Lankin VZ. Lipid peroxides and atherosclerosis. Hypothesis: The role of cholesterol and free-radical lipid peroxidation in altering cell membrane properties in hypercholesterolemia and atherosclerosis. *Kardiologiya*. 1980; 20(8): 42-48. (In Russ.)].
30. Halliwell B. Reactive species and antioxidants. Redox biology is a fundamental theme of aerobic life. *Plant Physiol*. 2006; 141: 312-322. doi: 10.1104/pp.106.077073
31. Lankin VZ, Tikhaze AK, Kumsikova EM. Macrophages actively accumulate malonyldialdehyde-modified but not enzymatically oxidized low density lipoprotein. *Mol Cell Biochem*. 2012; 365(1-2): 93-98. doi: 10.1007/s11010-012-1247-5
32. Schewe T, Rapoport SM, Kühn H. Enzymology and physiology of reticulocyte lipooxygenase: Comparison with other lipooxygenases. *Adv Enzymol*. 1986; 58: 191-272. doi: 10.1002/9780470123041.ch6
33. Lankin V, Viigimaa M, Tikhaze A, Kumsikova G, Konovalova G, Abina E, et al. Cholesterol-rich low density lipoproteins are also more oxidized. *Mol Cell Biochem*. 2011; 355(1-2): 187-191. doi: 10.1007/s11010-011-0853-y
34. Khlebus E, Kutsenko V, Meshkov A, Ershova A, Kiseleva A, Shcherbakova N, et al. Multiple rare and common variants in APOB gene locus associated with oxidatively modified low-density lipoprotein levels. *PLoS One*. 2019; 14(5): e0217620. doi: 10.1371/journal.pone.0217620
35. Тихазе А.К., Косач В.Я., Ланкин В.З., Панферова А.А., Смирнова М.Д. Показатель, характеризующий карбонилзависимую модификацию эритроцитарной супероксиддисмутазы как биохимический маркер окислительного стресса при ишемической болезни сердца. *Кардиология*. 2020; 60(5): 57-61. [Tikhaze AK, Kosach VYa, Lankin VZ, Panferova AA, Smirnova MD. Indicator characterizing carbonyl-dependent modification of erythrocytic superoxyd dismutase as a biochemical marker of oxidative stress in coronary heart disease. *Kardiologiya*. 2020; 60(5): 47-51. (In Russ.)]. doi: 10.18087/cardio.2020.5.n1019
36. Lankin VZ, Shumaev KB, Tikhaze AK, Kurganov BI. Influence of dicarbonyls on kinetic characteristics of glutathione peroxidase. *Dokl Biochem Biophys (Mosc)*. 2017; 475(6): 287-290. doi: 10.1134/S1607672917040123
37. Nishizawa T, Bornfeldt KE. Diabetic vascular disease and the potential role of macrophage glucose metabolism. *Ann Med*. 2012; 44(6): 555-563. doi: 10.3109/07853890.2011.585346
38. Bornfeldt KE. Does elevated glucose promote atherosclerosis? *Circ Res*. 2016; 119(2): 190-193. doi: 10.1161/CIRCRESA-HA.116.308873
39. Poznyak A, Grechko AV, Poggio P, Myasoedova VA, Alferi V, Orekhov AN. The diabetes mellitus-atherosclerosis connection: The role of lipid and glucose metabolism and chronic inflammation. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(5): 1835. doi: 10.3390/ijms21051835
40. Oberley LW. Free radicals and diabetes. *Free Radic Biol Med*. 1988; 5(2): 113-124. doi: 10.1016/0891-5849(88)90036-6
41. Lankin VZ, Tikhaze AK, Kapel'ko VI, Shepel'kova GS, Shumaev KB, Panasenkov OM, et al. Mechanisms of oxidative modification of low density lipoproteins under conditions of oxidative and carbonyl stress. *Biochemistry (Mosc)*. 2007; 72(10): 1081-1090. doi: 10.1134/s0006297907100069
42. Thornalley PJ, Langborg A, Minhas HS. Formation of glyoxal, methylglyoxal and 3-deoxyglucosone in the glycation of proteins by glucose. *Biochem J*. 1999; 344: 109-116. doi: 10.1016/0891-5849(88)90036-6
43. Wang XJ, Ma SB, Liu ZF, Li H, Gao WY. Elevated levels of α -dicarbonyl compounds in the plasma of type II diabetics and their relevance with diabetic nephropathy. *J Chromatogr B Anal Technol Biomed Life Sci*. 2019; 1106-1107: 19-25. doi: 10.1016/j.jchromb.2018.12.027
44. Spiteller G. The relation of lipid peroxidation processes with atherogenesis: A new theory on atherogenesis. *Mol Nutr Food Res*. 2005; 49(11): 999-1013. doi: 10.1002/mnfr.200500055
45. Spiteller G. Peroxyl radicals are essential reagents in the oxidation steps of the Maillard reaction leading to generation of advanced glycation end products. *Ann NY Acad Sci*. 2008; 1126: 128-133. doi: 10.1196/annals.1433.031
46. Lankin VZ, Shadyro OI, Shumaev KB, Tikhaze AK, Sladkova AA. Non-enzymatic methylglyoxal formation from glucose metabolites and generation of superoxide anion radical during

methylglyoxal-dependend cross-links reaction. *J Antioxidant Activity*. 2019; 1(4): 34-45. doi: 10.14302/issn.2471-2140.jaa-19-2997

47. Lankin V, Konovalova G, Tikhaze A, Shumaev K, Kumskova E, Viigimaa M. The initiation of free radical peroxidation of low-density lipoproteins by glucose and its metabolite methylglyoxal: A common molecular mechanism of vascular wall injure in atherosclerosis and diabetes. *Mol Cell Biochem*. 2014; 395(1-2): 241-252. doi: 10.1007/s11010-014-2131-2

48. Shumaev KB, Gubkina SA, Kumskova EM, Shepelkova GS, Ruuge EK, Lankin VZ. Superoxide formation as a result of interaction of l-lysine with dicarbonyl compounds and its possible mechanism. *Biochemistry (Mosc)*. 2009; 74(4): 461-466. doi: 10.1134/s0006297909040154

49. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Коновалова Г.Г., Одиноква О.А., Дорошук Н.А., Чазова И.Е. Окислительный и карбонильный стресс как фактор модификации белков и деструкции ДНК при сахарном диабете. *Терапевтический архив*. 2018; 90(10): 46-50. [Lankin VZ, Tikhaze AK, Konovalova GG, Odinkova OA, Doroshchuk NA, Chazova IE. Oxidative and carbonyl stress as a factors of the modification of proteins and DNA destruction in diabetes. *Terapevticheskii arkhiv*. 2018; 90(10): 46-50. (In Russ.)]. doi: 10.26442/terarkh201890104-50

50. Graille M, Wild P, Sauvain JJ, Hemmendinger M, Gu-seva Canu I, Hopf NB. Urinary 8-OHdG as a biomarker for oxidative stress: A systematic literature review and meta-analysis. *Int J Mol Sci*. 2020; 26; 21(11): 3743. doi: 10.3390/ijms21113743

51. Lankin VZ, Konovalova GG, Tikhaze AK, Shumaev KB, Belova-Kumskova EM, Grechnikova MA, et al. Aldehyde inhibition of antioxidant enzymes in the blood of diabetic patients. *J Diabetes*. 2016; 8(3): 398-404. doi: 10.1111/1753-0407.12309

52. Knott HM, Brown BE, Davies MJ, Deant RT. Glycation and glycooxidation of low-density lipoproteins by glucose and low-molecular mass aldehydes. Formation of modified and oxidized particles. *Eur J Biochem*. 2003; 270: 3572-3582. doi: 10.1046/j.1432-1033.2003.03742.x

53. Pirillo A, Norata GD, Catapano AL. LOX-1, OxLDL, and atherosclerosis. *Mediators Inflamm*. 2013; 2013: 152786. doi: 10.1155/2013/152786

54. Lubrano V, Balzan S. LOX-1 and ROS, inseparable factors in the process of endothelial damage. *Free Radic Res*. 2014; 48(8): 841-848. doi: 10.3109/10715762.2014.929122

55. Chistiakov DA, Orekhov AN, Bobryshev YuV. LOX-1-mediated effects on vascular cells in atherosclerosis. *Cell Physiol Biochem*. 2016; 38(5): 1851-1859. doi: 10.1159/000443123

56. Kattoor AJ, Kanuri SH, Mehta JL. Role of Ox-LDL and LOX-1 in atherogenesis. *Curr Med Chem*. 2019; 26(9): 1693-1700. doi: 10.2174/0929867325666180508100950

57. Galle J, Schneider R, Heinloth A, Wanner C, Galle PR, Conzelmann E, et al. Lp(a) and LDL induce apoptosis in human endothelial cells and in rabbit aorta: Role of oxidative stress. *Kidney Int*. 1999; 55(4): 1450-1461. doi: 10.1046/j.1523-1755.1999.00351

58. Lankin VZ, Sharapov MG, Goncharov RG, Antonova OA, Tikhaze AK, Konovalova GG. Expression of LOX-1 and NADPH oxidase in endotheliocytes by dicarbonyl-modified LDL. *Biochemistry (Mosc)*. 2023.

59. Sharapov MG, Goncharov RG, Gordeeva AE, Novoselov VI, Antonova OA, Tikhaze AK, et al. Enzymatic antioxidant system of endotheliocytes. *Dokl Biochem Biophys (Mosc)*. 2016; 471(1): 410-412. doi: 10.1134/S1607672916060090

60. Lankin VZ, Sharapov MG, Goncharov RG, Tikhaze AK, Novoselov VI. Natural dicarbonyls inhibit peroxidase activity of peroxiredoxins. *Dokl Biochem Biophys (Mosc)*. 2019; 485(3): 132-134. doi: 10.1134/S1607672919020157

61. Weinbaum S, Tarbell JM, Damiano ER. The structure and function of the endothelial glycocalyx layer. *Annu Rev Biomed Eng*. 2007; 9: 121-167. doi: 10.1146/annurev.bio-eng.9.060906.151959

62. Reitsma S, Slaaf DW, Vink H, Zandvoort MA, Egbrink MG. The endothelial glycocalyx: Composition, functions, and visualization. *Pflugers Arch*. 2007; 454: 345-359. doi: 10.1007/s00424-007-0212-8

63. Noble MIM, Drake-Holland AJ, Vink H. Hypothesis: Arterial glycocalyx dysfunction is the first step in the atherothrombotic process. *QJM*. 2008; 101(7): 513-518. doi: 10.1093/qjmed/hcn024

64. Becker BF, Jacob M, Leipert S, Salmon AHJ, Chappell D. Degradation of the endothelial glycocalyx in clinical settings: searching for the sheddases. *Br J Clin Pharmacol*. 2015; 80(3): 389-402. doi: 10.1111/bcp.12629

65. Pillinger NL, Kam P. Endothelial glycocalyx: basic science and clinical implications. *Anaesth Intensive Care*. 2017; 45(3): 295-307. doi: 10.1177/0310057X1704500305

66. Nieuwdorp M, Haeften TW, Gouverneur MC, Mooij HL, Lieshout MH, Levi M, et al. Loss of endothelial glycocalyx during acute hyperglycemia coincides with endothelial dysfunction and coagulation activation *in vivo*. *Diabetes*. 2006; 55(2): 480-486. doi: 10.2337/diabetes.55.02.06.db05-1103

67. Curry FE, Adamson RH. Endothelial glycocalyx: permeability barrier and mechanosensor. *Annals Biomed Engineer*. 2012; 40(4): 828-839. doi: 10.1007/s10439-011-0429-8

68. Mulivor AW, Lipowsky HH. Role of glycocalyx in leukocyte-endothelial cell adhesion. *Am J Physiol Heart Circulat Physiol*. 2002; 283(4): H1282-H1291. doi: 10.1152/ajpheart.00117.2002

69. Reitsma S, Egbrink MG, Viviane VT, Megens RT, Engels W, Vink H, et al. Endothelial glycocalyx thickness and platelet-vessel wall interactions during atherogenesis. *Thrombos Haemostas*. 2011; 106(11): 939-946. doi: 10.1160/TH11-02-0133

70. Alphonsus CS, Rodseth RN. The endothelial glycocalyx: A review of the vascular barrier. *Anaesthesia*. 2014; 69: 777-784. doi: 10.1111/anae.12661

71. Henrich M, Gruss M, Weigand MA. Sepsis-induced degradation of endothelial glycocalix. *ScientifWorld J*. 2010; 10: 917-923. doi: 10.1100/tsw.2010.88

72. van den Berg BM, Spaan JA, Vink H. Impaired glycocalyx barrier properties contribute to enhanced intimal low-density lipoprotein accumulation at the carotid artery bifurcation in mice. *Pflugers Archiv Europ J Physiol*. 2009; 457(6): 1199-1206. doi: 10.1007/s00424-008-0590-6

73. Rehm M, Bruegger D, Christ F, Conzen P, Thiel M, Jacob M, et al. Shedding of the endothelial glycocalyx in patients undergoing major vascular surgery with global and regional ischemia. *Circulation*. 2007; 116: 1896-1906. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.684852

74. Chappell D, Jacob M, Hofmann-Kiefer K, Rehm M, Welsch U, Conzen P, et al. Antithrombin reduces shedding of the endothelial glycocalyx following ischaemia/reperfusion. *Cardiovasc Res*. 2009; 83: 388-396. doi: 10.1093/cvr/cvp097

75. Rubio-Gayosso I, Platts SH, Duling BR. Reactive oxygen species mediate modification of glycocalyx during ischemia-reperfusion injury. *Am J Physiol Heart Circul Physiol*. 2006; 290(6): H2247-H2256. doi: 10.1152/ajpheart.00796.2005

76. Vink H, Constantinescu AA, Spaan JAE. Oxidized lipoproteins degrade the endothelial surface layer: Implications for platelet-endothelial cell adhesion. *Circulation*. 2000; 101: 1500-1502. doi: 10.1161/01.cir.101.13.1500
77. Constantinescu AA, Vink H, Spaan JA. Elevated capillary tube hematocrit reflects degradation of endothelial cell glycocalyx by oxidized LDL. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2001; 280(3): H1051-H1057. doi: 10.1152/ajpheart.2001.280.3.H1051
78. Jialal I, Traber M, Devaraj S. Is there a vitamin E paradox? *Curr Opin Lipidol*. 2001; 12: 49-53. doi: 10.1097/00041433-200102000-00009
79. Kuller LH. A time to stop prescribing antioxidant vitamins to prevent and treat heart disease? *Arterioscler Tromb Vasc Biol*. 2001; 21(8): 1253.
80. Steinberg D. Is there a potential therapeutic role for vitamin E or other antioxidants in atherosclerosis? *Curr Opin Lipidol*. 2000; 11(6): 603-607. doi: 10.1097/00041433-200012000-00006
81. Witztum JL, Steinberg D. The oxidative modification hypothesis of atherosclerosis: Does it hold for humans? *Trends Cardiovasc Med*. 2001; 11(3-4): 93-102. doi: 10.1016/s1050-1738(01)00111-6
82. Steinberg D, Witztum JL. Is the oxidative modification hypothesis relevant to human atherosclerosis? Do the antioxidant trials conducted to date refute the hypothesis? *Circulation*. 2002; 105(17): 2107-2111. doi: 10.1161/01.cir.0000014762.06201.06
83. Losonczy KG, Harris TB, Havlik RJ. Vitamin E and vitamin C supplement use and risk of all-cause and coronary heart disease mortality in older persons: The established populations for epidemiologic studies of the elderly. *Am J Clin Nutr*. 1996; 64(2): 190-196. doi: 10.1093/ajcn/64.2.190
84. Steinberg D. Antioxidant vitamins and coronary heart disease. *New Engl J Med*. 1993; 328(20): 1487-1489. doi: 10.1056/NEJM199305203282012
85. Steinberg D. Clinical trials of antioxidants in atherosclerosis: are we doing the right thing? *Lancet*. 1995; 346(8966): 36-38. doi: 10.1016/s0140-6736(95)92657-7
86. Hodis HN, Mack WJ, La Bree L, Cashin-Hemphill L, Sevastian A, Johnson R, et al. Serial coronary angiographic evidence that antioxidant vitamin intake reduces progression of coronary artery atherosclerosis. *JAMA*. 1995; 273(23): 1849-1854
87. Rimm EB, Stumpfer MJ, Ascherio A, Giovannucci E, Colditz GA, Willett WC. Vitamin E consumption and the risk of coronary heart disease in man. *New Engl J Med*. 1993; 328(20): 1450-1456. doi: 10.1056/NEJM199305203282004
88. Stumpfer MJ, Hennekens CH, Manson JE, Colditz GA, Rosner B, Willett WC. Vitamin E consumption and the risk of coronary disease in women. *New Engl J Med*. 1993; 328(20): 1444-1449. doi: 10.1056/NEJM199305203282003
89. Stephens NG, Parsons A, Schofield PM, Kelly F, Cheeseman K, Mitchinson MJ, et al. Randomised controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease: Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS). *Lancet*. 1996; 347(9004): 781-786. doi: 10.1016/s0140-6736(96)90866-1
90. Boaz M, Smetana S, Weinstein T, Matas Z, Gaftor U, Iaina A, et al. Secondary prevention with antioxidants of cardiovascular disease in endstage renal disease (SPACE): Randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2000; 356(9237): 1213-1218. doi: 10.1016/s0140-6736(00)02783-5
91. The Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study Group. The effect of vitamin E and beta-carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *New Engl J Med*. 1994; 330(15): 1029-1035. doi: 10.1056/NEJM199404143301501
92. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: Results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet*. 1999; 354(9177): 447-455.
93. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators; Yusuf S, Dagenais G, Pogue J, Bosch J, Sleight P. Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients. *New Engl J Med*. 2000; 342(3): 154-160. doi: 10.1056/NEJM200001203420302
94. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of antioxidant vitamin supplementation in 20536 high-risk individuals: A randomized placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002; 360: 23-33. doi: 10.1016/S0140-6736(02)09328-5
95. Traber MG, Burton GW, Ingold KU, Kayden HJ. RRR- and SRR- alpha-tocopherols are secreted without discrimination in human chylomicrons, but RRR-alpha-tocopherol is preferentially secreted in very low density lipoproteins. *J Lipid Res*. 1990; 31(4): 675-685.
96. Bowry VW, Ingold KU, Stocker R. Vitamin E in human low-density lipoprotein. When and how antioxidant becomes a pro-oxidant. *Biochem J*. 1992; 288(Pt 2): 341-344. doi: 10.1042/bj2880341
97. Stocker R, Bowry VW, Frei B. Ubiquinol-10 protect human low density lipoprotein more efficiently against lipid peroxidation than does alpha-tocopherol. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1991; 88(5): 1646-1650. doi: 10.1073/pnas.88.5.1646
98. Mohr D, Bowry VW, Stocker R. Dietary supplementation with coenzyme Q10 results in increased levels of ubiquinol-10 within circulating lipoproteins and increased resistance of human low-density lipoprotein to the initiation of lipid peroxidation. *Biochim Biophys Acta*. 1992; 1126(3): 247-254. doi: 10.1016/0005-2760(92)90237-p
99. Ahmadvand H, Mabuchi H, Nohara A, Kobayahi J, Kawashiri MA. Effects of coenzyme Q(10) on LDL oxidation in vitro. *Acta Med Iran*. 2013; 51(1): 12-18.
100. Lankin VZ, Tikhaze AK, Kukharchuk VV, Kononova GG, Pisarenko OI, Kaminsky AI, et al. Antioxidants decreases the intensification of low density lipoprotein free radical peroxidation during therapy with statins. *Mol Cell Biochem*. 2003; 249(1-2): 129-140.
101. Stocker R. Natural antioxidants and atherosclerosis. *Asia Pac J Clin Nutr*. 1993; 2(Suppl 1): 15-20.
102. Frei B, Kim MC, Ames BN. Ubiquinol-10 is an effective lipid-soluble antioxidant at physiological concentrations. *Proc Nat Acad Sci U S A*. 1990; 87: 4879-4883. doi: 10.1073/pnas.87.12.4879
103. Beyer RE. The role of ascorbate in antioxidant protection of biomembranes: Interaction with vitamin E and coenzyme Q. *J Bioenerg Biomembr*. 1994; 26(4): 349-358. doi: 10.1007/BF00762775
104. Packer JE, Slater TF, Willson RL. Direct observation of a free radical interaction between vitamin E and vitamin C. *Nature*. 1979; 278(5706): 737-738. doi: 10.1038/278737a0
105. Niki E, Saito T, Kawakami A, Kamiya Y. Inhibition of oxidation of methyl linoleate in solution by vitamin E and vitamin C. *J Biol Chem*. 1984; 259(7): 4177-4182.
106. Lankin V. The enzymatic systems in the regulation of free radical lipid peroxidation. *Free Radicals, Nitric Oxide, and Inflammation: Molecular, Biochemical, and Clinical Aspects*. Amsterdam: IOS Press; 2003; 344: 8-23.

107. Tikhaze AK, Konovalova GG, Lankin VZ, Kaminnyi AI, Kaminnaia VI, Ruuge EK, et al. Effect of ubiquinone Q(10) and antioxidant vitamins on free radical oxidation of phospholipids in biological membranes of rat liver. *Bull Exp Biol Med (Mosc)*. 2005; 140(2): 181-183. doi: 10.1007/s10517-005-0439-3
108. Kagan VE, Freisleben HJ, Tsuchiya M, Forte T, Packer L. Generation of probucol radicals and their reduction by ascorbate and dihydrolipoic acid in human low density lipoproteins. *Free Rad Res Commun*. 1991; 15(5): 265-76. doi: 10.3109/10715769109105222
109. Shumaev KB, Ruuge EK, Dmitrovsky AA, Bykhovsky VYa, Kukharchuk VV. Effect of lipid peroxidation products and antioxidants on the formation of probucol radical in low density lipoproteins. *Biochemistry (Mosc)*. 1997; 62(6): 657-660
110. Tikhaze AK, Lankin VZ, Konovalova GG, Shumaev KB, Kaminnyi AI, Kozachenko AI, et al. Antioxidant probucol as an effective scavenger of lipid radicals in low density lipoproteins in vivo and in vitro. *Bull Exper Biol Med (Mosc)*. 1999; 128(2): 818-821
111. Ruggiero-Lopez D, Lecomte M, Moinet G, Patereau G, Lagarde M, Wiernsperger N. Reaction of metformin with dicarbonyl compounds. Possible implication in the inhibition of advanced glycation end product formation. *Biochem Pharmacol*. 1999; 58(11): 1765-1773. doi: 10.1016/s0006-2952(99)00263-4
112. Beisswenger P, Ruggiero-Lopez D. Metformin inhibition of glycation processes. *Diabetes Metab*. 2003; 29(4 Pt 2): 6S95-6S103. doi: 10.1016/s1262-3636(03)72793-1
113. Wang G, Wang Y, Yang Q, Xu C, Zheng Y, Wang L, et al. Metformin prevents methylglyoxal-induced apoptosis by suppressing oxidative stress in vitro and in vivo. *Cell Death Dis*. 2022; 13(1): 29. doi: 10.1038/s41419-021-04478-x
114. Boldyrev AA, Aldini G, Derave W. Physiology and pathophysiology of carnosine. *Physiol Rev*. 2013; 93(4): 1803-1845. doi: 10.1152/physrev.00039.2012
115. Reddy VP, Garrett MR, Perry G, Smith MA. Carnosine: A versatile antioxidant and antiglycating agent. *Sci Aging Knowledge Environ*. 2005; 18: e12. doi: 10.1126/sageke.2005.18.pe12

Сведения об авторах

Ланкин Вадим Зиновьевич – доктор биологических наук, профессор, руководитель отдела биохимии свободнорадикальных процессов, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Минздрава России, e-mail: lankin0309@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8018-0296>

Тихазе Алла Карловна – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отдела биохимии свободнорадикальных процессов, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Минздрава России, e-mail: allatikhaze@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3870-9923>

Косач Валерия Ярославовна – врач-кардиолог, аспирант, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Минздрава России, e-mail: cardiology81@gmail.com

Коновалова Галина Георгиевна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела биохимии свободнорадикальных процессов, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Минздрава России, e-mail: gavakon5050@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0172-9472>

Кудряшова Анна Викторовна – лаборант-исследователь отдела биохимии свободнорадикальных процессов, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Минздрава России, e-mail: an.25.kud@gmail.com

Information about the authors

Vadim Z. Lankin – Dr. Sc. (Biol.), Professor, Head of the Department of Biochemistry of Free-Radical Processes, National Medical Research Centre of Cardiology named after Academician E.I. Chazov, e-mail: lankin0309@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8018-0296>

Alla K. Tikhaze – Dr. Sc. (Med.), Professor, Chief Research Officer at the Department of Biochemistry of Free-Radical Processes, National Medical Research Centre of Cardiology named after Academician E.I. Chazov, e-mail: allatikhaze@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3870-9923>

Valeriya Ya. Kosach – Cardiologist, Postgraduate, National Medical Research Centre of Cardiology named after Academician E.I. Chazov, e-mail: cardiology81@gmail.com

Galina G. Konovalova – Cand. Sc. (Biol.), Senior Research Officer at the Department of Biochemistry of Free-Radical Processes, National Medical Research Centre of Cardiology named after Academician E.I. Chazov, e-mail: gavakon5050@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0172-9472>

Anna V. Kudryashova – Clinical Research Assistant at the Department of Biochemistry of Free-Radical Processes, National Medical Research Centre of Cardiology named after Academician E.I. Chazov, e-mail: an.25.kud@gmail.com

ЭФФЕКТОРНЫЕ ЗВЕНЬЯ МЕТАБОЛИЗМА ПРИ ДИЕТ-ИНДУЦИРОВАННОМ И ГЕНЕТИЧЕСКИ ДЕТЕРМИНИРОВАННОМ ОЖИРЕНИИ: ПОЛНОТРАНСКРИПТОМНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ТКАНИ ПЕЧЕНИ НА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ МОДЕЛЯХ У ГРЫЗУНОВ

Апрятин С.А.¹,
Трусов Н.В.²,
Гмошинский И.В.²,
Тутельян В.А.^{2,3}

¹ Институт трансляционной биомедицины, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» (199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9, Россия)

² ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи» (109240, г. Москва, Устьинский пр-д, 2/14, Россия)

³ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Гмошинский Иван Всеволодович,
e-mail: gmosh@ion.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. При разработке методов персонализированной диетотерапии ожирения актуальной задачей является изучение молекулярно-генетических особенностей его патогенеза с использованием экспериментальных моделей у лабораторных животных.

Цель исследования. Определение эффекторных звеньев метаболизма при ожирении на основе сравнительного анализа полнотранскриптомных профилей ткани печени мышей и крыс различных линий.

Методы. Проведён сравнительный анализ изменений транскриптома печени крыс и мышей, получавших рационы с избыточной калорийностью и липогенным действием. Данные полнотранскриптомного профилирования с использованием технологии ДНК-микрочипов были представлены ранее в 8 публикациях.

Результаты. У мышей трёхлиней, получавших высокоуглеводный высокожировой рацион (ВУВЖР), выявлена достоверная дифференциальная экспрессия (ДЭ) 1849 генов, из которых 74 совместно ответили как минимум в двух группах животных. У крыс линий Wistar и Zucker^{fa} на потребление ВУВЖР ответили 2109 генов, из них 242 – в двух группах животных совместно. Для грызунов, различающихся по генетической предрасположенности к развитию диет-индуцированного ожирения, были определены группы генов, ответивших противоположной по знаку ДЭ (в зависимости от генотипа) в ответ на потребление ВУВЖР. Биоинформатический анализ позволил установить наличие у крыс 43, а у мышей – 77 метаболических путей, являющихся мишенями воздействия применяемых экспериментальных рационов. Из них 4 – путь обмена ретиноидов, сопряжённый с ним PPAR-сигнальный путь, метаболизм ксенобиотиков и метаболизм лекарственных препаратов под действием системы цитохрома P450 – ответили у всех групп животных (за исключением самок мышей). Показана важная роль экспрессии гена *Tat*, кодирующего тирозинамино-трансферазу, в модуляции синтеза биогенных аминов при диет-индуцированном ожирении, что, возможно, является новой нейрометаболической регуляторной функцией печени в ответ на потребление высококалорийных рационов.

Заключение. Анализ результатов полнотранскриптомных исследований показал, что в пределах каждого изученного вида (*Rattus rattus* и *Mus domesticus*) и пола животных можно выявить ряд генетических вариантов с большей или меньшей склонностью к развитию фенотипа диет-индуцированного ожирения; при этом в пределах каждого из этих вариантов отмечается во многом сходный характер ответа эффекторных звеньев метаболизма на потребление гиперкалорийного рациона. Эта закономерность создаёт новые перспективы для трансляции результатов транскриптомных и метаболомных исследований на лабораторных животных в клиническую практику для обоснования новых подходов к персонализированной диетотерапии алиментарно-зависимых заболеваний у пациентов, различающихся по генетической предрасположенности к ожирению.

Ключевые слова: ожирение, *in vivo* модели, крысы, мыши, печень, транскриптом, метаболические пути, нейрометаболическая функция

Для цитирования: Апрятин С.А., Трусов Н.В., Гмошинский И.В., Тутельян В.А. Эффекторные звенья метаболизма при диет-индуцированном и генетически детерминированном ожирении: полнотранскриптомное исследование ткани печени на экспериментальных моделях у грызунов. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(3): 25–41. doi: 10.29413/ABS.2023-8.3.3

Статья поступила: 12.10.2022

Статья принята: 25.05.2023

Статья опубликована: 11.07.2023

METABOLISM EFFECTOR LINKS IN DIET-INDUCED AND GENETICALLY-BASED OBESITY: A FULL-TRANSCRIPTOME STUDY OF LIVER TISSUE IN EXPERIMENTAL MODELS IN RODENTS

Apryatin S.A.¹,
Trusov N.V.²,
Gmoshinski I.V.²,
Tutelyan V.A.^{2,3}

¹ Institute of Translational
Biomedicine, St Petersburg University
(Universitetskaya emb. 7–9,
Saint Petersburg 199034,
Russian Federation)

² Federal Research Center of Nutrition,
Biotechnology and Food Safety
(Ustyinskiy road 2/14, Moscow 109240,
Russian Federation)

³ I.M. Sechenov First Moscow State
Medical University of the Ministry of Health
Care of Russian Federation (Sechenov
University) (Trubetskaya str. 8 building 2,
Moscow 119991, Russian Federation)

Corresponding author:
Ivan V. Gmoshinski,
e-mail: gmosh@ion.ru

ABSTRACT

Background. When developing methods for personalized diet therapy of obesity, an urgent task is to study the molecular genetics features of the obesity pathogenesis using *in vivo* experimental models in laboratory animals.

The aim. To determine metabolism effector links in obesity based on a comparative analysis of full-transcriptome profiles of the liver tissue of mice and rats of various strains.

Materials and methods. We carried out a comparative analysis of the changes in liver transcriptome in rats and mice fed with diets of excessive energy value and exerting lipogenic effect. Data of full-transcriptome profiling using DNA microarray technology have been presented previously in 8 publications.

Results. In three strains of mice treated with a high-carbohydrate high-fat diet (HCHFD), a significant differential expression (DE) of 1849 genes was revealed, of which 74 genes responded jointly in at least two groups of animals. In Wistar and Zucker^{fa} rats, 2109 genes responded to the consumption of HCHFD, of which 242 genes responded jointly in two groups of animals. For rodents different in genetic predisposition to the development of diet-induced obesity, the groups of genes that responded with the opposite sign of DE (depending on the genotype) in reaction to the consumption of HCHFD were identified. Bioinformatical analysis allowed establishing the presence of 43 metabolic pathways, which are targeted for the applied experimental diets exposure, in rats and 77 pathways – in mice. Four of these pathways – the pathway of retinoid metabolism, PPAR signaling pathway associated with it the previous one, xenobiotics metabolism and drugs metabolism mediated by cytochrome P450 system – responded in all groups of animals (except for female mice). The importance of the expression of *Tat* gene encoding tyrosine aminotransferase in the modulation of biogenic amines synthesis in diet-induced obesity was shown, which may represent a new neurometabolic regulatory function of the liver in response to the consumption of high-calorie diets.

Conclusion. The analysis of the results of full-transcriptome studies showed that within each studied species (*Rattus rattus* and *Mus domesticus*) and animal sex, a number of genetic variants with a greater or lesser predisposition to the development of diet-induced obesity phenotype can be identified; and at the same time, within these variants, there is a largely similar pattern in the response of metabolism effector links to hypercaloric dietary intake. This pattern creates new prospects for translating the results of transcriptomic and metabolomic studies of laboratory animals into clinical practice in order to substantiate new approaches to personalized diet therapy of alimentary dependent diseases in patients with different genetic predisposition to obesity.

Key words: obesity, *in vivo* models, rats, mice, liver, transcriptome, metabolic pathways, neurometabolic function

For citation: Apryatin S.A., Trusov N.V., Gmoshinski I.V., Tutelyan V.A. Metabolism effector links in diet-induced and genetically-based obesity: A full-transcriptome study of liver tissue in experimental models in rodents. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(3): 25-41. doi: 10.29413/ABS.2023-8.3.3

Received: 12.10.2022
Accepted: 25.05.2023
Published: 11.07.2023

ВВЕДЕНИЕ

Алиментарно-зависимые заболевания, ведущей причиной развития которых является избыточное по энергетической ценности и (или) несбалансированное питание, представляют собой один из главных вызовов для современной медицины. В последние годы накоплен большой объём экспериментальных данных о том, что в основе патогенеза алиментарно-зависимых заболеваний лежит влияние избыточного либо несбалансированного поступления макронутриентов – жиров и углеводов – на экспрессию большого числа генов, функционально связанных с процессами липогенеза, углеводно-энергетического и белкового обменов, терморегуляции, системного воспаления, циркадных ритмов, контроля количества потребляемой пищи. При этом амплитуда и направленность изменений экспрессии генов вследствие воздействия диетических факторов определяются как генотипом организма (наличием полиморфизмов в генах ключевых ферментов, регуляторных и транспортных белков), так и эпигенетическими факторами (метилирование ДНК, ацетилирование гистонов и др.), в свою очередь также находящимися под влиянием состава рациона питания [1]. Совокупность вопросов взаимодействия генотипа организма с таким важнейшим фактором внешней среды, как состав пищевых веществ рациона, в формировании фенотипа на молекулярном, клеточном, тканевом, органном и организменном уровнях является предметом исследования нового раздела науки о питании, известного как нутригеномика [2].

Получаемые в ходе нутригеномных исследований данные играют важную роль при разработке методов персонализированной диетотерапии алиментарно-зависимых заболеваний, комплексно учитывающих такие факторы, как генотип больного, состояние его питания, стадия и тяжесть патологического процесса. Поскольку проведение нутригеномных исследований в клинике встречает определённые трудности, связанные с выбором подходящего биосубстрата, востребованными являются доклинические исследования на экспериментальных *in vivo* моделях соответствующих заболеваний у лабораторных животных, характеризующихся различной генетически-детерминированной склонностью к нарушениям липидного и углеводно-энергетического обменов. Была разработана серия таких моделей, основанных на использовании как генетически-модифицированных (мутантных или нокаутных), так и принадлежащих к конвенциональным линиям животных, получающих с рационом избыток жира, простых сахаров или их комбинацию (т. н. «диету западного типа» или «диету кафетерия») [3]. С использованием современных методов молекулярной генетики и транскриптомики был получен значительный объём данных о том, что у таких животных в процессе развития ожирения происходят стойкие изменения экспрессии ключевых групп генов, отвечающих за процессы метаболизма в печени и жировой ткани. Так, у мышей, получавших в течение 1 года высокоуглеводно-высокожировую рацион (ВУВЖР), наблюдается дифференциальная экспрессия (ДЭ) генов, отвечаю-

щих за метаболические пути β -окисления жирных кислот, биосинтеза и деградации стероидных гормонов, PPAR-сигналинга, процессинга и презентации антигенов, протеасомной деградации белка [4]. Методы транскриптомики были использованы для выявления эффекторных генов, являющихся мишенями воздействия диетических факторов у собак, получавших гиперкалорийный рацион [5], у мышей с диет-индуцированным ожирением (ДИО) и неалкогольной жировой болезнью печени [6]. Были охарактеризованы эпигенетические факторы, способствующие передаче фенотипа ожирения от беременных самок грызунов к их потомству [7]. При наличии подходящего, согласно требованиям медицинской этики, биоматериала (например, образцов белой жировой ткани, получаемых в ходе бариатрического хирургического вмешательства) возникает возможность трансляции транскриптомных диагностических критериев в клиническую практику [8].

Вместе с тем в литературе в настоящее время недостаточно освещён вопрос о природе нутригеномных механизмов, определяющих большую или меньшую предрасположенность организма к развитию алиментарного ожирения, что может быть установлено путём сравнительного анализа результатов транскриптомных исследований, выполненных с использованием животных различных видов и линий. В серии работ, выполненных в ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи» на протяжении 2017–2022 гг., метод полнотранскриптомного анализа ткани печени на ДНК-микрочипе был использован для выявления эффекторных звеньев метаболизма – мишеней воздействия минорных биологически-активных веществ рациона (БАВ), таких как полифенольные соединения, L-карнитин, аминокислоты, на моделях ДИО и спонтанного (генетически-детерминированного) ожирения у крыс и мышей [9–13]. Ряд использованных при этом линий крыс (Wistar и Zucker^{fa}), а также мышей (самцы линий C57Bl/6J, DBA/2J, терагибридные мыши) различались по степени выраженности фенотипа ожирения при потреблении рационов с избыточной калорийностью, однако вопрос о том, какие различия в показателях транскриптома являются наиболее значимыми у животных, более или менее склонных к развитию ДИО, не получил достаточного освещения в указанных публикациях.

Целью настоящей работы является анализ данных транскриптомных исследований по вопросу о характере ответа транскриптома печени на гиперкалорийные рационы в сравнительном аспекте у крыс и мышей различных линий, различающихся по восприимчивости к развитию диет-индуцированного или спонтанного ожирения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В работе использованы материалы полнотранскриптомных исследований, выполненных у мышей и крыс различного пола и линий, получавших на протяжении 8–9 недель сбалансированный контрольный рацион

по AIN-93M или модифицированные полусинтетические рационы с относительным избытком жира (высокожировой рацион (ВЖР)), простого углевода фруктозы (высокофруктозный рацион (ВФР)), их комбинации (ВУВЖР) или холестерина (высокохолестериновый рацион (ВХР)). В таблице 1 содержится сводка экспериментов со ссылками на публикации, раскрывающие их дизайн. Все исследования были проведены с соблюдением правил биомедицинской этики и были одобрены решением Этического комитета ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи» (протокол № 4 от 20.04.2017).

После выведения животных из эксперимента от них получали пробы ткани печени, из которых выделяли общую РНК с помощью реактивов набора Agilent Total RNA Isolation Mini Kit (Agilent Technologies, Inc., США) и выполняли полнотранскриптомный анализ на ДНК-микрочипах Gene Expression Hybridization Kit (Agilent Technologies, Inc., США) по протоколу Agilent One-Color Microarray-Based Gene Expression Analysis Low Input Quick Amp Labeling, version 6.8 (Agilent Technologies, Inc., США), применяя авторизованное сертифицированное оборудование фирмы-изготовителя (Agilent Technologies, Inc., США).

Использованные ДНК-микрочипы различных серий содержали от 30 000 до 32 000 аннотированных индивидуальных комплементарных последовательностей генома крыс или мышей, включая нетранслируемые последовательности ДНК и сплайсинговые варианты. Во всех экспериментах на микрочипах было проанализировано по 4 независимых образца матричной РНК (мРНК) из каждой группы животных. Сканирование микрочипов выполняли на приборе SureScan Microarray Scanner (Agilent Technologies, Inc., США). Величину ДЭ генов, определённую путём анализа микрочипов, выражали в виде двоичного логарифма изменения флуоресценции ($\log_2 FC$) по сравнению с контрольными группами животных, получавшими сбалансированный рацион, или по сравнению с внутренними контролями микрочипа (Spike-In). Данные о ДЭ загружали в среду «R» и проводили биоинформатический анализ с квантильной нормализацией и дальнейшим анализом в пакете limma. Для выявления метаболических путей с использованием международного ресурса Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGs) и их визуализации применяли пакеты AnnotationDbi, org.Rn.eg.db, pathview, gage, gageData. Статистическую значимость изменения

ТАБЛИЦА 1
ГРУППЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ,
ИСПОЛЬЗОВАННЫЕ В ЭКСПЕРИМЕНТАХ
ПО ИЗУЧЕНИЮ ВЛИЯНИЯ ОЖИРЕНИЯ
И ДИСЛИПИДЕМИИ НА ТРАНСКРИПТОМ ПЕЧЕНИ

TABLE 1
GROUPS OF ANIMALS USED IN EXPERIMENTS
TO STUDY THE EFFECT OF OBESITY AND DYSLIPIDEMIA
ON THE LIVER TRANSCRIPTOME

Вид, пол животных	Линия	In vivo модель	Состав экспериментального рациона ²	Ссылки на публикации
Крысы-самки	Wistar ¹	Метаболический синдром (МетС)	Полусинтетический по AIN-93M с заменой питьевой воды на 30%-й раствор фруктозы (ВФР)	[10]
Мыши самки	C57Bl/6J ¹	МетС	ВФР	[9]
Крысы-самки	Wistar ¹	Дислипидемия (Дис)	Полусинтетический по AIN-93M с заменой 0,5 % жира по массе рациона на холестерин (ВХР)	[10]
Мыши самки	C57Bl/6J ¹	Дис	ВХР	[9]
Крысы-самки	Wistar ¹	ДИО	Полусинтетический по AIN-93M с заменой 20 % крахмала по массе рациона на жир (ВЖР)	[10]
Мыши самки	C57Bl/6J ¹	ДИО	ВЖР	[9]
Крысы-самцы	Wistar ¹	ДИО	Полусинтетический по AIN-93M с заменой 20 % крахмала по массе рациона на жир, питьевой воды – на 20%-й раствор фруктозы (ВУВЖР)	[11, 12]
Крысы-самцы	Zucker ^{fa 3}	ДИО	ВУВЖР	[13]
Мыши-самки	C57Bl/6J ¹	ДИО	ВУВЖР	[9]
Мыши-самцы	C57Bl/6J ¹	ДИО	ВУВЖР	[13]
Мыши-самцы	DBA/2J ¹	ДИО	ВУВЖР	[12, 13]
Мыши-самцы	Тетрагибриды DBCB ⁴	ДИО	ВУВЖР	[13]

Примечание. ¹ – получены из питомника филиала «Столбовая» ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий» ФМБА России; ² – животные контрольных групп каждого вида, линии и пола получали сбалансированный по макронутриентам и основным микронутриентам полусинтетический рацион AIN-93M; ³ – получены из питомника «Charles River» (Италия); ⁴ – мыши DBCB, гибрид 2-го поколения (F2), были самостоятельно выведены автором исследования (С.А.А.) в виварии ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи» путём последовательной гибридизации мышей родительских линий DBA/2J, CBA/Jac (самок) и BALB/c, C57Bl/6J (самцов), как указано в [13].

экспрессии оценивали с использованием Т-теста с множественной коррекцией Benjamini – Hochberg. Дополнительно проводили анализ линейной регрессии с расчётом коэффициентов корреляции между величинами ДЭ по Пирсону (R) и их статистической значимости (α). Аннотирование генов, ответивших статистически значимыми величинами ДЭ при развитии ДИО у животных, осуществляли с использованием международного сетевого ресурса Genemania (<https://genemania.org>), интегрированного с наукометрической базой данных PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>). Теоретико-множественный анализ, построение диаграмм Венна и тепловых карт проводили с использованием сетевого приложения Venny 2.1 (<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/>) и электронных таблиц MS Excel 2007 (Microsoft Corp., США).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Ответ транскриптома печени на развитие ДИО у мышей

В результате полнотранскриптомного анализа печени мышей четырёх групп, принадлежащих к трём линиям (самки и самцы линии C57Bl/6J, самцы линии DBA2J, самцы-тетрагибриды DBCB), при сравнении животных, получавших ВУВЖР, с мышами контрольных групп выявлена ДЭ на уровне свыше 0,5 единиц по модулю $\log_2(FC)$ (то есть в 1,41 раза и более в сторону как повышения, так и снижения) для 1849 генов, из которых 74 гена ответили как минимум в двух группах животных совместно. Полные данные о проведённых экспериментах представлены ранее [9, 13]. Анализ «тепловой карты» ДЭ этих генов (рис. 1а) показал, что наибольшим сходством по профилю ДЭ в ответ на потребление ВУВЖР отличаются самцы линейных мышей C57Bl/6J и DBA2J, обладающие, по данным ранее проведённых исследований, сравнительно высокой фенотипической резистентностью к развитию ДИО [13], к которым примыкают самки мышей C57Bl/6J, а мыши-тетрагибриды DBCB характеризуются наименьшей степенью сходства с остальными группами. При этом именно тетрагибридные мыши были наиболее фенотипически склонны к развитию ДИО по данным прибавки массы тела и морфологическим признакам жировой дистрофии печени [13]. Регрессионный анализ показал, что между величинами ДЭ генов, совместно ответивших у самцов C57Bl/6J и DBA2J (рис. 1б), наблюдается статистически значимая положительная линейная регрессия ($R = +0,562$; $\alpha = 0,005$), тогда как для самцов DBA2J и тетрагибридов DBCB (рис. 1в) соответствующая регрессия была, напротив, отрицательной ($R = -0,689$; $\alpha < 0,001$), а для сравнений ДЭ между мышами DBCB и самцами C57Bl/6J, а также между самцами и самками последней линии (рис. 1г, д) статистически значимая регрессия отсутствовала ($\alpha > 0,1$).

Таким образом, профиль генетической экспрессии в разных линиях мышей, фенотипически сходных по резистентности к развитию ДИО, в основном согласуется, тогда как у мышей, выражено различающихся по склон-

ности к развитию ДИО (таких как DBA2J и DBCB), направленность ДЭ оказывается в значительной степени противоположной.

Аннотирование генов, ответивших достоверной ДЭ у мышей различных линий, показало несколько групп генов, ответивших противоположными по знаку величинами ДЭ на потребление ВУВЖР у мышей-тетрагибридов DBCB и линейных животных DBA2J, C57Bl/6J, входящих в число родительских линий указанного тетрагибрида. Из них наиболее представительными явились две группы генов, входящих в метаболические пути липидного обмена, первая из которых включала *Tff3*, *Scd1*, *Pltp* (положительная ДЭ у DBCB и отрицательная – у DBA2J и (или) C57Bl/6J мышей), а вторая – *Pparg*, *Usp18*, *Crot*, *Ifi202b*, *Mvk*, *Sqle*, *Msmo1*, *Idi1* (направленность ДЭ – противоположная первой группе). Экспрессия *Tff3* в печени грызунов в высокой степени подвержена изменениям в моделях раннего диабета и жировой болезнью печени. Белок TFF3 уменьшал стеатоз печени, вызванный диетой с высоким содержанием жиров, за счёт увеличения окисления жирных кислот, опосредованного PPAR α [14]. Функция *Scd1* – синтез олеата из стеарата и пальмитолеата из пальмитата. Подавление экспрессии *Scd1* защищает мышей от развития печёночного стеатоза и ожирения [13]. Ген *Pltp* отвечает за процессы синтеза фосфолипидов, входящих в состав слёзной жидкости, легочного сурфактанта и др. У мышей с нокаутом данного гена в плазме крови снижались концентрации холестерина, фосфолипидов, аполипопротеина A1 и аполипопротеина В, липопротеинов высокой плотности. При этом PLTP защищал мышей от развития атеросклероза, не вызывая накопления липидов в печени [15].

Pparg кодирует ядерный транскрипционный фактор, влияющий на элементы генома, называемые пероксисомными профераторами и отвечающие за регуляцию сложного комплекса генов, участвующих в метаболизме и пероксисомном β -окислении жирных кислот, дифференцировке адипоцитов и гомеостазе глюкозы. Его экспрессия связана с другими генами семейства *Ppar*, а также *Fabp4*, *Mapk1* и др. Функция PPAR γ осуществляется в ансамбле с ретиноидными X-рецепторами RXR. Доказана роль *Pparg* в активации жирозапасующих клеток Ито печени [16]. Ген *Crot* отвечает за присоединение остатков среднецепочечных жирных кислот к карнитину в ходе их пероксисомного β -окисления [13]. *Usp18* стимулирует липолиз, окисление жирных кислот в трансформированных клетках лёгочного эпителия, защищает мышей от стеатоза печени и развития инсулиновой резистентности [17]. С ним тесно связана экспрессия гена *Ifi202b*, который участвует в дифференцировке стволовых жировых клеток в зрелые адипоциты. Повышенная экспрессия *Ifi202b* стимулирует адипогенез у мышей и людей [18]. Сходный профиль экспрессии у мышей-тетрагибридов в сравнении с линейными мышами отмечен у функционально тесно связанной группы генов *Msmo1*, *Mvk*, *Idi1*, *Sqle1*, участвующих в процессах обмена холестерина и стероидов. Из них *Msmo1*, по данным литературы, обладает способностью к подавлению адипогенеза и дифференцировки незрелых адипоцитов [19]. С дру-

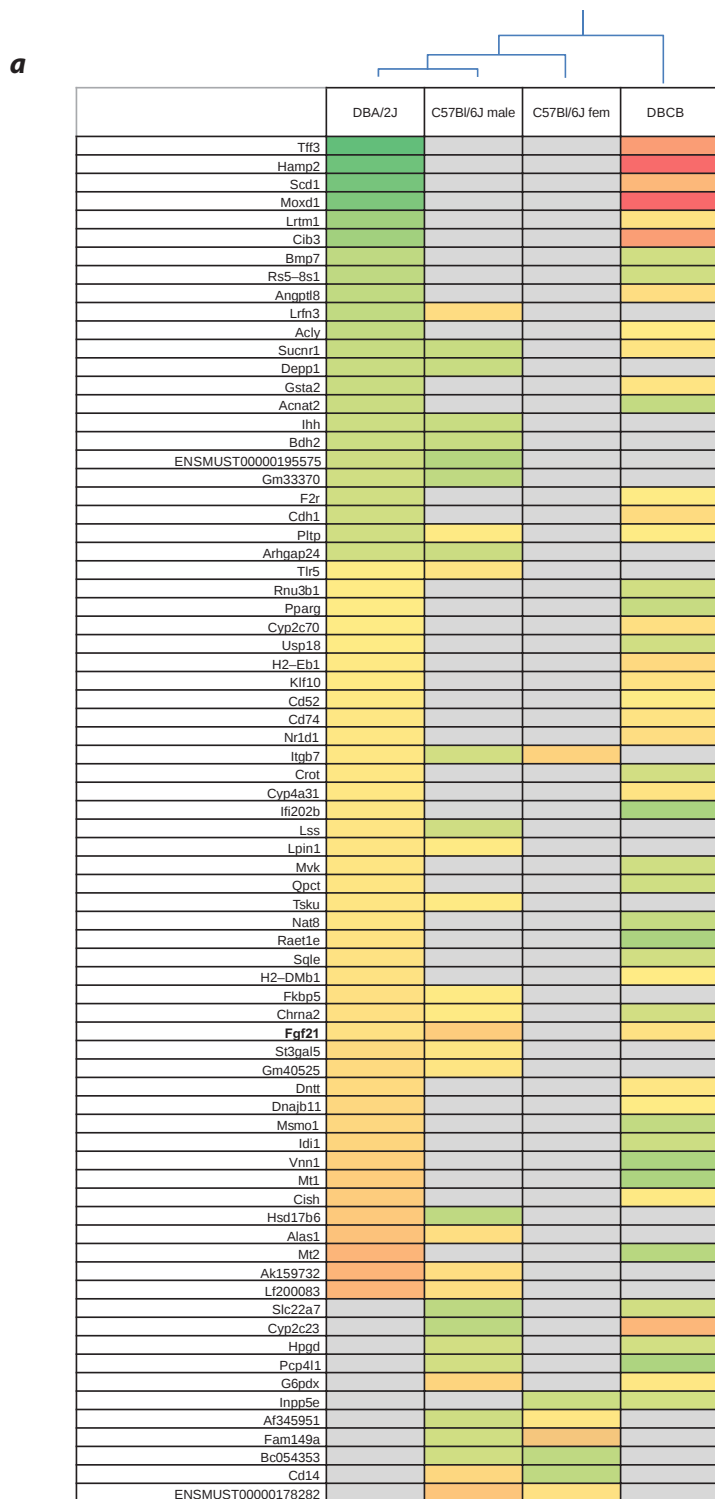


РИС. 1.

Сравнительный анализ величин ДЭ генов, совместно ответивших на потребление ВУВЖР у мышей линий DBA/2J (самцы), C57Bl/6J (самцы и самки) и тетрагибрида DBCB (самцы): **a** – тепловая карта ДЭ генов мышей 4 групп; **б** – регрессия DBA/2J – C57Bl/6J (самцы); **в** – регрессия DBA/2J – DBCB; **г** – регрессия C57Bl/6J (самцы) – DBCB; **д** – регрессия C57Bl/6J (самцы) – C57Bl/6J (самки). Расчет степени сходства (X) осуществляли по формуле: $X = N \times (C - M)$, где N – общее число совместно ответивших генов; C – число генов с совпавшей по знаку ДЭ; M – число генов с противоположной по знаку ДЭ

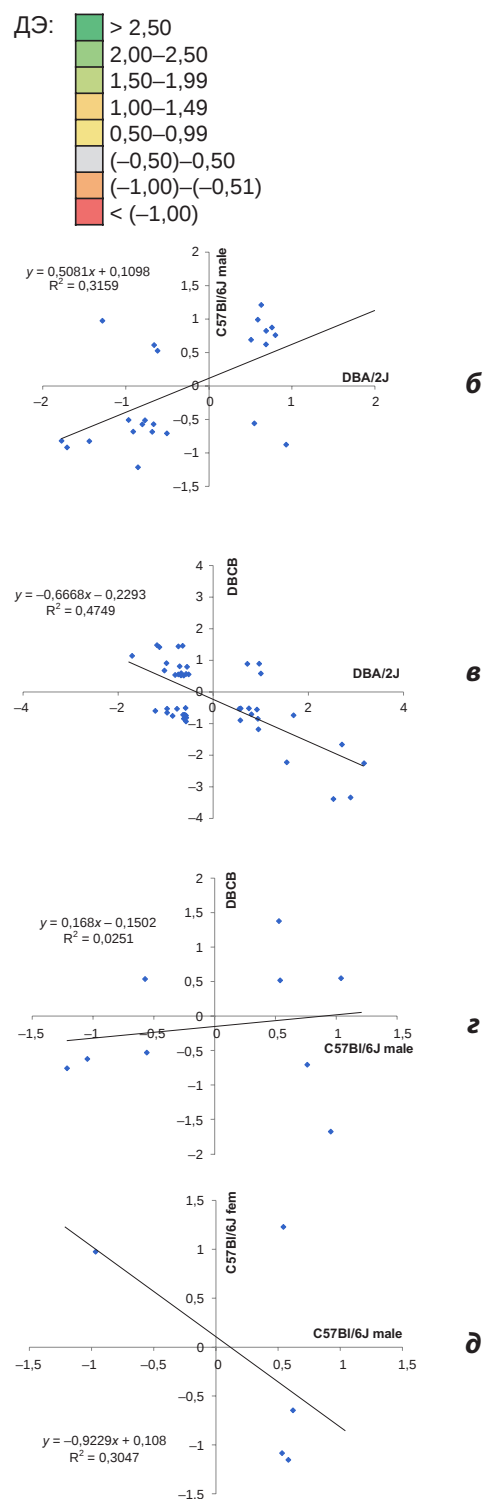


FIG. 1.

Comparative analysis of the differential expression values of genes that jointly responded to the consumption of high-carbohydrate high-fat diet in DBA/2J mice (males), C57Bl/6J (males and females), and tetrahybrid DBCB (males): **a** – heat map of differential expression of genes in mice of 4 groups; **б** – DBA/2J – C57Bl/6J (males) regression; **в** – DBA/2J – DBCB regression; **г** – C57Bl/6J (males) – DBCB regression; **д** – C57Bl/6J (males) – C57Bl/6J (females) regression. The degree of similarity (X) was calculated according to the formula: $X = N \times (C - M)$, where N is the total number of jointly responding genes; C is the number of genes with the same sign of differential expression; M is the number of genes with the opposite sign of differential expression

гой стороны, *Sqle* идентифицирован как один из генов, способствующих ожирению у мышей [20].

По-разному ответила величинами ДЭ у линейных и тетрагибридных мышей группа генов, участвующих в минеральном обмене. Из них *Mt1* и *Mt2* характеризовались отрицательной ДЭ у мышей DBA/2J и положительной – у DBCB. Кодируемые этими генами белки представляют собой металлотионеины, играющие важную роль в гомеостазе ряда эссенциальных (медь, цинк, марганец) и токсичных (кадмий, свинец, ртуть) микроэлементов; при этом количество синтезируемых металлотионеинов связано с развитием ожирения и жирового гепатоза [13]. В связи с выявленными фактами уместно заметить, что в проведенном ранее исследовании на мышах DBA/2J и DBCB, получавших ВУВЖР, было выявлено значимое влияние их генотипа на показатели бионакопления ряда двухвалентных катионов микроэлементов (свинца, марганца, меди, кадмия и др.) [13].

Противоположный профиль ДЭ (положительный у линейных мышей и отрицательный – у тетрагибридов DBCB) был характерен для *Moxd1* и *Hamp2*. *Moxd1* кодирует медь-связывающий белок, обладающий активностью β-монооксигеназы дофамина и участвующий в биосинтезе биогенных аминов октопамина и норадреналина. Величины экспрессии *Moxd1* и *Dbh* (dopamine beta hydroxylase) тесно связаны между собой по данным анализа на <https://genemania.org>. Значение этих данных будет дополнительно обсуждено ниже. Продуктом экспрессии *Hamp2* является пептидный гормон гепцидин, регулирующий метаболизм железа. Отмечаются повышенное содержание этого белка в плазме крови у детей с ожирением, что коррелирует со сниженным статусом железа и развитием системного воспаления, оцениваемого по продукции интерлейкина (ИЛ) 6 [21].

Противоположной по знаку ДЭ на потребление ВУВЖР у мышей тетрагибридов DBCB и линейных мышей ответил также ряд генов, участвующих в презентации антигенов, сигнальных путях цитокинов и развитии воспаления. В их числе гены *Sucnr1*, *Cdh1*, *Raet1e*, *F2r*. Особенности профилей ДЭ этих генов могут быть соотнесены с различиями в продукции цитокинов у получающих ВУВЖР тетрагибридов DBCB и линейных мышей DBA/2J в ответ на потребление ряда БАВ [13].

Ответ транскриптома печени на развитие ДИО у крыс

При анализе транскриптома крыс самцов линии Zucker^{fa}, самок линии Wistar и самцов линии Wistar (два повтора эксперимента), получавших ВУВЖР, для 2109 генов выявлена ДЭ на уровне по модулю более 0,5 единиц $\log_2(FC)$ по сравнению с группой животных тех же линий, получавших контрольный рацион. Из их числа 174 гена ответили совместно у самцов линий Zucker^{fa} и Wistar; 11 – у самцов и самок Wistar; 6 – у самцов Zucker^{fa} и самок Wistar; 51 – у самцов Wistar в двух повторных экспериментах. Детальная информация о транскриптоме печени, полученная в данных экспериментах, приведена ранее [10, 11, 13].

Тепловая карта распределения генов по величине их ДЭ (рис. 2а) показывает, что наибольшее сходство

в профиле ДЭ наблюдается для самцов линий Wistar и Zucker^{fa}, отличие которых от самок Wistar является более значительным. Согласно рисунку 2б, отмечается статистически значимая ($R = +0,422$; $\alpha < 0,001$), хотя и не очень мощная положительная регрессия между величинами ДЭ для самцов Wistar и Zucker^{fa}. Из данных рисунка 2в следует, что регрессия между ДЭ генов, воспроизведшейся в двух повторах эксперимента на крысах-самцах Wistar, является положительной, высоко статистически значимой ($R = +0,947$; $\alpha < 0,001$), а регрессионная прямая проходит вблизи начала координат. Для самцов и самок линии Wistar (рис. 2г) регрессионная зависимость ДЭ совместно ответивших генов является статистически значимой и отрицательной ($R = -0,651$; $\alpha = 0,042$), то есть реакция транскриптома на потребление ВУВЖР является в определенной степени рассогласованной между ними.

Аннотирование генов, ответивших противоположной по знаку ДЭ на потребление ВУВЖР у крыс-самцов Zucker^{fa} и Wistar, позволило выявить несколько групп генов, отвечающих в процессе развития ДИО, включая *Abhd2*, *Cpt1a*, *Kiss1*, *Myc*, *Prlr*, *Ppp1r3c*, *Tsc22d1* и *Upp2*. *Cpt1a*, кодирующий карнитин-пальмитилтрансферазу 1-го типа, характеризуется отрицательной экспрессией у самцов Zucker^{fa} и положительной – у самцов Wistar. Положительная экспрессия этого гена, отвечающего за процесс β-окисления жирных кислот, рассматривается как нормальная реакция организма на потребление избытка жира [13]; можно предположить, что у крыс Zucker^{fa} этот механизм нарушен.

Аналогичный профиль ДЭ свойственен для гена *Kiss1*, кодирующего предшественник нейропептида кисспептин, предположительно обладающий анорексигенным действием (снижающим аппетит и потребление пищи) [13]. Согласно многочисленным данным литературы, снижение экспрессии *Kiss1* наблюдается в процессе развития алиментарного ожирения [13]. Ту же направленность у крыс двух линий имеет экспрессия *Abdh2* (субъединица гормон-зависимой липазы), *Upp2* (кофактор печеночных X-рецепторов, PPARα- и HNF-4α-сигнальных путей), *Tsc22d1* (ко-регулятор PPARα), *Prlr* (рецептор пролактина, стимулирующий окисление липидов и термогенез в бурой жировой ткани, один из кофакторов действия дофамина [22]) и *Ppp1r3c* (протеинфосфатаза, отвечающая за регуляцию запаса гликогена в клетках печени).

Противоположная по направленности, то есть положительная у крыс Zucker^{fa} и отрицательная у самцов Wistar, ДЭ отмечена для гена *Myc*. Он кодирует многофункциональный ядерный фосфопротейн, играющий роль в клеточном цикле, апоптозе и злокачественной трансформации. В числе его функций – запуск процессов развития фиброза печени, регуляция отвечающих на глюкозу генов через сигнальный путь CHREBP [23].

К следующей группе генов, контрастно ответивших на потребление ВУВЖР у крыс двух рассматриваемых линий, относятся гены, отвечающие за реализацию функции протоонкогенов (т. е. внутриклеточный сигнальный каскад фосфорилирования белков) и стимуляцию апоптоза. Помимо рассмотренного *Myc*, к ним относятся *Jun*,

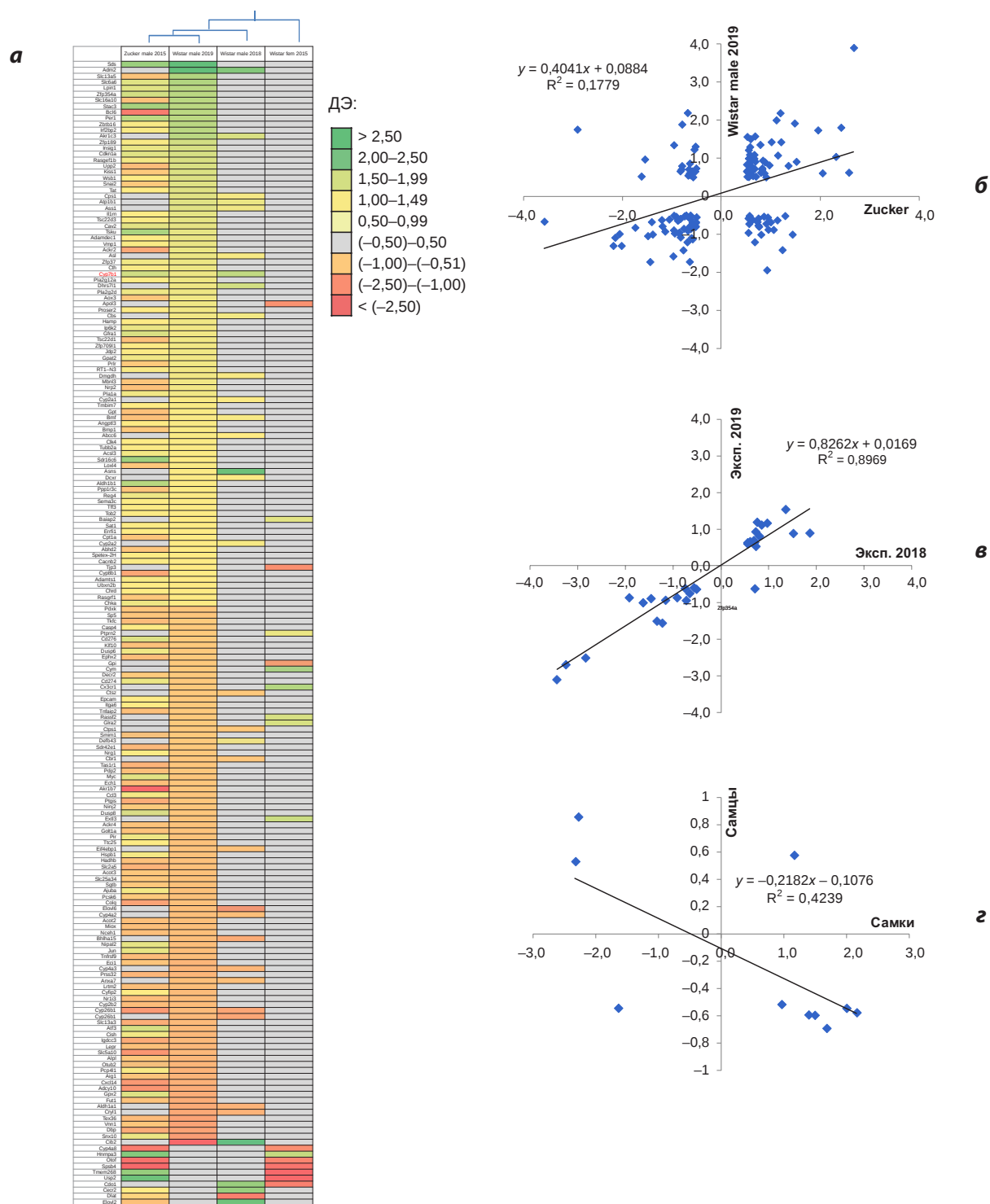


РИС. 2.

Сравнительный анализ величин ДЭ генов, совместно ответивших на потребление ВУВЖР, у крыс линий Zucker^{fa} (самцы), Wistar (самцы (2 эксперимента) и самки): **а** – тепловая карта ДЭ генов крыс 4 групп; **б** – регрессия Zucker^{fa} – Wistar (самцы, эксперимент 2019 г.); **в** – регрессия для двух групп самцов Wistar в экспериментах 2018 и 2019 гг.; **г** – регрессия между группами самок и самцов Wistar. Расчёт степени сходства (X) выполнялся по формуле: $X = N \times (C - M)$, где N – общее число совместно ответивших генов; C – число генов с совпавшей по знаку ДЭ; M – число генов с противоположной по знаку ДЭ

FIG. 2.

Comparative analysis of the differential expression values of genes that jointly responded to the consumption of high-carbohydrate high-fat diet in the Zucker^{fa} rat lines (males), Wistar rats (males (2 experiments) and females): **a** – heat map of differential expression of genes in 4 groups of rats; **b** – Zucker^{fa} – Wistar (males, experiment of 2019) regression; **v** – regression for two groups of Wistar males in experiments of 2018 and 2019; **г** – Wistar females and males groups regression. The degree of similarity (X) was calculated according to the formula: $X = N \times (C - M)$, where N is the total number of jointly responding genes; C is the number of genes with the same sign of differential expression; M is the number of genes with the opposite sign of differential expression

Atf3, *Dusp6,7*, *Epcam* и *Casp4*. В частности, протеинкиназа *Jun*, положительно экспрессируемая у Zucker^{fa} и отрицательно – у Wistar, является компонентом сигнальной цепи JNK, отвечающей за развитие последствий окислительного стресса, включая апоптоз, и инсулиновой резистентности. По данным [24], экспрессия *Jun* повышена у мышей с жировым гепатозом, вызванным потреблением ВЖР. *Jun* также функционально связан с *Mlxipl*, регулирующий метаболизм глюкозы, и рассмотренным выше *Kiss1*.

Среди дифференциально экспрессированных генов, участвующих в процессах воспаления и сигнальных путях цитокинов, положительной ДЭ у Zucker^{fa} и отрицательной у Wistar отличаются гены *Ccl3* (Mip-1a), *CD274,276* и *Cish*, а противоположным профилем ДЭ – *Ackr2*, *Bcl6* и *Bmf*. Из них *Bcl6* – это функционально значимый ген, продукт экспрессии которого подавляет пролиферацию макрофагов, стимулированную ИЛ-6 [25], синтез ИЛ-18 и дифференцировку Th2-клеток, что в совокупности может вносить вклад в купирование системного воспаления, вызванного избыточным адипогенезом. У крыс Zucker^{fa} данный молекулярный механизм, по-видимому, нарушен.

Следует также указать на противоположную направленность у крыс Zucker^{fa} и Wistar вызванной ВУВЖР ДЭ ряда генов (*Aox3*, *Bmp1*, *Gpx2*, *Hspb1*, *Lox4*, *Pir*), отвечающих за процессы минерального обмена (связывание железа, меди), функцию биоантиоксидантов (селена) и ингибирование окислительного стресса. Это же относится к таким генам метаболического пути стероидных гормонов, как *Cyp8b1* и *Nrg1*, а также обмена и транспорта аминокислот (*Gpt*, *Slc16a10*). При этом аланиновая аминотрансфераза (АлАТ), экспрессия которой снижается у крыс Zucker^{fa} и активируется у крыс Wistar при потреблении ВУВЖР, является геном, подавляемым инсулином и, подобно рассматриваемой ниже *Tat*, стимулируемым глюкокортикоидами [26]. АлАТ играет важную роль в катаболизме белка и глюконеогенезе [13].

Сравнение особенностей ответа транскриптома печени на ВУВЖР между крысами и мышами

Общими в отношении дифференциальной экспрессии генов для обоих видов грызунов процессами регуляции обмена веществ были гены, входящие в сигнальный путь PPAR γ , метаболизм ксенобиотиков цитохромами P450, обмен ретинола, трансаминирование и другие пути метаболизма ароматических аминокислот.

Характерно, что гены, связанные с трансаминированием и апоптозом, были активированы у обоих видов грызунов.

Общие для двух видов грызунов процессы свидетельствуют о том, что трансаминирование и апоптоз являются одними из наиболее важных процессов регуляции метаболических реакций у грызунов в ответ на потребление гиперкалорийного рациона с избытком жиров и простых углеводов (ВУВЖР), определяя соотношение катаболических и анаболических реакций наряду с другими трансаминазами, например, аспартатаминотрансферазой (АсАТ) и АлАТ. Отличия между двумя видами грызунов могут объясняться различиями в АТФ-зависимых процессах, регуляторных каскадах (PPAR γ), механизмах энергетического

обмена (коэнзим А), окислительного стресса (глутатион) и апоптоза между видами и линиями животных.

Сравнительный анализ результатов исследований различных линий мышей и крыс выявил 198 общих для обоих видов грызунов ДЭ гена (рис. 3). Генами, совместно ответившими дифференциальной экспрессией на потребление ВУВЖР хотя бы у одной из изученных линий мышей и у крыс, явились *Cish*, *Lpin1*, *Nat8*, *Pcp4l1*, *Tsku*, *Bmp7*, *Cd52*, *Cd74*, *Depp1*, *Fgf21*, *Idi1*, *Ihh*, *Klf10*, *Lss*, *Nr1d1*, *Pparg*, *Tff3*, *Usp18*, *Vnn1*, причём первые пять из этого списка ответили как у крыс Zucker^{fa}, так и у самцов Wistar. Некоторые из перечисленных генов играют ключевую роль в регуляции процессов окисления липидов, липогенеза и пролиферации жировой ткани.

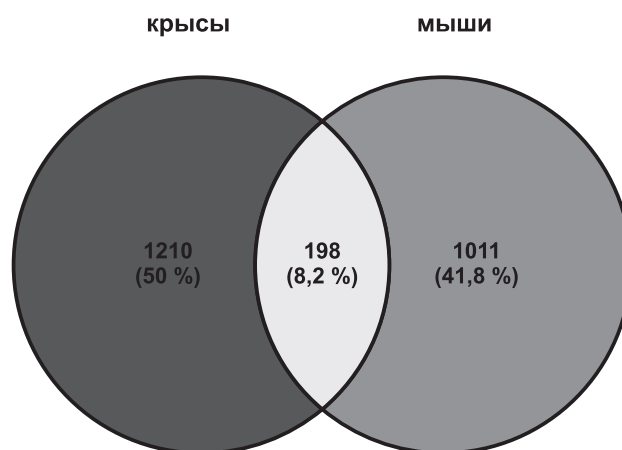


РИС. 3.

Диаграмма Венна совместно ответивших на потребление ВУВЖР ДЭ генов крыс и мышей различных линий

FIG. 3.

Venn diagram of differential expressions of genes in rats and mice of different lines that jointly responded to the consumption of high-carbohydrate high-fat diet

Так, *Lpin1* кодирует фосфолипазу С, генерирующую диацилглицерин, являющийся ко-регулятором большого числа транскрипционных факторов. При гиперэкспрессии *Lpin1* у мышей подавляется развитие алкогольного гепатита за счёт ингибирования липолиза и снижения количества жирных кислот, поступающих в печень, а подавление активности этого гена наблюдается при развитии метаболического синдрома [13]. Экспрессия *Tsku* связана с *Ppara*, повышается при неалкогольном стеатогепатите [27]. *Fgf21* – это важный гепатокин с плейотропной функцией, известный как метаболический регулятор гомеостаза глюкозы и липидов, обладающий анорексигенным действием [28]. Наконец, *Vnn1*, рассматриваемый как биомаркер токсического повреждения почек и находящийся под контролем PPAR α , играет роль в воспалении, окислительном стрессе и пролиферации клеток [29].

ДЭ гена *Tat*, кодирующего тирозинаминотрансферазу, была выявлена под воздействием ВУВЖР у крыс-самцов Wistar и Zucker^{fa}, мышей-самцов DBA/2J и самок C57Bl/6J, а также у спонтанно тучных мышей db/db по сравнению

с их родительской линией C57Bl/6J (подробнее описано ниже). Другими общими для обоих видов грызунов дифференциально экспрессированными генами были *Plekhhf1* (гомолог плекстрина), *Atp1b1* (субъединица b1 Na^+/K^+ -АТФазы), *Chka* (холинкиназа альфа). Субъединица b1 Na^+/K^+ -АТФазы *Atp1b1* представляет собой плазматический мембранный насос с многочисленными физиологическими функциями. Он поддерживает ионный гомеостаз, который имеет решающее значение для выживания, дифференцировки и апоптоза клеток [30]. Схожая с геном *Tat* картина положительной дифференциальной экспрессией в ткани печени была получена для гена *Plekhhf1* (*LAPF*) у крыс линии Wistar и инбредной линии мышей DBA/2J, но не C57Bl/6J. Функция данного гена в патогенезе ожирения в настоящее время не ясна. *Chka* является вторым АТФ-зависимым белком, показавшим прямо противоположные показатели экспрессии печени у мышей и крыс. Это может быть связано с различиями в скорости АТФ-зависимых процессов энергетического обмена между двумя видами грызунов (у мышей она выше).

Роль в адипогенезе и развитии ДИО таких генов, как *Idi1*, *Cish*, *Pparg*, *Tff3* и *Usp18*, была рассмотрена выше.

Метаболические пути крыс и мышей различных линий, ответившие на потребление гиперкалорийных и гиперлипидемических рационов

Биоинформатический анализ ДЭ генов позволил идентифицировать метаболические пути (KEGGs), статистически значимо изменяющиеся под влиянием экспериментальных гиперкалорийных рационов. Подробно полученные сведения о KEGGs-мишенях различных диетических воздействий в эксперименте представлены в предыдущих публикациях [9–13].

У мышей линий C57Bl/6J (самцов и самок), самцов DBA/2J (в двух повторах эксперимента) и тетрагибридов DBCB на уровне статистической значимости $p < 0,05$ выявлено влияние ВУВЖР на 77 метаболических путей. Анализ тепловой карты этих влияний, построенной по величине статистической значимости эффекта (p_{val}), показал (рис. 4а), что мыши-самцы C57Bl/6J и DBA/2J, а также, с другой стороны, DBA/2J и тетрагибриды DBCB образуют два сходных кластера, а их отличие от мышей-самок C57Bl/6J оказывается более существенным. Таким образом, пол мышей является, по-видимому, более сильным фактором, определяющим направленность изменений KEGGs при ДИО по сравнению с генотипом (линией). Теоретико-множественный анализ по методу диаграмм Венна (рис. 4б) свидетельствует об отсутствии метаболических путей, одновременно ответивших на ВУВЖР у мышей всех полов и линий. Вместе с тем у мышей-самцов C57Bl/6J и DBA/2J совместно на потребление ВУВЖР ответили 9 метаболических путей, у DBA/2J и тетрагибридов DBCB – также 9, у самцов C57Bl/6J и DBCB – 5, у самок и самцов C57Bl/6J – 1. Четыре метаболических пути (*mmu00982* Drug metabolism – cytochrome P450; *mmu00980* Metabolism of xenobiotics by cytochrome P450; *mmu00830* Retinol metabolism; *mmu00330* Arginine and proline metabolism) ответили во всех группах мышей, за исключением самок C57Bl/6J.

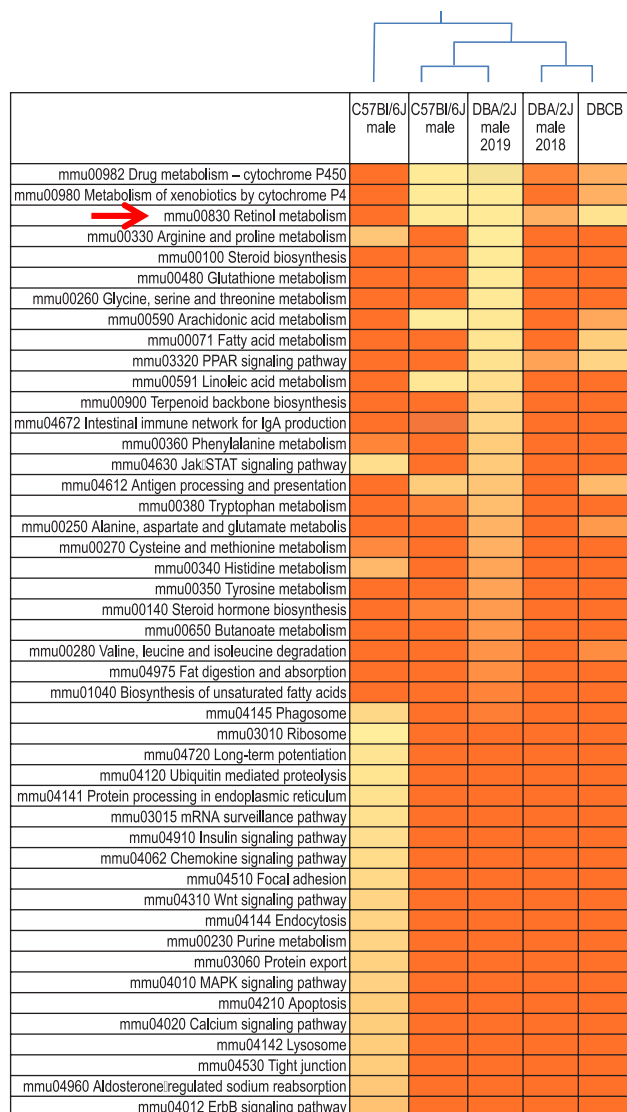
Заслуживают внимания различия в характере влияния ВУВЖР на метаболические пути *mmu00830* Retinol metabolism и сопряжённого с ним *mmu03320* PPAR signaling pathway у мышей-самцов DBA/2J и DBCB, контрастно различающихся по развитию фенотипа ДИО в ответ на потребление ВУВЖР. Как следует из рисунка 4в, у тетрагибридов DBCB имеет место частично обходный метаболический блок на стадии превращения витамина А в его активную форму all-trans retinal под действием ретинолдегидрогеназы (RDH), что может приводить к снижению продукции 9-cis-retinoate. Последний, в свою очередь, является лигандом для RXR-рецептора PPAR-сигнального пути (рис. 4г), по-разному экспрессированного у мышей этих двух линий. В совокупности с наличием дифференциальной экспрессии PPAR β -рецепторов это приводит к серии разнонаправленных изменений (частичных или полных метаболических блоков) в процессах транспорта и β -окисления жирных кислот, что, вероятно, находит отражение в рассмотренных выше различиях в фенотипе этих животных.

У крыс-самцов Zucker^{fa} и Wistar в двух повторностях исследования (данные экспериментов детально представлены в публикациях [11, 13]) потребление ВУВЖР вызвало в общей сложности изменения в 43 метаболических путях, из которых 7 были общими для всех проведённых исследований (рис. 5а). При сравнении двух параллельных тестов на крысах-самцах Wistar [11, 13] отмечено совпадение 18 из 39 (46 % от общей численности) идентифицированных KEGGs, что является довольно хорошим показателем для воспроизводимости транскриптомных исследований по данным MAQC Consortium (цитируется по [13]) в свете того, что исследования проводились на разных когортах животных и с использованием ДНК-микрочипов разных серий.

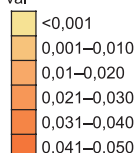
Все 7 метаболических путей, включая *rno00830* Retinol metabolism, *rno00980* Metabolism of xenobiotics by cytochrome P450, *rno00982* Drug metabolism – cytochrome P450, *rno03320* PPAR signaling pathway, *rno00590* Arachidonic acid metabolism, *rno00140* Steroid hormone biosynthesis, *rno01040* Biosynthesis of unsaturated fatty acids, ответившие на потребление ВУВЖР во всех группах крыс, одновременно ответили на это воздействие как минимум в части групп мышей, причём первые четыре из этих KEGGs ответили одновременно в трёх из четырёх исследованных групп мышей (у всех самцов). Это указывает на достаточно высокую степень достоверности идентификации указанных KEGGs как мишеней воздействия гиперкалорийного рациона на различных моделях ДИО у грызунов. Всего же совместно у крыс и мышей хотя бы в двух экспериментах на потребление ВУВЖР ответил 31 метаболический путь (рис. 5б).

С использованием метода тепловых карт (рис. 5в) была проанализирована мера сходства в ответе различных метаболических путей на различные гиперкалорийные (ВЖР, ВФР, ВУВЖР) и гиперлипидемический (ВХР) рационы у крыс и мышей с целью выявить в этом возможные диетические, генотипические и гендерные закономерности. Результаты проведённой по группам животных кластеризации приведены на рисунке 5г в виде

a

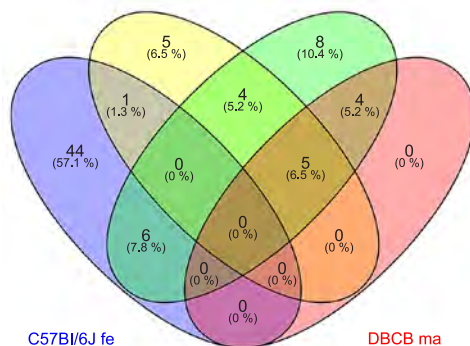


p_{val}

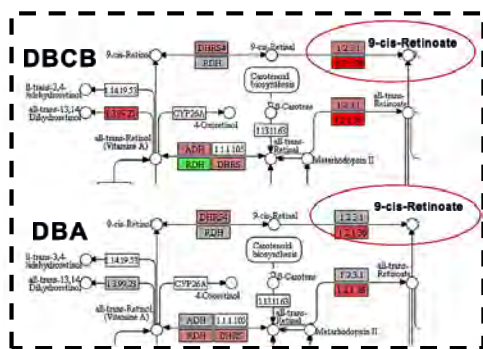


C57Bl/6J ma

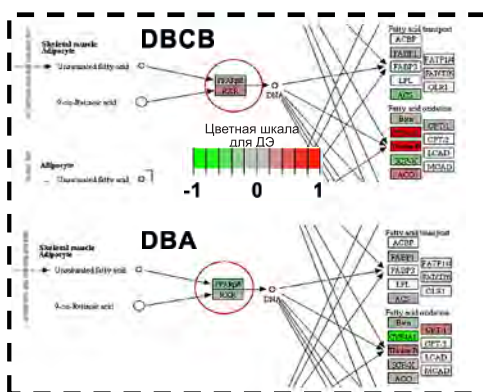
DBA/2J ma



6



6



2

РИС. 4.

Сравнительный анализ метаболических путей (KEGGs), статистически значимо ($p_{val} < 0,05$) ответивших на потребление ВУВЖР у мышей линий C57Bl/6J (самцы и самки), DBA/2J (самцы, 2 эксперимента) и тетрагибридов DBCB: **a** – тепловая карта значений p_{val} метаболических путей мышей 5 групп; **б** – диаграмма Венна распределения метаболических путей, совместно ответивших в различных группах мышей; **в** – фрагменты метаболического пути mmu00830 Retinol metabolism у мышей DBCB и DBA/2J; **г** – фрагменты метаболического пути mmu03320 PPAR signaling pathway у мышей DBCB и DBA/2J. C57Bl/6J fe – самки C57Bl/6J; C57Bl/6J ma – самцы C57Bl/6J; DBA/2J ma – самцы DBA/2J; DBCB ma – самцы DBCB. Расчёт меры сходства по критерию числа статистически значимо ($p < 0,05$) совместно ответивших KEGGs

FIG. 4.

Comparative analysis of metabolic pathways (KEGGs) significantly ($p_{val} < 0.05$) responding to the consumption of high-carbohydrate high-fat diet in C57Bl/6J mice (males and females), DBA/2J (males, 2 experiments) and DBCB tetrahybrids: **a** – heat map of the p_{val} values of the metabolic pathways in 5 groups of mice; **б** – Venn diagram of the distribution of metabolic pathways that jointly responded in different groups of mice; **в** – fragments of the metabolic pathway mmu00830 Retinol metabolism in DBCB and DBA/2J mice; **г** – fragments of the metabolic pathway mmu03320 PPAR signaling pathway in DBCB and DBA/2J mice. C57Bl/6J fe – C57Bl/6J females; C57Bl/6J ma – C57Bl/6J males; DBA/2J ma – DBA/2J males; DBCB ma – DBCB males. The measure of similarity was calculated by the criterion of the number of significantly ($p < 0.05$) jointly responded KEGGs

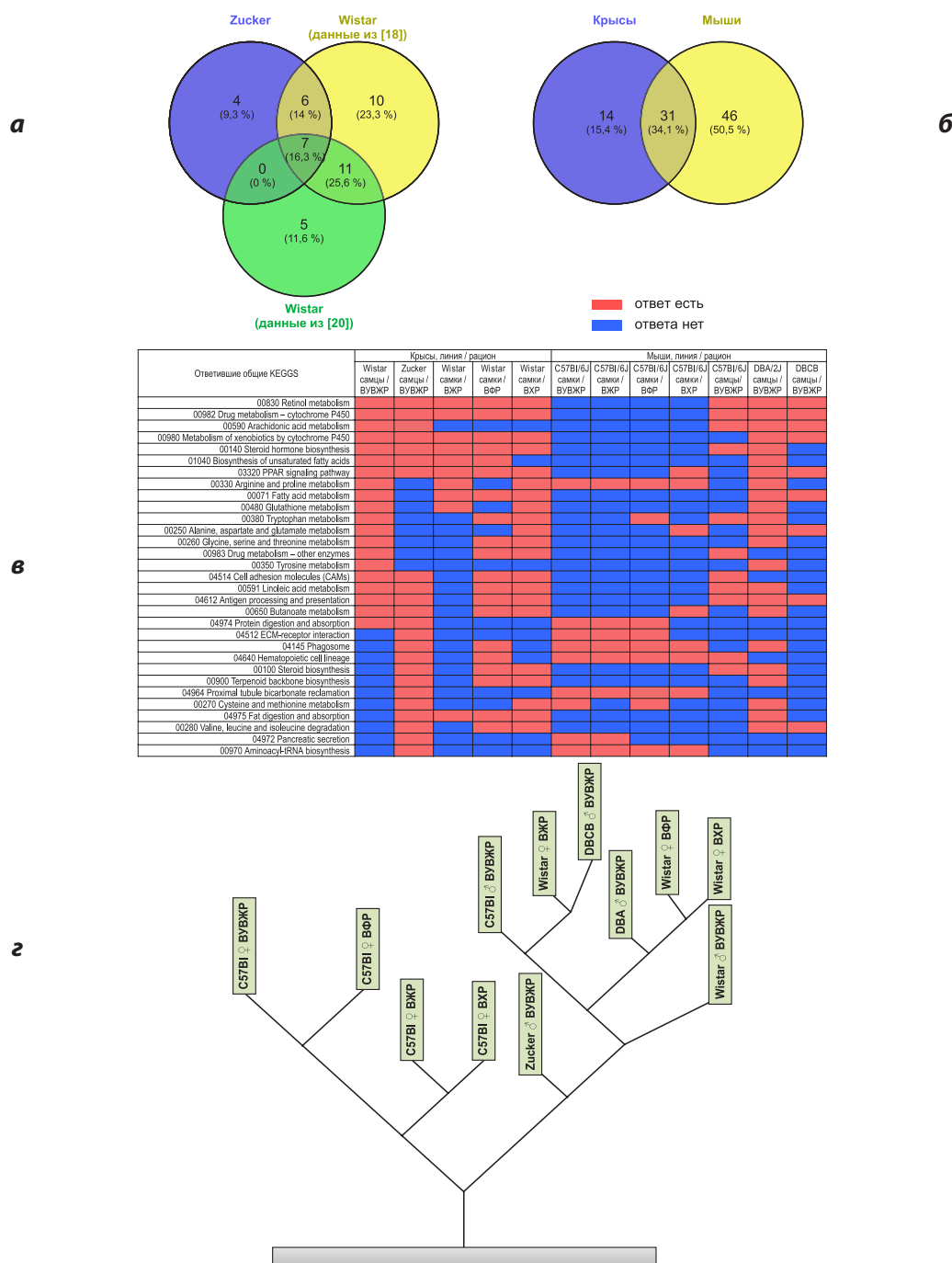


РИС. 5.

Сравнительный анализ метаболических путей (KEGGs), совместно ответивших у крыс и мышей различного пола и линий на потребление ВУВЖР, а также ВФР, ВЖР и ВХР (последние три – только у мышей-самок C57Bl/6J и крыс-самок Wistar): **а** – диаграмма Венна распределения метаболических путей, ответивших на потребление ВУВЖР, по группам крыс; **б** – диаграмма Венна распределения числа метаболических путей, совместно ответивших на потребление ВУВЖР у крыс и мышей (всех изученных полов и линий); **в** – тепловая карта ответа 31 метаболического пути, совместно ответившего у крыс и мышей, получавших различные типы гиперлипидемических и гиперкалорийных рационов; **г** – граф, демонстрирующий меру сходства в профиле ответа KEGGS у различных линий крыс и мышей, получавших экспериментальные рационы

FIG. 5.

Comparative analysis of metabolic pathways (KEGGs) that jointly responded in rats and mice of different sexes and strains to the consumption of high-carbohydrate high-fat diet, as well as to the consumption of high-fructose, high-fat and high-carbohydrate diets (the last three – only in female C57Bl/6J mice and female Wistar rats): **a** – Venn diagram of the distribution of metabolic pathways that responded to the consumption of high-carbohydrate high-fat diet by the groups of rats; **b** – Venn diagram of the distribution of the number of metabolic pathways that jointly responded to the consumption of high-carbohydrate high-fat diet in rats and mice (all studied sexes and lines); **c** – heat map of the responses of 31 metabolic pathways which jointly responded in rats and mice fed with various types of hyperlipidemic and hypercaloric diets; **d** – graph demonstrating a measure of similarity in the KEGGS response profile in different strains of rats and mice fed with the experimental diets

графа («филогенетического древа»). Они показывают чёткое отделение мышей-самок C57Bl/6J от всех остальных групп животных (как крыс, так и мышей). С другой стороны, в ответе на изучаемые диеты прослеживаются два других кластера, из которых один представлен самцами мышей C57Bl/6J и DBCB на ВУВЖР и самками крыс Wistar на ВЖР, а другой – самцами мышей DBA/2J на ВУВЖР и самками крыс Wistar на ВФР и ВХР. Самки крыс Wistar и самцы Zucker^{fa}, наиболее склонные к развитию ДИО, не входят ни в один из этих кластеров, демонстрируя высокую специфичность своего метаболического ответа.

При сравнении особенностей метаболических путей у крыс-самцов Wistar и Zucker^{fa}, контрастно различающихся по выраженности фенотипа ожирения, было отмечено, что в пути rno00830 Retinol metabolism у крыс Wistar, получавших ВУВЖР, наблюдается частично преодолимый метаболический блок в ферментативных путях образования all-trans-retinoate и термодинамически необратимого образования из него – 9-cis-retinoate, тогда как у крыс Zucker^{fa} оба этих метаболических блока являются, по-видимому, непреодолимыми. С другой стороны, у крыс Zucker^{fa} имеет место метаболический блок глюкуронирования all-trans-retinoate, способный привести к торможению его клиренса. В совокупности эти эффекты могут гипотетически повлиять на соотношение цис- и транс-изомеров ретиноевой кислоты, играющих различную роль в регуляции внутриклеточных процессов через взаимодействие с RXR-рецепторами (см. выше на примере мышей). Однако доказательство возможности такого механизма невозможно без проведения кинетического моделирования соответствующих ферментатических реакций, для чего в настоящее время недостаточно экспериментальных данных.

Важную роль в различии ответа на потребление ВУВЖР между крысами Zucker^{fa} и Wistar может играть и метаболический путь rno00590 Arachidonic acid metabolism. А именно: у крыс Wistar, получающих ВУВЖР, наблюдается метаболический блок (непреодолимый либо частично преодолимый) в биосинтезе PGF_{2α}, 5-HETE и 15(S)-HETE, в отличие от крыс Zucker^{fa}, у которых эти реакции, напротив, активируются. Следствием этих различий может быть неодинаковый характер реагирования у крыс этих двух линий профиля оксипинов – производных полиненасыщенных жирных кислот, играющих важную роль в регуляции экспрессии большого числа генов, в том числе участвующих в процессах липогенеза, жирового обмена, иммунной реакции и воспаления [13].

Существенным ограничением использованного в настоящей работе подхода является неполнота охвата вызываемых диетическими факторами транскриптомных изменений у мышей и крыс обоего пола и различных линий, что определяется совокупностью данных, представленных в оригинальных исследованиях [9–13] в сопоставимых условиях. Однако даже на такой фрагментарной выборке комбинаций вида, пола и линий животных стало возможным выявление общей закономерности, состоящей в том, что под воздействием кормления гиперкалорийными рационами как у крыс, так и у мышей выделяют одни и те же группы генов, противоположно отвечаю-

щих величинами ДЭ на один и тот же диетический фактор в зависимости от степени генетической предрасположенности к развитию ДИО. С некоторой долей схематизации к ним можно отнести 1) гены, участвующие в регуляции липогенеза и липидного обмена; 2) гены сигнальных путей протоонкогенов и внутриклеточных мессенджеров, в том числе отвечающие за клеточную дифференцировку и апоптоз; 3) гены факторов воспаления, регуляторных молекул иммунных клеток, цитокинов и их рецепторов; 4) гены белков, участвующих в связывании, транспорте и биологической функции микроэлементов; 5) гены ферментов аминокислотного обмена, в особенности те из них, которые способны контролировать доступность субстратов синтеза биогенных аминов (включая следовые амины и классические нейромедиаторы), участвующих в регуляции энерготрат, физической подвижности, пищевого поведения и аппетита, что будет дополнительно обсуждено ниже применительно к гену *Tat*.

Особенно важно отметить общую для обоих видов грызунов закономерность, состоящую во влиянии избыточного по энергетической ценности рациона на экспрессию генов, участвующих в регуляции обмена веществ посредством PPARγ-сигнального пути, метаболизма ксенобиотиков цитохромами P450, обмена ретинола, метаболизма аминокислот (включая трансаминирование ТАТ) и регуляции апоптоза. В то же время остальные дифференциально экспрессированные гены характеризовались не только межвидовыми различиями между мышами и крысами, но и межлинейными различиями в пределах мышей двух инбредных линий и тетрагибрида.

Роль экспрессии гена *Tat* в метаболических эффектах ДИО на моделях у крыс и мышей

Ген *Tat* кодирует фермент тирозинаминотрансферазу (КФ 2.6.1.5), катализирующую обратимую реакцию переноса аминогруппы с аминокислоты тирозина на α-кетоглутарат с образованием из них п-гидроксифенилпирувата и глутамата соответственно. Фермент ТАТ, как и другие аминотрансферазы, является витамином В₆-зависимым и играет важную роль в метаболическом пути биотрансформации тирозина. Фермент также может использовать фенилаланин в качестве донора аминогруппы, а фенилпируват – как её акцептор [31]. Фактически через метаболическое звено, катализируемое ТАТ печени, происходит регуляция количества условно незаменимой аминокислоты тирозина, доступной для синтеза биогенного амина дофамина и его производных, включая адреналин, норадреналин, эпинефрин, норэпинефрин. Генетический дефект *Tat* у человека приводит к тирозинемии типа 2, сопровождаемой глубокими неврологическими нарушениями.

Как следует из данных таблицы 2, достоверная ДЭ гена *Tat* была выявлена под воздействием ВУВЖР у крыс-самцов Wistar и Zucker^{fa}, мышей-самцов DBA/2J и самок C57Bl/6J, а также у спонтанно тучных мышей db/db по сравнению с их родительской линией C57Bl/6J (данные эксперимента представлены в монографии [13]). Во всех случаях, за исключением мышей db/db и самок C57Bl/6J, факторы, приводящие к развитию ожире-

ния, вызывали положительную ДЭ *Tat*. Интересно отметить, что для крыс Wistar показатель дифференциальной экспрессии гена *Tat* был более чем в два раза выше ($\log_2(FC) = 1,212$; $p_{val} = 0,002$; $adj.p_{val} = 0,067$) по сравнению с контрольным рационом, в то время как у крыс линии Zucker^{fa} – всего на 46 % ($\log_2(FC) = 0,553$; $p_{val} = 0,041$; $adj.p_{val} > 0,1$). При этом у мышей db/db экспрессия *Tat* была снижена почти в два раза ($\log_2(FC) = -0,962$; $p_{val} = 0,001$; $adj.p_{val} = 0,006$).

На роль реакций трансаминирования и обмена тирозина как эффекторных звеньев метаболизма при ДИО и ожирении, обусловленном генетическими факторами, указывают изменения активности АсАТ и значения коэффициента де Ритиса (АсАТ/АлАТ) в плазме крови не только гомозиготных (*in vivo* модель гиперактивности, сопровождаемой повышенной резистентностью к развитию ДИО), но и гетерозиготных крыс линии DAT-KO [13]. Эти результаты указывают на влияние избыточных количеств внеклеточного дофамина в синаптической щели дофаминергических нейронов стриатума на регуляцию обменных процессов посредством активации катаболических процессов, включая липидный и углеводный обмен. Вследствие этого у крыс нокаутной линии DAT-KO, получающих ВУВЖР, наблюдалось снижение ключевых показателей фенотипа ожирения (масса тела, относительная масса печени, белой забрюшинной жировой ткани и др.) в сравнении с животными «дикого типа», в роли которых выступала родительская для крыс DAT-KO линия Wistar.

Как и в случае нокаута гена *DAT*, обусловленное диетой повышение экспрессии и активности ТАТ может снижать уровень внеклеточного дофамина в синапсах дофаминергических нейронов, действуя, в частности, на нигростратную и мезолимбическую дофаминовые системы головного мозга. Наблюдаемые изменения в экс-

прессии ТАТ, наряду с трансаминазами АлАТ и АсАТ, могут влиять на выраженность и направленность катаболических и/или анаболических реакций организма, особенно пищевого поведения и способность контролировать объемы потребляемой пищи.

С этими данными согласуются результаты транскриптомного исследования, свидетельствующие о том, что как у крыс, так и у мышей, более склонных к развитию фенотипа ожирения (крысы Zucker^{fa}, мыши db/db, мыши-самки C57Bl/6J), наблюдается менее выраженная экспрессия *Tat* по сравнению с животными, фенотипически сравнительно более резистентными к развитию ожирения (крысы-самцы Wistar, мыши DBA/2J). Сюда же примыкают результаты, показывающие наличие ДЭ у мышей различных линий генов *Moxd1* и *Dbh*, отвечающих за некоторые стадии метаболизма дофамина и его производных. Связь экспрессии рассмотренного выше гена *Hamp2* (гепцидин) с метаболизмом дофамина, по-видимому, может опосредоваться ролью этого гена в регуляции тканевого статуса железа, являющегося важным кофактором ряда стадий обмена этого биогенного амина.

На основании полученных данных можно сделать вывод о том, что в печени существует ТАТ-зависимое влияние на активацию процессов трансаминирования посредством изменения скорости катаболических реакций, а также регуляции уровня дофамина через утилизацию тирозина по не-дофаминовому пути, что, возможно, является новой нейрометаболической регуляторной функцией печени в ответ на потребление высококалорийных рационов.

Анализ межгенных взаимодействий с помощью инструмента «генетических сетей», реализуемого в ресурсе Genemania, показывает связь экспрессии *Tat* с другими аминотрансферазами, включая рассмотренную выше Gpt (АлАТ), Got (АсАТ), а также участвующие в липогенезе

ТАБЛИЦА 2

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ЭКСПРЕССИЯ ГЕНА *Tat* В РАЗЛИЧНЫХ ГРУППАХ ЖИВОТНЫХ В ОТВЕТ НА РАЗВИТИЕ СПОНТАННОГО ИЛИ ДИЕТ-ИНДУЦИРОВАННОГО ОЖИРЕНИЯ И ДИСЛИПИДЕМИИ

Модели	Вид, пол животных	Линия	Log(FC)	p_{val}	$adj.p_{val}$	Ссылки на публикации
МетС (кормление ВФР)	Мыши-самки	C57Bl/6J	-0,554	< 0,001	0,08	[9]
ДИО (кормление ВУВЖР)	Мыши-самки	C57Bl/6J	0,775	< 0,001	0,043	[9]
Дислипидемия (кормление ВХР)	Мыши-самки	C57Bl/6J	0,403	0,002	–	[9]
Спонтанное ожирение (сбалансированный рацион)	Мыши-самцы	db/db ¹	-0,962	0,001	0,006	[13]
ДИО (кормление ВУВЖР)	То же	DBA/2J	1,449	< 0,001	0,004	[12]
ДИО (кормление ВУВЖР)	Крысы-самцы	Zucker	0,553	0,041	–	[13]
ДИО (кормление ВУВЖР)	Крысы-самцы	То же	1,212	0,002	0,067	[13]

Примечание. ¹ – линия мышей с нокаутом гена рецептора лептина. Контролем в этом эксперименте служили получавшие тот же рацион мыши линии C57Bl/6J, являющиеся «родительской» линией для данной нокаутной линии [13].

TABLE 2

DIFFERENTIAL EXPRESSION OF THE *Tat* GENE IN DIFFERENT GROUPS OF ANIMALS IN RESPONSE TO THE DEVELOPMENT OF SPONTANEOUS OR DIET-INDUCED OBESITY AND DYSLIPIDEMIA

и ответе на ВУВЖР гены *Vnn1*, *Fos*, *Jun* и некоторые другие. Это указывает на закономерную роль *Tat* как метаболического звена в ответе фенотипа организма на потребление избыточного по калорийности рациона. Экспрессия *Tat* повышается у мышей, получающих гиперкалорийный рацион, на фоне метаболической коррекции путём приёма пищевого волокна *Luffa cylindrica*, причём, по мнению авторов, механизм данного эффекта опосредуется благоприятным влиянием метаболитов кишечной микрофлоры на генную экспрессию в печени хозяина [32]. В нашем исследовании на крысах Wistar содержание белка ТАТ было увеличено в клетках печени крыс, получавших ВУВЖР, по данным иммуногистохимического анализа [33].

Другой предполагаемый механизм метаболической регуляции экспрессии *Tat* связывается с системными эффектами глюкокортикоидов. Так, известно, что *Tat* стимулируется при введении кортикостерона или же при имобилизационном стрессе, сопровождаемом массивным выбросом глюкокортикоидов [34]. В этой связи актуальным представляется анализ связи экспрессии *Tat* с метаболическими путями (KEGGs) биосинтеза и метаболизма стероидных гормонов, являющихся, по данным транскриптомных исследований, мишенями воздействия ВУВЖР и других гиперкалорийных рационов у различных видов и линий грызунов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, использование метода полнотранскриптомного профилирования позволило выявить на моделях диет-индуцированного ожирения, гиперлипидемии и метаболического синдрома у крыс и мышей нутригеномные эффекты, связанные с различным характером влияния избыточного потребления жира и (или) углеводов рациона на транскриптом ткани печени у животных, более или менее наследственно предрасположенных к развитию ДИО или наследственно детерминированного ожирения, жировой дистрофии печени и дислипидемии. Показана важная роль экспрессии гена *Tat*, кодирующего тирозинаминотрансферазу, в регуляции метаболических реакций у грызунов в ответ на потребление ВУВЖР и при развитии ожирения.

Полученные результаты в большом числе случаев являются воспроизводимыми, совпадают у животных различных видов и линий, характеризуются похожим фенотипом, и согласуются с данными анализа у них интегральных, биохимических, микроэлементных и морфологических показателей. При этом в пределах каждого изученного вида (*Rattus rattus* и *Mus domesticus*) и определённого пола животных можно выявить ряд генетических вариантов с большей или меньшей склонностью к развитию фенотипа ДИО; в пределах этих вариантов отмечается во многом сходная направленность ответа транскриптома на диетическое воздействие.

Указанный обобщающий результат позволяет вспомнить высказанное в 1-й половине XX века научное положение выдающегося генетика Николая Ивановича Вавилова о том, что «Виды и роды, генетически близкие, ха-

рактеризуются сходными рядами наследственной изменчивости с такой правильностью, что, зная ряд форм в пределах одного вида, можно предвидеть нахождение параллельных форм у других видов и родов». Данный постулат, известный как «закон гомологических рядов наследственности», был эмпирически выведен на основе исследований на генетических вариантах хлебных злаковых растений. Однако сам Н.И. Вавилов отмечал, что «закон гомологических рядов» может быть применён также и к животным. Если предположение о том, что различные варианты реагирования транскриптома и связанного с ним метаболома на потребление избыточной по энергетической ценности пищи являются сходными у различных видов (включая и человека), то это улучшает перспективы трансляции результатов, полученных в экспериментах *in vivo*, в клиническую практику.

Общая направленность реакции транскриптома и производного от него метаболома может способствовать как развитию ДИО, так и формированию резистентности к нему за счёт роста энергозатрат и контроля объёма потребляемой пищи. То, какой из этих вариантов реализуется с наибольшей вероятностью, зависит от генотипа организма, то есть от наличия аллельных полиморфизмов ключевых «генов ожирения». Поиск таких генов и по настоящее время является актуальной задачей нутригеномики, но из имеющихся данных литературы очевидно, что не все проблемы в данной области решены. В частности, недостаточно данных о продуктах экспрессии генов, способных стать мишенями планируемых персонализированных диетических воздействий. Из числа генов, ставших предметом рассмотрения в настоящей работе, наиболее многочисленные клинические подтверждения связи с патогенезом ожирения имеются, как известно, для полиморфизмов гена *Pparg*. Вместе с тем есть основания предполагать, что фронт работ по поиску «кандидатных генов ожирения» может быть существенно сужен, а сами эти исследования – дополнительно структурированы и таргетированы с учётом генов, входящих в метаболические пути, контрастно реагирующие в зависимости от фенотипа ожирения. В соответствии с данными, представленными в настоящей работе, такие гены целесообразно искать в составе метаболических путей обмена ретиноидов, RRAR-сигналинга, метаболизма стероидных гормонов, оксипинонов (включая эйкозаноиды), микроэлементов, ароматических аминокислот, являющихся предшественниками следовых аминов и нейромедиаторов с известной нейрорегуляторной функцией.

Источник финансирования

Работа проведена за счёт средств субсидии на выполнение государственного задания в рамках Программы фундаментальных научных исследований (тема Минобрнауки России № 0529-2015-0006 «Поиск новых молекулярных маркеров алиментарно-зависимых заболеваний: геномный и постгеномный анализ») и при поддержке гранта Российского научного фонда № 17-16-01043 «Поиск эффекторных звеньев метаболизма, регулируемых алиментарными факторами при ожирении, для разработки инновационных специализированных пищевых продуктов».

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- DiStefano JK. Fructose-mediated effects on gene expression and epigenetic mechanisms associated with NAFLD pathogenesis. *Cell Mol Life Sci*. 2020; 77(11): 2079-2090. doi: 10.1007/s00018-019-03390-0
- Тутельян В.А. Персонализированная диетология: настоящее и будущее. *Федеральный справочник. Здравоохранение России*. М.; 2014; 14(VI). URL: <http://federalbook.ru/projects/fsz/structura-14.html> [дата доступа: 12.09.2022]. [Tutelyan VA. Personalized dietetics: present and future. *Federal'nyy spravochnik. Zdavoohranenie Rossii*. Moscow; 2014; 14(VI). (In Russ.)). URL: <http://federalbook.ru/projects/fsz/structura-14.html> [date of access: 12.09.2022].
- Wong SK, Chin K-Y, Suhaimi FH, Fairus A, Ima-Nirwana S. Animal models of metabolic syndrome: A review. *Nutr Metab*. 2016; 13: 65. doi: 10.1186/s12986-016-0123-9
- Harris SE, Poolman TM, Arvaniti A, Cox RD, Gathercole LL, Tomlinson JW. The American lifestyle-induced obesity syndrome diet in male and female rodents recapitulates the clinical and transcriptomic features of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2020; 319(3): G345-G360. doi: 10.1152/ajpgi.00055.2020
- Park M, Kim KH, Jaiswal V, Choi J, Chun JL, Seo KM, et al. Effect of black ginseng and silkworm supplementation on obesity, the transcriptome, and the gut microbiome of diet-induced overweight dogs. *Sci Rep*. 2021; 11(1): 16334. doi: 10.1038/s41598-021-95789-8
- Moeckli B, Delaune V, Prados J, Tihy M, Peloso A, Oldani G, et al. Impact of maternal obesity on liver disease in the offspring: A comprehensive transcriptomic analysis and confirmation of results in a murine model. *Biomedicines*. 2022; 10(2): 294. doi: 10.3390/biomedicines10020294
- de Barros Mucci D, Kusinski LC, Wilsmore P, Loche E, Panta-leão LC, Ashmore TJ, et al. Impact of maternal obesity on placental transcriptome and morphology associated with fetal growth restriction in mice. *Int J Obes (Lond)*. 2020; 44(5): 1087-1096. doi: 10.1038/s41366-020-0561-3
- Carruthers NJ, Strieder-Barboza C, Caruso JA, Flesher CG, Baker NA, Kerk SA, et al. The human type 2 diabetes-specific visceral adipose tissue proteome and transcriptome in obesity. *Sci Rep*. 2021; 11(1): 17394. doi: 10.1038/s41598-021-96995-0
- Apryatin SA, Trusov NV, Gorbachev AJ, Naumov VA, Mzhel'skaya KV, Balakina AS, et al. Full transcriptome profiling of the liver of fat-, fructose and cholesterol-fed C57Black/6J mice. *Russian J Genetics*. 2019; 55(4): 399-410. doi: 10.1134/S1022795419040021
- Apryatin SA, Trusov NV, Gorbachev AY, Naumov VA, Balakina AS, Mzhel'skaya KV, et al. Comparative whole transcriptome profiling of liver tissue from Wistar rats fed with diets containing different amounts of fat, fructose, and cholesterol. *Biochemistry (Moscow)*. 2019; 84(9): 1093-1106. doi: 10.1134/S0006297919090128
- Гмошинский И.В., Трусов Н.В., Шипелин В.А. Влияние комплекса ресвератрола и карнитина на транскриптом печени крыс с индуцированным рационом ожирением. *Биохимические научные чтения памяти академика РАН Е.А. Строева: Сборник материалов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием (Рязань, 26–27 января 2022 г.)*. Рязань; 2022: 17-20. [Gmoshinsky IV, Trusov NV, Shipelin VA. Effect of a complex of resveratrol and carnitine on the liver transcriptome of diet-induced obesity rats. *Biokhimicheskie nauchnye chteniya pamyati akademika RAN E.A. Stroeve: Sbornik materialov Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem (Ryazan, 26–27 yanvarya 2022 g.)*. Ryazan; 2022: 17-20. (In Russ.)).
- Гмошинский И.В., Апрытин С.А., Трусов Н.В. Сравнительная характеристика транскриптома печени на различных моделях ожирения у грызунов. *Современные проблемы генетики, геномики и биотехнологии: Сборник тезисов Республиканской научной конференции (18 мая 2022 г.)*. Ташкент: Академия наук Республики Узбекистан; 2022: 68-70. [Gmoshinsky IV, Apryatin SA, Trusov NV. Comparative characteristics of the liver transcriptome in various models of obesity in rodents. *Sovremennyye problemy genetiki, genomiki i biotekhnologii: Sbornik tezisev Respublikanskoyn nauchnoy konferentsii (18 maya 2022 g.)*. Tashkent; 2022: 68-70. (In Russ.)).
- Гмошинский И.В., Шипелин В.А., Апрытин С.А., Трусов Н.В., Ригер Н.А., Шумакова А.А. Эффекторные звенья метаболизма. *Биологически-активные вещества пищи в лечении ожирения: от теории к практике*. М.: Эксмо; 2022. [Gmoshinsky IV, Shipelin VA, Apryatin SA, Trusov NV, Riger NA, Shumakova AA. Effector links of metabolism. *Biologicheskii-aktivnyye veshchestva pishchi v lechenii ozhireniya: ot teorii k praktike*. Moscow: Eksmo; 2022. (In Russ.)).
- Wu X, Zheng H, Yang R, Luan X, Zhang L, Jin Q, et al. Mouse trefoil factor 3 ameliorated high-fat-diet-induced hepatic steatosis via increasing peroxisome proliferator-activated receptor-mediated fatty acid oxidation. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2019; 317(3): E436-E445. doi: 10.1152/ajpendo.00454.2018
- Zhang K, Zheng J, Chen Y, Dong J, Li Z, Chiang YP, et al. Inducible phospholipid transfer protein deficiency ameliorates atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2021; 324: 9-17. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2021.03.011
- Ni XX, Li XY, Wang Q, Hua J. Regulation of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activity affects the hepatic stellate cell activation and the progression of NASH via TGF- β 1/Smad signaling pathway. *J Physiol Biochem*. 2021; 77(1): 35-45. doi: 10.1007/s13105-020-00777-7
- Liu X, Lu Y, Chen Z, Liu X, Hu W, Zheng L, et al. The ubiquitin-specific peptidase USP18 promotes lipolysis, fatty acid oxidation, and lung cancer growth. *Mol Cancer Res*. 2021; 19(4): 667-677. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-20-0579
- Stadion M, Schwerbel K, Graja A, Baumeier C, Rödiger M, Jonas W, et al. Increased Ifi202b/IFI16 expression stimulates adipogenesis in mice and humans. *Diabetologia*. 2018; 61(5): 1167-1179. doi: 10.1007/s00125-018-4571-9
- Xin Y, Li C, Guo Y, Xiao R, Zhang H, Zhou G. RNA-Seq analysis reveals a negative role of MSMO1 with a synergized NSDHL expression during adipogenesis of 3T3-L1. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2019; 83(4): 641-652. doi: 10.1080/09168451.2018.1559719
- Stylianou IM, Clinton M, Keightley PD, Pritchard C, Tymowska-Lalanne Z, Bünger L, et al. Microarray gene expression analysis of the Fob3b obesity QTL identifies positional candidate gene Sqle and perturbed cholesterol and glycolysis pathways. *Physiol Genomics*. 2005; 20(3): 224-232. doi: 10.1152/physiolgenomics.00183.2004
- Del Giudice EM, Santoro N, Amato A, Brienza C, Calabrò P, Wiegner ET, et al. Hepcidin in obese children as a potential mediator of the association between obesity and iron deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94(12): 5102-5107. doi: 10.1210/jc.2009-1361

22. Crambert S, Sjöberg A, Eklöf AC, Ibarra F, Holtbäck U. Pro-lactin and dopamine 1-like receptor interaction in renal proximal tubular cells. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2010; 299(1): F49-F54. doi: 10.1152/ajprenal.00582.2009
23. Zhang P, Metukuri MR, Bindom SM, Prochownik EV, O'Doherty RM, Scott DK. c-Myc is required for the CHREBP-dependent activation of glucose-responsive genes. *Mol Endocrinol.* 2010; 24(6): 1274-1286. doi: 10.1210/me.2009-0437
24. Dorn C, Engelmann JC, Saugspier M, Koch A, Hartmann A, Müller M, et al. Increased expression of c-Jun in nonalcoholic fatty liver disease. *Lab Invest.* 2014; 94(4): 394-408. doi: 10.1038/labinvest.2014.3
25. Yu RY, Wang X, Pixley FJ, Yu JJ, Dent AL, Broxmeyer HE, et al. Bcl-6 negatively regulates macrophage proliferation by suppressing autocrine IL-6 production. *Blood.* 2005; 105(4): 1777-1784. doi: 10.1182/blood-2004-08-3171
26. Jackson ER, Kilroy C, Joslin DL, Schomaker SJ, Prui-boom-Brees I, Amacher DE. The early effects of short-term dexamethasone administration on hepatic and serum alanine aminotransferase in the rat. *Drug Chem. Toxicol.* 2008; 31(4): 427-445. doi: 10.1080/01480540802390247
27. Mouchiroud M, Camiré É, Aldow M, Caron A, Jubinville É, Turcotte L, et al. The hepatokine Tsukushi is released in response to NAFLD and impacts cholesterol homeostasis. *JCI Insight.* 2019; 4(15): e129492. doi: 10.1172/jci.insight.129492
28. Recinella L, Leone S, Ferrante C, Chiavaroli A, Di Nisio C, Martinotti S, et al. Effects of central fibroblast growth factor 21 (FGF21) in energy balance. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2017; 31(3): 603-613.
29. van Diepen JA, Jansen PA, Ballak DB, Hijmans A, Hooveld GJ, Rommelaere S, et al. PPAR-alpha dependent regulation of vanin-1 mediates hepatic lipid metabolism. *J Hepatol.* 2014; 61(2): 366-372. doi: 10.1016/j.jhep.2014.04.013
30. Li Y, Yang J, Li S, Zhang J, Zheng J, Hou W, et al. N-myc downstream-regulated gene 2, a novel estrogen-targeted gene, is involved in the regulation of Na⁺/K⁺-ATPase. *J Biol Chem.* 2011; 286: 32289-32299.
31. Mehre P, Han Q, Lemkul JA, Vavricka CJ, Robinson H, Beva DR, et al. Tyrosine aminotransferase: biochemical and structural properties and molecular dynamics simulations. *Protein Cell.* 2010; 1(11): 1023-1032. doi: 10.1007/s13238-010-0128-5
32. Zhang L, Wang P, Shi M, Fang Z, Ji J, Liao X, et al. The modulation of *Luffa cylindrica* (L.) Roem supplementation on gene expression and amino acid profiles in liver for alleviating hepatic steatosis via gut microbiota in high-fat diet-fed mice: insight from hepatic transcriptome analysis. *J Nutr Biochem.* 2020; 80: 108365. doi: 10.1016/j.jnutbio.2020.108365
33. Трусов Н.В., Семин М.О., Шипелин В.А., Апрытин С.А., Гмошинский И.В. Экспрессия генов в печени крыс, получавших с рационом комплекс ресвератрола и L-карнитина, в норме и при ожирении. *Вопросы питания.* 2021; 90(5): 26-37. [Trusov NV, Semin MO, Shipelin VA, Apryatin SA, Gmoshinski IV. Liver gene expression in normal and obese rats received resveratrol and L-carnitine. *Problems of Nutrition.* 2021; 90(5): 26-37. (In Russ.)]. doi: 10.33029/0042-8833-2021-90-5-25-37
34. Smith C, Wilson NW, Louw A, Myburgh KH. Illuminating the interrelated immune and endocrine adaptations after multiple exposures to short immobilization stress by *in vivo* blocking of IL-6. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2007; 292(4): R1439-R1447. doi: 10.1152/ajpregu.00602.2006

Сведения об авторах

Апрытин Сергей Алексеевич — доктор биологических наук, научный сотрудник лаборатории нейробиологии и молекулярной фармакологии, Институт трансляционной биомедицины, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», e-mail: apyatin@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6892-4387>

Гмошинский Иван Всеволодович — доктор биологических наук, главный научный сотрудник лаборатории пищевой токсикологии и оценки безопасности нанотехнологий, ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи», e-mail: gmosh@ion.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3671-6508>

Трусов Никита Вячеславович — научный сотрудник лаборатории энзимологии питания, ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи», e-mail: nikkitosu@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1919-9297>

Тутельян Виктор Александрович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, научный руководитель, ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи»; заведующий кафедрой гигиены питания и токсикологии, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), e-mail: gmosh@ion.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4164-8992>

Information about the authors

Sergey A. Apryatin — Dr. Sc. (Biol.), Research Officer at the Laboratory of Neurobiology and Molecular Pharmacology, Institute of Translational Biomedicine, St Petersburg University, e-mail: apyatin@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6892-4387>

Ivan V. Gmoshinski — Dr. Sc. (Biol.), Chief Research Officer at the Laboratory of Food Toxicology and Safety Assessment of Nanotechnologies, Federal Research Center of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, e-mail: gmosh@ion.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3671-6508>

Nikita V. Trusov — Research Officer at the Laboratory of Nutrition Enzymology, Federal Research Center of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, e-mail: nikkitosu@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1919-9297>

Victor A. Tutelyan — Dr. Sc. (Med.), Professor, Academician of the RAS, Scientific Advisor, Federal Research Center of Nutrition, Biotechnology and Food Safety; Head of the Department of Food Hygiene and Toxicology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care of Russian Federation, e-mail: gmosh@ion.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4164-8992>

Вклад авторов

Апрытин С.А. — методы; исследования (оригинальные данные); проверка первичных данных; написание статьи.

Гмошинский И.В. — концепция исследования; расчёты; материальное обеспечение; проверка первичных данных; написание статьи; администрирование проекта, взаимодействие с источниками финансирования.

Трусов Н.В. — методы; исследования (оригинальные данные).

Тутельян В.А. — концепция исследования; материальное обеспечение; научное редактирование статьи; администрирование проекта, взаимодействие с источниками финансирования.

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY

ВПЧ-АССОЦИИРОВАННЫЙ РАК ШЕЙКИ МАТКИ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Кравцова Е.А.^{1, 2},
Цыганов М.М.^{1, 3},
Литвяков Н.В.^{1, 3},
Ибрагимова М.К.^{1, 2, 3}

¹ Научно-исследовательский институт онкологии, ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5, Россия)

² ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет» (634050, г. Томск, ул. Ленина, 36, Россия)

³ ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (634050, г. Томск, Московский тракт, 2, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Ибрагимова Марина Константиновна,
e-mail: imk1805@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Ежегодно в мире диагностируется 570 000 новых случаев рака шейки матки (РШМ), и 311 000 человек погибают от этого заболевания. РШМ – четвёртый по распространённости вид рака и, соответственно, четвёртая по распространённости причина смерти от рака у женщин во всём мире. Многочисленные данные о возникновении и развитии РШМ свидетельствуют об ассоциации в большинстве случаев (до 90 %) с вирусами папилломы человека (ВПЧ) высокого канцерогенного риска (ВКР).

В свою очередь стратегии профилактики РШМ основаны на скрининге, а смертельные исходы от данной онкопатологии представляется возможным предотвратить путём проведения вакцинопрофилактики и лечения при раннем обнаружении заболевания.

В представленном обзоре большое внимание уделяется актуальным в настоящее время вопросам выявления и профилактики ВПЧ-ассоциированных патологий, в частности рака шейки матки, с целью обобщения и анализа последних международных литературных данных по данной проблематике. В результате проведения настоящего исследования показано, что для стран, реализующих Национальную программу вакцинации против ВПЧ ВКР, зарегистрировано снижение заболеваемости как патологиями шейки матки различной степени тяжести, так и другими онкозаболеваниями, ассоциированными с носительством данного вируса.

Несмотря на то, что эффективное использование накопленного на сегодняшний день опыта и будущих достижений вакцинопрофилактики папилломавирусной инфекции может позволить всем странам перейти к высокому уровню охвата, который необходим для окончательной ликвидации ВПЧ-ассоциированной патологии, полученные результаты также свидетельствуют о том, что путь к полной ликвидации рака шейки матки как глобальной проблемы общественного здравоохранения может оказаться чрезвычайно трудным в силу ряда существующих ограничений.

Ключевые слова: патология шейки матки, рак шейки матки, ВПЧ, скрининг, профилактика, вакцинация

Статья поступила: 18.11.2022

Статья принята: 26.05.2023

Статья опубликована: 11.07.2023

Для цитирования: Кравцова Е.А., Цыганов М.М., Литвяков Н.В., Ибрагимова М.К. ВПЧ-ассоциированный рак шейки матки: современное состояние и перспективы. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(3): 42-54. doi: 10.29413/ABS.2023-8.3.4

HPV-ASSOCIATED CERVICAL CANCER: CURRENT STATUS AND PROSPECTS

Kravtsova E.A.^{1,2},
Tsyganov M.M.^{1,3},
Litviakov N.V.^{1,3},
Ibragimova M.K.^{1,2,3}

¹ Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Kooperativnyi lane 5, Tomsk 634009, Russian Federation)

² National Research Tomsk State University (Lenina ave. 36, Tomsk 634050, Russian Federation)

³ Siberian State Medical University (Moskovsky trakt 2, Tomsk 634050, Russian Federation)

Corresponding author:
Marina K. Ibragimova,
e-mail: imk1805@yandex.ru

ABSTRACT

Every year, 570,000 new cases of cervical cancer (CC) are diagnosed in the world, and 311,000 people die from this disease. CC is the fourth most common type of cancer and therefore the fourth leading cause of cancer death in women worldwide. Numerous data on the occurrence and development of cervical cancer indicate an association in most cases (up to 90%) with human papillomaviruses (HPV) of high carcinogenic risk (HCR).

CC prevention strategies are based on screening, and deaths from this oncopathology can be prevented through vaccination and treatment with early detection of the disease.

In this review, much attention is paid to current issues of detection and prevention of HPV-associated pathologies, and cervical cancer in particular, aiming to summarize and analyze the latest international literature data on this issue.

As a result of this study, it was shown that for countries implementing the National program of vaccination against HPV of high carcinogenic risk, a decrease in the incidence of both cervical pathologies of varying severity and other cancers associated with the HPV carriage was registered.

While effective implementation of actual experience and future advances in human papillomavirus vaccine prophylaxis may make it possible for all countries to move to the high levels of vaccination coverage required to eliminate HPV-associated pathologies, the results also suggest that the path to complete cervical cancer elimination as a global public health problem can be extremely difficult due to a number of existing limitations.

Key words: cervical pathology, cervical cancer, HPV, screening, prevention, vaccination

Received: 18.11.2022
Accepted: 26.05.2023
Published: 11.07.2023

For citation: Kravtsova E.A., Tsyganov M.M., Litviakov N.V., Ibragimova M.K. HPV-associated cervical cancer: Current status and prospects. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(3): 42-54. doi: 10.29413/ABS.2023-8.3.4

1. ВВЕДЕНИЕ

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), злокачественные новообразования являются одной из самых распространённых причин смертности во всём мире [1].

Согласно данным GLOBOCAN, в 2020 г. было зарегистрировано 604 127 новых случаев заболевания и 341 831 смерть от рака шейки матки [2].

Высокий уровень заболеваемости и смертности от рака шейки матки (РШМ) на сегодняшний день не даёт повода ослабить внимание к данной проблеме как социально значимой и имеющей огромное значение в улучшении демографической ситуации как в Российской Федерации, так и во всём мире. При оценке заболеваемости РШМ в данном литературном обзоре мы воспользовались совместным проектом ВОЗ и IARC-GLOBOCAN, который ежегодно предоставляет данные по онкологической заболеваемости во всём мире (рис. 1).



РИС. 1.

Динамика стандартизованных показателей заболеваемости РШМ во всём мире с 2010 по 2020 г.

FIG. 1.

Dynamics of standardized worldwide incidence rates of cervical cancer through 2010 to 2020

За последние два десятилетия стало очевидно, что вирусы играют важную роль в развитии злокачественных новообразований (ЗНО) человека [3]. Инфицирование вирусом папилломы человека (ВПЧ) высокого канцерогенного риска (ВКР) считается основной причиной возникновения РШМ [4]. Предшественниками РШМ являются предопухолевые заболевания (диспластические изменения шейки матки различной степени тяжести), а также различные воспалительные состояния и повреждения плоского эпителия слизистого слоя шейки матки – цервицит и эрозия шейки матки соответственно. При этом инфицирование вирусом папилломы человека способствует ускорению злокачественной трансформации повреждённого эпителия до злокачественной патологии. Именно поэтому при прове-

дении вторичной профилактики важно выполнять тестирование на инфекцию, вызванную ВПЧ.

В результате своевременного выявления и лечения патологии шейки матки с момента инициации ВПЧ возможно предотвратить возникновение как предопухолевого процесса, так и дальнейшего прогрессирования до развития злокачественного новообразования.

Целью данного обзора является рассмотрение процесса течения ВПЧ-инфекции от инфицирования пациенток без морфологических изменений эпителия шейки матки до прогрессирования в злокачественное новообразование и обсуждение подходов к эпидемиологическому надзору для мониторинга и реализации программ общественного здравоохранения, в частности вакцинации от ВПЧ высокого канцерогенного риска и программ профилактики РШМ, направленных на достижение контроля над данной онкопатологией и в конечном итоге на её ликвидацию.

Методы исследования. Был проведён поиск литературы в базах данных PubMed и Google Scholar с использованием таких ключевых слов, как «патология шейки матки», «рак шейки матки», «вирус папилломы человека», «ВПЧ», «профилактика», «вакцинация», «скрининг» в разных вариациях. В исследование были включены полнотекстовые статьи с 2014 по 2022 г. Язык исследований не являлся преградой для включения в данный литературный обзор. Всего в обзор включён 81 источник.

2. ИНФИЦИРОВАННОСТЬ ВПЧ

В мировой литературе большой пласт исследований посвящён влиянию ВПЧ-инфекции на возникновение и развитие предопухолевых и опухолевых процессов при различных морфологических изменениях эпителия шейки матки. В данном разделе собраны литературные данные по инфицированности ВПЧ в группах пациенток от здоровых женщин до больных РШМ.

К группе здоровых относят пациенток без морфологических изменений эпителия шейки матки. Во всём мире 10,4 % женщин с нормальными цитологическими данными шейки матки являются носителями ВПЧ-инфекции [4]. Более высокая распространённость была обнаружена в менее развитых регионах (22,1 % – в Африке, 20,4 % – в Центральной Америке и Мексике) по сравнению с Северной Америкой (11,3 %), Европой (8,1 %), Азией (8,0 %) [4]. Опубликовано в 2010 г. исследование женщин с нормальной цитологией показало самую высокую распространённость ВПЧ (23,2 %) у женщин моложе 25 лет [4]. При этом наиболее распространённым типом являлся ВПЧ 16 [5]. Например, при исследовании ВПЧ-инфекции высокого риска среди здоровых женщин в Тегеране и Иране распространённость данного вируса составила 5,1 %, а ВПЧ 16 также являлся наиболее часто обнаруживаемым генотипом. Однако стоит отметить, что в последние годы ВПЧ 31, 33, 45 и 58 чаще всего наблюдались во многих странах Восточной Азии в когорте здоровых женщин [6].

К **фоновым патологиям шейки матки** относят такие заболевания, как цервицит, эрозия шейки матки и эндоцервикальные полипы.

Цервицит – чрезвычайно распространённое гинекологическое заболевание у женщин (30–40 % случаев) в возрасте 20–40 лет, характеризующееся наличием воспалительного процесса в шейке матки, которое повышает риск развития инфекций, передаваемых половым путём [7]. Данное фоновое заболевание шейки матки может вызывать ряд нарушений репродуктивной системы, таких как эндометрит, сальпингит, воспалительные заболевания органов малого таза, хориоамнионит и другие осложнения. Сообщалось, что хронический цервицит связан с различными этапами прогрессирования рака шейки матки, включая клеточную трансформацию и стимуляцию пролиферации, инвазии, ангиогенеза, а также метастазирования [7].

В зависимости от характера протекания воспаления выделяют вирусный цервицит, вызываемый вирусом папилломы человека. Согласно полученным данным, в Пекине (Китай) распространённость инфекции ВПЧ среди пациентов с цервицитом составляла 75,8 %, среди которых отмечали три наиболее распространённых типа ВПЧ – 16, 18 и 52 – с частотой встречаемости 19 %, 11,6 % и 15,2 % соответственно [8].

Согласно эпидемиологическим данным, у 5–15 % пациенток с ВПЧ диагностируется хронический ВПЧ-ассоциированный цервицит. Наиболее часто неблагоприятное течение и исход заболевания отмечаются среди женщин с вирусно-бактериальным или вирусно-грибковым инфицированием нижнего отдела генитального тракта. Кроме того, данные ассоциации приводят к тяжёлому течению заболевания с многочисленными рецидивами. Таким образом, хронические экзо- и эндоцервициты, высокая распространённость ВПЧ создают предпосылки для формирования предопухолевых заболеваний шейки матки [9]. Международное общество по папилломавирусной инфекции (IPVS, International Papillomavirus Society; <http://ipvsoc.org/>) рассматривает ВПЧ-ассоциированный цервицит как первичный маркер предопухолевого состояния шейки матки.

Эрозия шейки матки представляет собой хроническое воспаление с самой высокой частотой поражений шейки матки за последние годы [10] и является одной из частых гинекологических проблем (15–30 % случаев). Эрозия возникает как следствие инфекции шейки матки и представляет собой основу для развития рака, так как повышается вероятность контакта ВПЧ с базальными клетками. На сегодняшний день данные по частоте инфицированности ВПЧ для данной патологии в мировой литературе не представлены [10, 11].

Эндоцервикальные полипы. Этиология полипов шейки матки остаётся неизвестной, но было представлено много теорий. Одна теория предполагает, что они могут быть результатом закупорки кровеносных сосудов шейки матки и могут нарушить кровоток, что приведёт к развитию полипа. Другие теории описывают, что они возникают из-за инфекции или хронического воспаления шейки матки [12]. В литературе

был описан один случай исследования связи ВПЧ с эндоцервикальными полипами. Было обнаружено, что среди ВПЧ-положительных женщин в 6,9 % случаев наблюдались эндоцервикальные полипы. При этом наиболее частыми генотипами ВПЧ-положительных проб являются ВПЧ 16 и 18 [13].

Дисплазия шейки матки делится на два подтипа: низкой и высокой степени злокачественности, – которые в разной мере связаны с ВПЧ-инфекцией.

LSIL (CIN1, cervical intraepithelial neoplasia I, интраэпителиальная неоплазия шейки матки I степени) – плоскоклеточное интраэпителиальное поражение низкой степени злокачественности (low grade squamous intraepithelial lesion) [14]. Наличие диагноза CIN не является поводом для проведения скрининга и начала лечения, поскольку CIN1 предполагает малый риск для развития диспластических изменений тяжёлой степени [15]. При этом связь между CIN1 и ВПЧ остаётся спорной. Однако встречаются исследования, которые показывают, что CIN1 в основном вызывается ВПЧ-инфекцией низкого канцерогенного риска. В свою очередь есть и доказательства того, что ВПЧ ВКР тесно связан с CIN1 [16]. Типы ВПЧ 16 и 18 вызывают 25 % случаев CIN1 [17]. Согласно проведённому в Китае исследованию, наиболее распространёнными генотипами ВПЧ при CIN1 оказались ВПЧ 16, 52 и 18 [18].

Различия в риске инфицирования ВПЧ и исходах заболевания CIN1 могут быть связаны с региональными различиями в популяциях [16].

HSIL (CIN2 + (CIN3 + *in situ*)) – плоскоклеточное интраэпителиальное поражение высокой степени (high grade squamous intraepithelial lesion) [14].

Преинвазивный рак шейки матки – это стадия злокачественного новообразования, при которой злокачественные изменения локализуются только в эпителии шейки матки. В этом случае злокачественные клетки ещё не прорвалились через базальную мембрану и, следовательно, не проникли даже в субэпителиальную ткань. Поэтому эту стадию заболевания называют интраэпителиальной, нулевой или карциномой *in situ* [19].

Известно, что ВПЧ 16 и ВПЧ 18 вызывают до 50 % CIN3, однако онкогенные типы ВПЧ, такие как ВПЧ 31, 33, 45, 52 и 58, представляют риск развития CIN3, эквивалентный риску при ВПЧ 18 [19, 20]. При этом микстинфицирование ВПЧ 31 и 33 у женщин старше 30 лет превышает онкогенный риск ВПЧ 16 [20, 21]. Согласно исследованию, проведённому китайскими учёными, для CIN2 и CIN3 характерно наличие ВПЧ 52, 16, 58, 33 и 18 [18]. Стоит отметить, что генотипы ВПЧ 39, 56, 58 и 68 связаны с более низким риском прогрессирования до CIN3 [21]. Известно, что ВПЧ 16 оказывает наиболее сильное влияние на развитие рака шейки матки *in situ* [22].

Говоря непосредственно о самой группе больных **РШМ**, следует отметить, что рак шейки матки – заболевание, которое можно предотвратить; однако, ограничиваясь социально-экономическим статусом и уровнем образования, большинство женщин плохо осведомлены о причинах, факторах риска, профилактике и лечении РШМ. Заболеваемость РШМ в развитых странах

остаётся ниже, чем в менее развитых странах. Фактически примерно 95 % смертей от рака шейки матки происходит в странах с низким уровнем дохода. Важнейший преобладающий фактор развития РШМ – инфекция ВПЧ [23]. Согласно литературным данным, наиболее распространёнными типами ВПЧ у женщин с РШМ в порядке убывания частоты являются 16, 18, 45, 31, 33, 52, 58, и 35, что составляет 91 % случаев инвазивного РШМ [9]. При этом стоит отметить, что в мире процент случаев рака шейки матки, вызванных ВПЧ 16 и 18, составляет около 70 % [19]. ВПЧ 68, 26, 66, 67, 73 и 82 редко обнаруживаются у женщин с РШМ, однако происходит непрерывное обновление системы классификации канцерогенов [24].

3. ОНКОГЕНЕЗ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

3.1. Инфицирование

Шейка матки образована простым столбчатым секреторным эпителием. Полость влагалища выстлана многослойным неороговевающим плоским эпителием. Он в свою очередь особенно уязвим для трансформации ВПЧ высокого риска и является областью, в которой инициируется более 90 % злокачественных новообразований нижних отделов половых путей [25].

Процесс канцерогенеза, начиная с клеточных изменений, вызванных ВПЧ-инфекцией, и заканчивая РШМ, может занимать от 10 до 40 лет (но в редких случаях РШМ может развиваться и за 1–2 года), что обеспечивает окно для клинической профилактики, диагностики и лечения [25].

Рак шейки матки возникает в результате непрерывного процесса: нормальный эпителий шейки матки после инфицирования вирусом папилломы человека прогрессирует до CIN, затем превращается в инвазивную плоскоклеточную карциному (ISC, invasive squamous cell carcinoma) [26].

Вирусная инфекция, вызванная ВПЧ, начинается, когда вирус проникает в эпителий шейки матки через микротрещины. После проникновения геномы ВПЧ мигрируют в ядро в везикулах вместе с белком L2, где они удерживаются как низкокопийные эписомы. Попав в ядро клетки-хозяина, геномы ВПЧ быстро реплицируются до 10–200 копий на клетку, отмечая начальную фазу амплификации и приводя к установлению инфекции. Во время этой начальной фазы транскрипционно активен только ранний вирусный промотор, что приводит к экспрессии ранних белков ВПЧ, включая E1 и E2, а также E6 и E7.

Затем экспрессия белков E1 и E2 приводит к регуляции репликации вируса в инфицированных клетках, что приводит к экспрессии других белков ранней стадии. В этот момент онкобелки E5, E6 и E7 начинают экспрессироваться, способствуя выживанию клеток и неконтролируемой пролиферации [27].

Присутствие E5 приводит к несоответствующей активации рецептора эпидермального фактора роста (EGFR, epidermal growth factor receptor), вызывая серию событий, которые завершаются выработкой фактора ро-

ста эндотелия сосуда (VEGF, vascular endothelial growth factor), тем самым способствуя ангиогенезу, что является одним из признаков прогрессирования рака. Продукция E6 приводит к репрессии нескольких сигнальных систем. E6 может образовывать комплекс с E6AP, способный метить белок p53 для его деградации, тем самым снижая уровень этого белка-супрессора опухоли. Такая деградация p53 приводит к нарушению регуляции экспрессии Bcl-2 (регулятор апоптоза) и ингибированию Bak. Более того, E6 может маркировать деградацию Bak, важного проапоптотического белка, и связываться с p300, таким образом ингибируя его механизм активации p53. Кроме того, E6 может связываться с FAS («рецептор смерти»), активация которого приводит к апоптозу и ускорять его деградацию. Все эти механизмы, запускаемые E6, приводят к защите от апоптоза. E7 обладает способностью связываться с pRB (retinoblastoma protein) опухолевых супрессоров, p107 и p130, которые являются регуляторами E2F (фактор транскрипции). Это связывание высвобождает E2F, который в свою очередь может непрерывно индуцировать прогрессирование клеточного цикла. В целом вмешательство белков ВПЧ приводит к неконтролируемому разрастанию клеток [27].

3.2. Персистенция и интеграция вируса

Во время персистирующей инфекции ВПЧ высокого риска часто могут быть обнаружены события интеграции ВПЧ, которые, как известно, вызывают нестабильность генома. В настоящее время растёт число исследований, позволяющих предположить, что интеграция ДНК ВПЧ высокого риска может быть предпосылкой и/или движущей силой ВПЧ-канцерогенеза, поддержания злокачественного фенотипа и развития рака шейки матки [28]. В ходе продолжающихся исследований была установлена связь интеграции ВПЧ с уровнем CIN шейки матки, что потенциально может быть использовано в качестве маркера для оценки риска возникновения рака шейки матки у пациентов с носительством инфекции ВПЧ [28]. Многочисленные исследования показали, что интеграция ВПЧ обычно включает разрушение открытых рамок считывания вирусных областей E1 и E2, что приводит к активации онкогенов E6 и E7. Онкогены E6 и E7 имеют несколько клеточных мишеней, которые способствуют злокачественной трансформации с описанным выше механизмом, сопровождающимся повышенной убиквитиновой деградацией p53, Bak, ингибированием pRb и активацией циклин-зависимых киназ [1, 29, 30].

В ходе развития инфекционного процесса вирус может присутствовать в эписомальной, интегрированной или комбинированной (смешанной) форме в геноме клетки-хозяина. В интегрированной форме вирус может вызывать изменения в функциях клеток, которые способствуют репликации вирусных частиц и злокачественной трансформации клеток. В настоящее время существует несколько гипотез относительно взаимосвязи между вирусным статусом и стадией поражения. Было высказано предположение о том, что вирус полностью интегрируется в геном при прогрессирующих опухолевых поражениях. В других исследованиях

не удалось установить однозначную стадию полной интеграции [31]. Интеграция генома ВПЧ была обнаружена в двух типах: в виде единого интегрированного генома и в виде множественных tandemных повторов вирусного генома в клеточный геном [32].

Взаимосвязь между структурными вариациями генома хозяина и интеграцией ВПЧ изучена недостаточно. В частности, неясно, предшествуют ли tandemной интеграции хромосомные aberrации, облегчающие интеграцию ВПЧ, или интеграция ВПЧ вызывает более обширные хромосомные изменения. Однако в литературе встречается информация о том, что интеграция ДНК ВПЧ в геном человека вызывает различные генетические изменения, такие как амплификация онкогенов, инактивация генов-супрессоров опухолей, меж- или внутрихромосомные перестройки, генетическая нестабильность [33]. В то время как нестабильность генома клетки-хозяина и интеграция генома ВПЧ более распространены при инвазивных опухолевых заболеваниях по сравнению с поражениями CIN, неизвестно, различается ли нестабильность генома между интегрированными и неинтегрированными формами ВПЧ [34].

3.3. Элиминация

Из-за быстрого иммунного очищения большинство инфицированных ВПЧ не вызывают симптомов и проходят спонтанно в течение 1–2 лет. Иммунная система уничтожает вирус в течение шести месяцев у 50 % инфицированных женщин и у 90 % женщин в течение двух лет персистенции [35]. Примерно у 90 % пациентов с ВПЧ-инфекцией наблюдается врожденный и гуморальный иммуно-опосредованный клиренс вируса в течение нескольких месяцев после вирусной инфекции [36].

Только если инфекция сохраняется, она может привести к развитию предопухолевого поражения CIN (1–2 года), а прогрессирование до РШМ может занять до 10–15 лет [37, 38]. Многие факторы, способствующие сохранению ВПЧ и запускающие канцерогенные пути, остаются неуловимыми [39].

В процессе прогрессирования предопухолевого поражения иммунная система хозяина обнаруживает инфильтрацию CD4⁺-, CD8⁺-лимфоцитов (разновидности Т-лимфоцитов) и макрофагов, увеличение провоспалительных цитокинов и индукцию нейтрализующих антител [40]. Медленный иммунный ответ против инфекции вызывает снижение титров антител. Нейтрализующие антитела (Nab, neutralizing antibodies) запускаются после вирусной инфекции и нацелены только на вирусные частицы, а не на инфицированные вирусом клетки, которые, таким образом, не могут вылечить инфекцию. Кроме того, неясна роль макрофагов и естественных киллеров (NK, natural killers), участвующих в иммунном ответе. Основные антигенпрезентирующие клетки (APC, antigen presenting cells) в эпителии – клетки Лангерганса – играют важную роль в распознавании инфекции ВПЧ и индукции клеточного иммунного ответа [36].

Сочетание врожденного и адаптивного иммунитета предотвращает инфицирование ВПЧ. Эффекторные Т-клетки, нацеленные на ранние вирусные белки, могут

уничтожать инфицированные вирусом клетки. Однако иммунный ответ, способный защитить от повторного заражения тем же или даже другим типом ВПЧ, оспаривается. Исследования, в которых пытались выяснить, обеспечивают ли антитела, развившиеся после естественной инфекции ВПЧ, защиту от повторного заражения, дали противоречивые результаты [36]. Согласно исследованию, проведенному в США, было показано, что доказательств гомологичного иммунитета против любого из изученных типов ВПЧ нет, что позволяет предположить, что внутритиповая конкуренция слаба или отсутствует [41]. В то же время, согласно предыдущим результатам этих учёных, было показано, что вирусные частицы ВПЧ 16 могут индуцировать низкий уровень нейтрализующих антител против ВПЧ 31, а данные клинических испытаний показали, что вакцины, нацеленные на защиту от ВПЧ 16, обеспечивают частичную защиту от ВПЧ 31 [41].

В фазе персистенции ВПЧ, во время которой иммунная система хозяина не может элиминировать вирус, экспрессия белков Е6 и Е7 может способствовать прогрессированию поражения, которое обычно является результатом метилирования промотора Е2 и вирусной интеграции, способствуя иммунным отклонениям [36].

Развитие рака шейки матки зависит не только от негативной регуляции контроля клеточного цикла и накопления генетических повреждений вирусными онкобелками, но и от иммунного уклонения [25]. Механизмы уклонения ВПЧ от иммунной системы включают:

- подавление механизма презентации антигена (презентация антигена – процесс предъявления Т-лимфоциту фрагмента антигена с целью запуска Т-клеточного ответа);
- устойчивость к цитотоксичности, опосредованной цитотоксическими Т-лимфоцитами (CTL, cytotoxic T lymphocytes);
- привлечение иммунных клеток, которые ингибируют иммунный ответ, таких как незрелые дендритные клетки (ДК), толерогенные ДК, Т-регуляторные клетки (Treg), ассоциированные с опухолью макрофаги (TAM, tumor-associated macrophages) и клетки-супрессоры миелоидного происхождения (MDSC, myeloid-derived suppressor cells).

Кроме того, сверхэкспрессия белков Е6 и Е7 нарушает репарацию клеточной ДНК, что приводит к нестабильности генома и ускользанию от иммунитета [42].

4. ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ БИОМАРКЕРЫ РШМ

Результаты исследования, опубликованного в 2021 г., с участием более 40 тыс. женщин показали, что обнаружение мРНК Е6/Е7 имеет наиболее высокую чувствительность по сравнению с обычным цитологическим исследованием и тестированием p16/Ki-67 [43]. Принимая во внимание эти результаты, анализ мРНК Е6/Е7 кажется очень хорошим кандидатом для сверхчувствительного скрининга. Научный консенсус относительно оптимальной чувствительности тестов, используемых при скрининге РШМ, остаётся открытым [43].

ТАБЛИЦА 1
ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ БИОМАРКЕРЫ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

TABLE 1
POTENTIAL BIOMARKERS FOR CERVICAL CANCER

Биомаркеры РШМ	Чувствительность / специфичность, %	Вывод	Источник
<i>miR-9</i> <i>miR-21</i> <i>miR-155</i>	67,3 % / 80 % 82,7 % / 72 % 65,4 % / 96 %	<i>miR-9</i> , <i>miR-21</i> и <i>miR-155</i> могут быть предполагаемыми биомаркерами для диагностики ВПЧ-ассоциированного РШМ	Park S. et al. (2017) [45]
<i>SIM1</i>	38,5 % / 100 %	Статус метилирования <i>SIM1</i> может быть потенциальным диагностическим биомаркером РШМ	Kim H.J. et al (2018) [46]
<i>SEPT9</i>	89,5 % / 63,3 %	Метилирование промотора <i>SEPT9</i> является потенциальным биомаркером для раннего выявления РШМ, а его сверхэкспрессия может определять радиорезистентность	Jiao X. et al. (2019) [47]
<i>ZNF582</i>	71 % / 81 %	<i>ZNF582</i> может быть использован как потенциальный биомаркер для прогнозирования CIN3	Li N. et al. (2019) [48]
<i>PAX1</i>	86 % / 85 %	Диагностика метилирования <i>PAX1</i> может быть включена в схему скрининга РШМ	Fang C. et al. (2019) [49]
<i>SOX1</i>	96 % / 99 %	Чувствительность и специфичность <i>SOX1</i> позволяют использовать его в программах раннего выявления РШМ	Zhang L. et al. (2020) [50]

На сегодняшний день потенциальные высокочувствительные биомаркеры для РШМ также включают *SOX14*. Он принадлежит к группе генов, участвующих в связывании доменов группы высокой подвижности с ДНК, что стимулирует процесс дифференцировки в клеточном цикле. Что касается РШМ, *SOX14* потенцирует клеточную пролиферацию и инвазивность. Обнаружение *SOX14* позволило провести дифференциальную диагностику предраковых поражений и РШМ с чувствительностью 94,12 % и специфичностью 86,46 % [44].

В дополнение к примерам, описанным выше, потенциальные биомаркеры предопухолевых поражений и РШМ, представленные в литературе, обобщены в таблице 1.

Среди многочисленных сигнальных клеточных путей, вовлечённых в канцерогенез РШМ, выделяют путь JAK/STAT, с которым взаимодействуют онкобелки E6/E7. Передача сигналов в этом пути способствует прогрессированию опухоли и развитию метастазов. На сегодняшний день известно, что ингибиторы пути JAK/STAT представляют интерес в текущих клинических испытаниях. Однако важно сосредоточиться на оценке безрецидивного периода и общей выживаемости больных РШМ [51]. Другим путём, важным для прогрессирования РШМ, является Notch. Этот сигнальный путь связан с дифференцировкой эпителиальных клеток с ВПЧ. В большинстве инвазивных РШМ обнаруживают цитоплазматическую локализацию Notch1, при этом Notch1 в ядре клетки коррелирует с худшими результатами лечения [52].

Роль ВПЧ в развитии РШМ неоспорима. Тем не менее, внимание исследователей привлекает ген *HLA* (Human Leukocyte Antigen), вероятно, ответственный за генетическую предрасположенность к РШМ. В нескольких исследованиях последних лет были обнаружены незави-

симые варианты риска, связанные с локусом 6p21.3 гена *HLA*. Предполагаемая наследственная чувствительность к инфицированию РШМ колеблется в пределах 7 %. Однако авторы заключают, что для проверки этих данных необходимы исследования на больших популяциях ВПЧ-отрицательных РШМ, диагностирующихся статистически позже, чем ВПЧ-положительные РШМ, и коррелирующих с более низкой выживаемостью [53].

5. ВАКЦИНАЦИЯ ОТ ВПЧ: РЕЗУЛЬТАТЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Понимая роль ВПЧ в развитии рака шейки матки, исследователи сосредоточились на разработке подходящих стратегий для обнаружения и предотвращения этого заболевания [27]. Конечная цель вакцинации против ВПЧ – сокращение возникновения предопухолевых патологий шейки матки и снижение числа воспалительных заболеваний путём предотвращения заражения основными онкогенными типами ВПЧ [54].

На сегодняшний день существуют три коммерчески доступные профилактические вакцины, которые различаются по количеству типов ВПЧ, которые они содержат, и нацелены на них (не все они доступны во всех странах). Церварикс – двухвалентная вакцина, нацеленная на ВПЧ 16 и 18; Гардасил – четырёхвалентная вакцина против ВПЧ 6, 11, 16, 18; Гардасил 9 – 9-валентная вакцина, нацеленная на те же типы ВПЧ, что и четырёхвалентная вакцина (6, 11, 16, 18), а также на типы 31, 33, 45, 52 и 58 [55, 56]. Четырёх- и двухвалентные вакцины против ВПЧ первого поколения доступны с 2006 и 2007 гг. соответственно [57]. Целевой группой для вакцинации, рекомендованной ВОЗ, являются девочки в возрасте

от 9 до 14 лет, не вступившие в половую жизнь. Это связано с тем, что у них лучше иммунный ответ на вакцину, чем у подростков [56].

Крупные международные клинические испытания показали, что вакцины против ВПЧ безопасны и высокоэффективны против персистирующей инфекции вакцинного типа и предопухолевых поражений шейки матки у женщин (эффективность вакцин $\geq 93\%$) [55].

Данные, демонстрирующие высокую эффективность вакцинации против ВПЧ, были недавно опубликованы для Австралии [58]. Благодаря успеху программы вакцинации против ВПЧ, внедрению вакцинации обоих полов, недавнему переходу на график двухдозовой вакцинации, а также внесённым в 2017 г. изменениям в Национальную программу скрининга шейки матки оценки показывают, что к 2035 г., вероятно, будет достигнут уровень заболеваемости менее 4 случаев на 1 000 000 женщин, если удастся сохранить текущие показатели охвата вакцинацией. Таким образом, Австралия находится на пути к тому, чтобы стать первой страной в мире, ликвидировавшей рак шейки матки как проблему общественного здравоохранения, но ожидается, что другие страны последуют этому примеру в течение следующих десяти или двух лет [58].

Кроме того, вакцинация против ВПЧ эффективна и для профилактики заболеваний шейки матки [56]. Например, исследователи из Шотландии показывают снижение низкой и высокой степени CIN, связанное с высоким уровнем использования бивалентной вакцины против ВПЧ на популяционном уровне [59]. Результаты одного из недавних исследований в Японии показали, что женщины в возрасте 20–24 лет, получившие вакцину против ВПЧ, имели значительно более низкие показатели аномальных результатов цитологического исследования шейки матки по сравнению с теми, кто не получил вакцину [60]. Австралийское исследование показало, что вакцинация с использованием четырёхвалентной вакцины против ВПЧ также помогает уменьшить случаи HSIL и LSIL у женщин [61]. Результаты исследований, проведённых в Канаде, показывают, что вакцинация против ВПЧ была умеренно эффективной в предотвращении HSIL среди подростков, но гораздо менее эффективной в старших возрастных группах, особенно среди тех, у кого в анамнезе были аномальные цитологические данные [62]. Эти две вакцины также защищают и от ВПЧ 6 и 11, которые вызывают аногенитальные бородавки [56].

В 2014 г. оценочные показатели охвата вакцинации против ВПЧ молодых девушек-подростков составляли более 30 % в развитых странах, но менее 3 % в менее развитых регионах [58].

В 2018 г. ВОЗ призвала к действиям по достижению глобальной ликвидации рака шейки матки, а также к стратегическому плану, включающему цели и задачи для расширения масштабов вакцинации против ВПЧ, скрининга шейки матки и лечения предопухолевых и опухолевых заболеваний [58].

Во всём мире по крайней мере одна доза была введена почти 118 млн женщин [63]. Глобальный охват вак-

цинации оценивается в 15 % и 40 % в странах с высоким уровнем дохода. В Европе охват населения полной вакцинацией оценивается в 35 % [64]. 90 % процентов смертей от РШМ в мире приходится на страны с низким и средним уровнем дохода, которые сталкиваются с трудностями в реализации эффективных профилактических программ из-за нехватки финансовых средств и низкой осведомлённости населения. Однако важно отметить, что ситуация в этих странах должна улучшаться из года в год. По состоянию на середину 2020 г. 41 % всех стран с низким и средним уровнем дохода инициировали национальные программы вакцинации против ВПЧ [65]. Распространение вакцинации сталкивается с рядом барьеров, таких как стоимость вакцины (при отсутствии национальной программы вакцинации), отсутствие информации о вакцине против ВПЧ, сложность проведения полной серии вакцинации [66]. Ожидается, что в результате пандемии COVID-19 вышеупомянутые барьеры для вакцинации против ВПЧ возрастут [67].

Таким образом, дискуссии об искоренении рака шейки матки в основном сосредоточены на возможностях и проблемах расширения масштабов вакцинации. Данные расхождения в охвате вакцинацией против ВПЧ могут объяснить различия в заболеваемости, распространённости и смертности, связанных с РШМ, в разных странах мира.

В странах, добившихся высокого охвата вакцинацией, наблюдается снижение на 73–85 % распространённости ВПЧ вакцинного типа [55]. Стоит отметить, что по состоянию на декабрь 2019 г. в 124 странах и территориях были реализованы национальные программы иммунизации для вакцинации против ВПЧ [54].

Было подсчитано, что текущий достигнутый охват вакцинацией потенциально может предотвратить до 12,5–13,4 млн случаев рака шейки матки к 2069 г. и может обеспечить среднюю заболеваемость раком шейки матки примерно 4 на 100 000 женщин в год [58].

6. ПРОГРАММЫ ПРОФИЛАКТИКИ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

В Европе ключевой датой внедрения скрининга РШМ стал 1993 г., когда были опубликованы Европейские рекомендации по обеспечению качества и принципов данного скрининга [68].

После 2015 г. были чётко сформулированы критерии, которым должна соответствовать программа скрининга: возраст целевой группы; временные интервалы прохождения скринингового теста; алгоритм дальнейшего ведения пациента в зависимости от результатов [69]. В таблице 2 представлена текущая информация о реализации программ профилактики РШМ в отдельных странах.

Как для программ скрининга, так и для программ вакцинации против ВПЧ пока не существует единого режима. Большинство перечисленных стран базируют скрининг РШМ на мазках Папаниколау каждые 3 года. Тестирование на ВПЧ применяется в Бельгии, Дании и некоторых ре-

ТАБЛИЦА 2
РЕАЛИЗАЦИЯ ПРОГРАММ ПРОФИЛАКТИКИ РАКА
ШЕЙКИ МАТКИ В НЕКОТОРЫХ СТРАНАХ

TABLE 2
IMPLEMENTATION OF CERVICAL CANCER PREVENTION
PROGRAMS IN SOME COUNTRIES

Страна	Национальная программа скрининга РШМ	Национальная программа вакцинации против ВПЧ	Источник
РФ	Нет. В рамках проведения диспансеризации обязательным для группы женщин 21–29 лет является забор мазка Папаниколау раз в 3 года; в возрасте 30–65 лет – забор мазка Папаниколау + тестирование на ВПЧ каждые 5 лет.	Нет	Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки (2022) [70]
Австрия	Мазок Папаниколау после 18 лет	Да, для девочек и мальчиков	Sroczyński G. et al. (2020) [71]
Бельгия	Мазок Папаниколау каждые 3 года, возможность теста на ДНК ВПЧ	Да	Jolidon V. et al. (2020) [72]
Чешская Республика	Мазок Папаниколау каждый год старше 15 лет	Да	Altova A. et al. (2021) [73]
Дания	Мазок Папаниколау у женщин 23–49 лет каждые 3 года, у женщин 50–59 лет – каждые 5 лет. Тест на ВПЧ у женщин 60–64 лет – однократно.	Да, девочки 12 лет и старше	Pedersen K. et al. (2018) [74]
Эстония	Мазок Папаниколау каждые 5 лет у женщин 30–55 лет	Да, девочки 12–14 лет	Ojamaa K. et al. (2018) [75]
Франция	Мазок Папаниколау каждые 3 года у женщин 25–65 лет	Да, девочки 11–14 лет Дополнительная возможность вакцинации девочек 15–19 лет	de Rycke Y. Et al. (2020) [76]
Нидерланды	Тест на ВПЧ у женщин в возрасте 30–60 лет каждые 5 лет	Да, вакцинация девочек в 12 лет	de Munter A.C. et al. (2021) [77]
Германия	Мазок Папаниколау до 35 лет, ко-тест – в 35–65 лет	Да, для мальчиков и девочек в возрасте 9–14 лет.	Osowiecka K. et al. (2021) [78]
Австралия	Мазок Папаниколау каждые 2 года, тест на ДНК ВПЧ каждые 5 лет	Да, девочки от 12 до 17 лет	Kramer J. (2021) [79]
Португалия	Определяется по отдельным регионам страны (тест на ВПЧ, мазок Папаниколау) проводится каждые 3 года или каждые 5 лет в возрастных группах 25–60, 25–64 и 30–65 лет	Да, девочки до 13 лет	Fernandes C. et al. (2022) [80]

гионах Португалии. Из европейских стран единственная страна с полной заменой цитологии в пользу тестирования на ВПЧ – Нидерланды. Программа, основанная на тестировании на ВПЧ, была запущена в стране в 2017 г. [81].

Во многих странах есть программы вакцинации против ВПЧ. В Австрии и Германии, помимо девочек, прививают мальчиков. Различия в подходах к профилактике РШМ отражаются в показателях заболеваемости и смертности, представленных в каждой стране. Полученные на основании данных, опубликованных Международным агентством по изучению рака, показатели заболеваемости и смертности от РШМ представлены в таблице 3.

Отсутствие национальной программы вакцинации против ВПЧ говорит о многом. Самый низкий риск смерти среди стран, включённых в данный обзор, наблюдается в Австралии, где в дополнение к программе вакцинации против ВПЧ применяется скрининг цитологических соскобов.

Исходя из вышесказанного, представляется целесообразным стандартизировать рекомендации для программ профилактики РШМ. Существует и острая необходимость в финансировании вакцинации против ВПЧ в тех странах, где она отсутствует, и острая необходимость внесения вакцинации против ВПЧ ВКР в обязательные Национальные календари профилактических прививок.

ТАБЛИЦА 3

СТАНДАРТИЗИРОВАННЫЕ ПО ВОЗРАСТУ ПОКАЗАТЕЛИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И СМЕРТНОСТИ ОТ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ НА 100 000 ЖЕНСКОГО НАСЕЛЕНИЯ В ОТДЕЛЬНЫХ ЕВРОПЕЙСКИХ СТРАНАХ В 2020 ГОДУ

TABLE 3

AGE-STANDARDIZED INCIDENCE AND MORTALITY RATES FROM CERVICAL CANCER PER 100,000 WOMEN IN PARTICULAR EUROPEAN COUNTRIES IN 2020

Страна	Заболеваемость	Смертность
Российская Федерация	20,5	8,8
Австрия	7,7	2,6
Бельгия	11,1	2,9
Чешская Республика	13,5	5,2
Дания	14,8	3,2
Эстония	26,9	6,3
Франция	10,1	3,2
Нидерланды	10,0	2,1
Германия	11,1	3,2
Португалия	15,6	4,6
Австралия	6,0	1,7

8. ВЫВОДЫ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние годы в научных публикациях всё чаще встречаются выводы о необходимости проведения своевременных скрининговых мероприятий для наиболее точного и эффективного выявления женщин с предположительными поражениями шейки матки для возможности проведения ранних вмешательств и предупреждения развития злокачественного новообразования. Считается, что скрининг шейки матки, дифференцированный подход к ведению пациенток с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями шейки матки и вакцинация против ВПЧ будут дополняющими друг друга синергетическими стратегиями профилактики РШМ в ближайшие десятилетия.

Однако приведённые аргументы свидетельствуют о том, что путь к полной ликвидации РШМ как глобальной проблемы общественного здравоохранения может оказаться чрезвычайно трудным в силу следующих причин: отсутствие единых стандартов профилактики РШМ, отсутствие реализации программы вакцинации против ВПЧ, финансируемой государством, в некоторых странах (например, в Российской Федерации).

Помимо вышесказанного, для улучшения реализации профилактики РШМ важно выделить следующие направления: ускорение оценки клинической эффективности новых диагностических средств, разработка вакцин против ВПЧ с более широким охватом генотипов и более короткими схемами дозирования.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Almeida AM, Queiroz JA, Sousa F, Sousa A. Cervical cancer and HPV infection: Ongoing therapeutic research to counteract the action of E6 and E7 oncoproteins. *Drug Discov Today*. 2019; 24(10): 2044-2057. doi: 10.1016/j.drudis.2019.07.011
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021; 71(3): 209-249. doi: 10.3322/caac.21660
3. Jalil AT, Kadhum WR, Faryad Khan MU, Karevskiy A, Hanan ZK, Suksatan W, et al. Cancer stages and demographical study of HPV16 in gene L2 isolated from cervical cancer in Dhi-Qar province, Iraq. *Appl Nanosci*. 2021; 13: 3627. doi: 10.1007/s13204-021-01947-9
4. Mutombo AB, Benoy I, Tozin R, Bogers J, van Geertruyden JP, Jacquemyn Y. Prevalence and distribution of human papillomavirus genotypes among women in Kinshasa, the Democratic Republic of the Congo. *J Glob Oncol*. 2019; 5:1-9. doi: 10.1200/JGO.19.00110
5. Zoa Assoumou S, Ndjoiy Mbiguino A, Mabika Mabika B, Nguizi Ogoula S, El Mzibri M, Khattabi A, et al. Human papillomavirus genotypes distribution among Gabonese women with normal cytology and cervical abnormalities. *Infect Agent Cancer*. 2016; 11(1): 1-8. doi: 10.1186/s13027-016-0046-0
6. Khodakarami N, Hosseini SJ, Yavari P, Farzaneh F, Etemad K, Salehpour S, et al. Human papillomavirus infection prevalence in women referred to health clinic of Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran. *Iranian Journal of Epidemiology*. 2012; 7(4): 35-42.
7. Zhang X, Li J, Xie B, Wu B, Lei S, Yao Y, et al. Comparative metabolomics analysis of cervicitis in human patients and a phenol mucilage-induced rat model using liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Front Pharmacol*. 2018; 9: 282. doi: 10.3389/fphar.2018.00282
8. Li M, Du X, Lu M, Zhang W, Sun Z, Li L, et al. Prevalence characteristics of single and multiple HPV infections in women with cervical cancer and precancerous lesions in Beijing, China. *J Med Virol*. 2019; 91(3): 473-481. doi: 10.1002/jmv.25331
9. Короленкова Л.И. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии и ранние формы рака шейки матки: клинико-морфологическая концепция цервикального канцерогенеза. М., 2017. [Korolenkova LI. Cervical intraepithelial neoplasia and early forms of cervical cancer: Clinical and morphological concept of cervical carcinogenesis. Moscow, 2017. (In Russ.)].
10. Joshi S, Parikh R. PAP smear and HPV co-testing-need of the hour. *Int J Health Sci Res*. 2021; 11(1): 48-53.
11. Šarenac T, Mikov M. Cervical cancer, different treatments and importance of bile acids as therapeutic agents in this disease. *Front Pharmacol*. 2019; 10: 484. doi: 10.3389/fphar.2019.00484

12. Alkilani YG, Apodaca-Ramos I. *Cervical polyps*. StatPearls Publishing; 2020.
13. Kucukyildiz I, Karaca M, Akgor U, Turkyilmaz M, Keskinilic B, Kara F, et al. Endocervical polyps in high risk human papillomavirus infections. *Ginekolo Pol.* 2022; 93(1): 7-10. doi: 10.5603/GPa2021.0207
14. Major AL, Dvořák V, Schwarzová J, Skřivánek A, Malík T, Pluta M, et al. Efficacy and safety of an adsorbent and anti-oxidative vaginal gel on CIN1 and 2, on high-risk HPV, and on p16/Ki-67: A randomized controlled trial. *Arch Gynecol Obstet.* 2021; 303(2): 501-511. doi: 10.1007/s00404-020-05816-8
15. Ye J, Cheng XD, Cheng B, Cheng YF, Chen XJ, Lu WG, et al. MiRNA detection in cervical exfoliated cells for missed high-grade lesions in women with LSIL/CIN1 diagnosis after colposcopy-guided biopsy. *BMC Cancer.* 2019; 19(1): 1-9. doi: 10.1186/s12885-019-5311-3
16. Liu M, Yan X, Zhang M, Li X, Li S, Jing M. Influence of human papillomavirus infection on the natural history of cervical intraepithelial neoplasia 1: A meta-analysis. *BioMed Res Int.* 2017; 2017: 8971059. doi: 10.1155/2017/8971059
17. Santana BN, Baro RS, Orozco R, Arranz JP. Cervical vaporization in LSIL and persistent HPV infection. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2018; 57(4): 475-478. doi: 10.1016/j.tjog.2018.06.010
18. Tang Y, Zheng L, Yang S, Li B, Su H, Zhang LP. Epidemiology and genotype distribution of human papillomavirus (HPV) in Southwest China: A cross-sectional five years study in non-vaccinated women. *Virol J.* 2017; 14(1): 1-10. doi: 10.1186/s12985-017-0751-3
19. Yang W, Luo N, Ma L, Dai H, Cheng Z. The changes of surgical treatment for symptomatic uterine myomas in the past 15 years. *Gynecol Minim Invasive Ther.* 2018; 7(1): 10. doi: 10.4103/GMIT.GMIT_11_17
20. Bonde J, Bottari F, Parvu V, Pedersen H, Yanson K, Iacobone AD, et al. Bayesian analysis of baseline risk of CIN2 and CIN3 by HPV genotype in a European referral cohort. *Int J Cancer.* 2019; 145(4): 1033-1041. doi: 10.1002/ijc.32291
21. Sand FL, Munk C, Frederiksen K, Junge J, Iftner T, Dehlen-dorff C, et al. Risk of CIN3 or worse with persistence of 13 individual oncogenic HPV types. *Int J Cancer.* 2019; 144(80): 1975-1982. doi: 10.1002/ijc.31883
22. Celiešiūtė J, Vitkauskaitė A, Jusevičiūtė V, Paškauskas S, Jarienė K, Čižauskas A, et al. Low, medium and high-risk HPV type distribution in cervical carcinoma in situ. *Int J Gynecol Cancer.* 2017; 27(4): 1747.
23. Lu J, Song E, Ghoneim A, Alrashoud M. Machine learning for assisting cervical cancer diagnosis: An ensemble approach. *Future Generation Computer Systems.* 2020; 106: 199-205. doi: 10.1016/j.future.2019.12.033
24. Wang X, Huang X, Zhang Y. Involvement of human papillomaviruses in cervical cancer. *Front Microbiol.* 2018; 9: 2896. doi: 10.3389/fmicb.2018.02896
25. Wang R, Pan W, Jin L, Huang W, Li Y, Wu D, et al. Human papillomavirus vaccine against cervical cancer: Opportunity and challenge. *Cancer Lett.* 2020; 471: 88-102. doi: 10.1016/j.canlet.2019.11.039
26. Ono A, Koshiyama M, Nakagawa M, Watanabe Y, Ikuta E, Seki K, Oowaki M, et al. The preventive effect of dietary antioxidants on cervical cancer development. *Medicina.* 2020; 56(11): 604. doi: 10.3390/medicina56110604
27. Almeida AM, Queiroz JA, Sousa F, Sousa Â. Cervical cancer and HPV infection: Ongoing therapeutic research to counteract the action of E6 and E7 oncoproteins. *Drug Discov Today.* 2019; 24(10): 2044-2057. doi: 10.1016/j.drudis.2019.07.011
28. Li W, Tian S, Wang P, Zang Y, Chen X, Yao Y, et al. The characteristics of HPV integration in cervical intraepithelial cells. *J Cancer.* 2019; 10(12): 2783. doi: 10.7150/jca.31450
29. Hu Z, Ma D. The precision prevention and therapy of HPV-related cervical cancer: New concepts and clinical implications. *Cancer Med.* 2018; 7(10): 5217-5236. doi: 10.1002/cam4.1501
30. Zhou L, Qiu Q, Zhou Q, Li J, Yu M, Li K, et al. Long-read sequencing unveils high-resolution HPV integration and its oncogenic progression in cervical cancer. *Nat Commun.* 2022; 13(1): 2563. doi: 10.1038/s41467-022-30190-1
31. Ribeiro J, Teixeira D, Marinho-Dias J, Monteiro P, Loureiro J, Baldaque I, et al. Characterization of human papillomavirus genotypes and HPV-16 physical status in cervical neoplasias of women from northern Portugal. *Int J Gynecol Obstet.* 2014; 125(2): 107-110. doi: 10.1016/j.ijgo.2013.10.011
32. Oyervides-Muñoz MA, Pérez-Maya AA, Rodríguez-Gutiérrez HF, Gómez-Macias GS, Fajardo-Ramírez OR, Treviño V, et al. Understanding the HPV integration and its progression to cervical cancer. *Infect Genet Evol.* 2018; 61: 134-144. doi: 10.1016/j.meegid.2018.03.003
33. Kamal M, Lameiras S, Deloger M, Morel A, Vacher S, Lecerf C, et al. Human papilloma virus (HPV) integration signature in cervical cancer: Identification of MACROD2 gene as HPV hot spot integration site. *Br J Cancer.* 2021; 124(4): 777-785. doi: 10.1038/s41416-020-01153-4
34. Bodelon C, Vinokurova S, Sampson JN, den Boon JA, Walker JL, Horswill MA, et al. Chromosomal copy number alterations and HPV integration in cervical precancer and invasive cancer. *Carcinogenesis.* 2016; 37(2): 188-196. doi: 10.1093/carcin/bgv171
35. Wipperfman J, Neil T, Williams T. Cervical cancer: Evaluation and management. *Am Fam Physician.* 2018; 97(7): 449-454.
36. Wang R, Pan W, Ji L, Huang W, Li Y, Wu D. Human papilloma-virus vaccine against cervical cancer: Opportunity and challenge. *Cancer Lett.* 2020; 471: 88-102. doi: 10.1016/j.canlet.2019.11.039
37. Nagelhout G, Ebisch RM, van der Hel O, Meerkerk GJ, Magnée T, de Bruijn T, et al. Is smoking an independent risk factor for developing cervical intra-epithelial neoplasia and cervical cancer? A systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2021; 21(7): 781-794. doi: 10.1080/14737140.2021.1888719
38. Litviakov NV, Ibragimova MK, Tsyganov MM, Shpileva OV, Churksaeva ON, Kolomiets LA. Changes in the genetic landscape during the malignization of high grade squamous intraepithelial lesion into cervical cancer. *Curr Probl Cancer.* 2020; 44(5): 100567. doi: 10.1016/j.cuprocancer.2020.100567
39. Zhang H, Lu J, Lu Y, Cai Q, Liu H, Xu C. Cervical microbiome is altered in cervical intraepithelial neoplasia after loop electrosurgical excision procedure in china. *Sci Rep.* 2018; 8(1): 1-8. doi: 10.1038/s41598-018-23389-0
40. De Vincenzo R, Ricci C, Conte C, Scambia G. HPV vaccine cross-protection: Highlights on additional clinical benefit. *Gynecol Oncol.* 2013; 130(3): 642-651. doi: 10.1016/j.ygyno.2013.05.033
41. Ranjeva SL, Baskerville EB, Dukic V, Villa LL, Lazcano-Ponce E, Giuliano AR, et al. Recurring infection with ecologically distinct HPV types can explain high prevalence and diversity. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2017; 114(51): 13573-13578. doi: 10.1073/pnas.1714712114

42. Wang R, Pan W, Jin L, Huang W, Li Y, Wu D, et al. Human papillomavirus vaccine against cervical cancer: Opportunity and challenge. *Cancer Lett.* 2020; 471: 88-102. doi: 10.1016/j.canlet.2019.11.039
43. Giorgi Rossi P, Carozzi F, Ronco G, Allia E, Bisanzi S, Gillio-Tos A, et al. p16/ki67 and E6/E7 mRNA accuracy and prognostic value in triaging HPV DNA-positive women. *JNCI: J Natl Cancer Inst.* 2021; 113(3): 292-300. doi: 10.1093/jnci/djaa105
44. Zhao J, Cao H, Zhang W, Fan Y, Shi S, Wang R. SOX14 hypermethylation as a tumour biomarker in cervical cancer. *BMC Cancer.* 2021; 21(1): 1-10. doi: 10.1186/s12885-021-08406-2
45. Park S, Eom K, Kim J, Bang H, Wang HY, Ahn S, et al. MiR-9, miR-21, and miR-155 as potential biomarkers for HPV positive and negative cervical cancer. *BMC Cancer.* 2017; 17(1): 1-8. doi: 10.1186/s12885-017-3642-5
46. Kim HJ, Kim CY, Jin J, Bae MK, Kim YH, Ju W, et al. Aberrant single-minded homolog 1 methylation as a potential biomarker for cervical cancer. *Diagn Cytopathol.* 2018; 46(1): 15-21. doi: 10.1002/dc.23838
47. Jiao X, Zhang S, Jiao J, Zhang T, Qu W, Muloye GM, et al. Promoter methylation of SEPT9 as a potential biomarker for early detection of cervical cancer and its overexpression predicts radioresistance. *Clin Epigenetics.* 2019; 11(1): 1-14. doi: 10.1186/s13148-019-0719-9
48. Li N, He Y, Mi P, Hu Y. ZNF582 methylation as a potential biomarker to predict cervical intraepithelial neoplasia type III/worse: A meta-analysis of related studies in Chinese population. *Medicine.* 2019; 98(6): e14297. doi: 10.1097/MD.00000000000014297
49. Fang C, Wang SY, Liou YL, Chen MH, Ouyang W, Duan KM. The promising role of PAX1 (aliases: HUP48, OFC2) gene methylation in cancer screening. *Mol Genet Genomic Med.* 2019; 7(3): e506. doi: 10.1002/mgg3.506
50. Zhang L, Yu J, Huang W, Zhang H, Xu J, Cai H. A. Sensitive and simplified classifier of cervical lesions based on a methylation-specific PCR assay: A Chinese cohort study. *Cancer Manag Res.* 2020; 12: 2567-2576. doi: 10.2147/CMAR.S246103
51. Gutiérrez-Hoya A, Soto-Cruz I. Role of the JAK/STAT pathway in cervical cancer: It's relationship with HPV E6/E7 oncoproteins. *Cells.* 2020; 9(10): 2297. doi: 10.3390/cells9102297
52. Rodrigues C, Joy LR, Sachithanandan SP, Krishna S. Notch signalling in cervical cancer. *Expl Cell Res.* 2019; 385(2): 111682. doi: 10.1016/j.yexcr.2019.111682
53. Ramachandran D, Schürmann P, Mao Q, Wang Y, Bretschneider LM, Speith LM, et al. Association of genomic variants at the human leukocyte antigen locus with cervical cancer risk, HPV status and gene expression levels. *Int J Cancer.* 2020; 147(9): 2458-2468. doi: 10.1002/ijc.33171
54. Lei J, Ploner A, Elfström KM, Wang J, Roth A, Fang F, et al. HPV vaccination and the risk of invasive cervical cancer. *N Engl J Med.* 2020; 383(14): 1340-1348. doi: 10.1056/NEJMoa1917338
55. Brisson M, Kim JJ, Canfell K, Drolet M, Gingras G, Burger EA, et al. Impact of HPV vaccination and cervical screening on cervical cancer elimination: A comparative modeling analysis in 78 low-income and lower-middle-income countries. *Lancet.* 2020; 395(10224): 575-590. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30068-4
56. Ngoma M, Autier P. Cancer prevention: cervical cancer. *Ecanermedicalscience.* 2019; 13: 952. doi: 10.3332/ecaner.2019.952
57. Simms KT, Hanley SJ, Smith MA, Keane A, Canfell K. Impact of HPV vaccine hesitancy on cervical cancer in Japan: A modelling study. *Lancet Public Health.* 2020; 5(4): e223-e234. doi: 10.1016/S2468-2667(20)30010-4
58. Canfell K. Towards the global elimination of cervical cancer. *Papillomavirus Res.* 2019; 8: 100170. doi: 10.1016/j.pvr.2019.100170
59. Palmer T, Wallace L, Pollock KG, Cuschieri K, Robertson C, Kavanagh K, et al. Prevalence of cervical disease at age 20 after immunisation with bivalent HPV vaccine at age 12-13 in Scotland: Retrospective population study. *BMJ.* 2019; 365: 1161. doi: 10.1136/bmj.l1161
60. Tanaka H, Shirasawa H, Shimizu D, Sato N, Ooyama N, Takahashi O, et al. Preventive effect of human papillomavirus vaccination on the development of uterine cervical lesions in young Japanese women. *J Obstet Gynaecol Res.* 2017; 43(10): 1597-1601. doi: 10.1111/jog.13419
61. Gertig DM, Brotherton JM, Budd AC, Drennan K, Chappell G, Saville AM. Impact of a population-based HPV vaccination program on cervical abnormalities: A data linkage study. *BMC Med.* 2013; 11(1): 1-12. doi: 10.1186/1741-7015-11-227
62. Mahmud SM, Kliewer EV, Lambert P, Bozat-Emre S, Demers AA. Effectiveness of the quadrivalent human papillomavirus vaccine against cervical dysplasia in Manitoba, Canada. *J Clin Oncol.* 2014; 32(5): 438-443. doi: 10.1200/JCO.2013.52.4645
63. Wang R, Pan W, Jin L, Huang W, Li Y, Wu D, et al. Human papillomavirus vaccine against cervical cancer: Opportunity and challenge. *Cancer Lett.* 2020; 471: 88-102. doi: 10.1016/j.canlet.2019.11.039
64. Bruni L, Saura-Lázaro A, Montoliu A, Brotons M, Alemany L, Diallo MS, et al. HPV vaccination introduction worldwide and WHO and UNICEF estimates of national HPV immunization coverage 2010-2019. *Prev Med.* 2021; 144: 106399. doi: 10.1016/j.ypmed.2020.106399
65. Tsu VD, LaMontagne DS, Atuhebwe P, Bloem PN, Ndiaye C. National implementation of HPV vaccination programs in low-resource countries: Lessons, challenges, and future prospects. *Prev Med.* 2021; 144: 106335. doi: 10.1016/j.ypmed.2020.106335
66. Oyedele O, Maples JM, Gregory S, Chamberlin SM, Gattwood JD, Wilson AQ, et al. Pharmacists' perceived barriers to human papillomavirus (HPV) vaccination: A systematic literature review. *Vaccines.* 2021; 9(11): 1360. doi: 10.3390/vaccines9111360
67. Toh ZQ, Russell FM, Garland SM, Mulholland EK, Patton G, Licciardi PV. Human papillomavirus vaccination after COVID-19. *JNCI Cancer Spectr.* 2021; 5(2): pkab011. doi: 10.1093/jncics/pkab011
68. Coleman D, Day N, Douglas G, Farmery E, Lynge E, Philip J. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Europe against cancer programme. Part A. *Eur J Cancer.* 1993; 29: 298-299.
69. Chrysostomou AC, Stylianou DC, Constantinidou A, Kostrikis LG. Cervical cancer screening programs in Europe: The transition towards HPV vaccination and population-based HPV testing. *Viruses.* 2018; 10(12): 729. doi: 10.3390/v10120729
70. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки: клинические рекомендации. 2022. [Cervical intraepithelial neoplasia, erosion and ectropion of the cervix: Clinical guidelines. 2022. (In Russ.)].
71. Sroczynski G, Esteban E, Widschwendter A, Oberaigner W, Borena W, von Laer D, et al. Reducing overtreatment associated with overdiagnosis in cervical cancer screening – A model-based

benefit-harm analysis for Austria. *Int J Cancer*. 2020; 147(4): 1131-1142. doi: 10.1002/ijc.32849

72. Jolidon V, De Prez V, Willems B, Bracke P, Cullati S, Burton-Jeangros C. Never and under cervical cancer screening in Switzerland and Belgium: Trends and inequalities. *BMC Public Health*. 2020; 20(1): 1-11. doi: 10.1186/s12889-020-09619-z

73. Altova A, Kulhánová I, Bruha L, Lustigova M. Breast and cervical cancer screening attendance among Czech women. *Cent Eur J Public Health*. 2021; 29(2): 90-95. doi: 10.21101/cejph.a6623

74. Pedersen K, Fogelberg S, Thamsborg LH, Clements M, Nygård M, Kristiansen IS, et al. An overview of cervical cancer epidemiology and prevention in Scandinavia. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2018; 97(7): 795-807. doi: 10.1111/aogs.13313

75. Ojamaa K, Innos K, Baburin A, Everaus H, Veerus P. Trends in cervical cancer incidence and survival in Estonia from 1995 to 2014. *BMC Cancer*. 2018; 18(1): 1-9. doi: 10.1186/s12885-018-5006-1

76. De Rycke Y, Tubach F, Lafourcade A, Guillo S, Dali-champ M, Dahlab A, et al. Cervical cancer screening coverage, management of squamous intraepithelial lesions and related costs in France. *PloS One*. 2020; 15(2): e0228660. doi: 10.1371/journal.pone.0228660

77. de Munter AC, Klooster TM, van Lier A, Akkermans R, de Melker HE, Ruijs WLM. Determinants of HPV-vaccination uptake and subgroups with a lower uptake in the Netherlands. *BMC Public Health*. 2021; 21(1): 1-13. doi: 10.1186/s12889-021-11897-0

78. Osowiecka K, Yahuza S, Szwiec M, Gwara A, Kasprzycka K, Godawska M, et al. Students' knowledge about cervical cancer prevention in Poland. *Medicina*. 2021; 57(10): 1045. doi: 10.3390/medicina57101045

79. Kramer J. Eradicating cervical cancer: Lessons learned from Rwanda and Australia. *Int J Gynecol Obstet*. 2021; 154(2): 270-276. doi: 10.1002/ijgo.13601

80. Fernandes C, Alves J, Rodrigues A, Azevedo J. Group for the study of HPV vaccines. Epidemiological impact of the human papillomavirus vaccination program on genital warts in Portugal: A retrospective, chart review study. *Vaccine*. 2022; 40(2): 275-281. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.11.070

81. Maver PJ, Poljak M. Primary HPV-based cervical cancer screening in Europe: Implementation status, challenges, and future plans. *Clin Microbiol Infect*. 2020; 26(5): 579-583. doi: 10.1016/j.cmi.2019.09.006

Сведения об авторах

Кравцова Екатерина Андреевна – лаборант-исследователь лаборатории онковирусологии, Научно-исследовательский институт онкологии, ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; магистр 1-го года обучения кафедры физиологии человека и животных Биологического института, ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет», e-mail: zdereva.e@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-9022-7764>

Цыганов Матвей Михайлович – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории онковирусологии, Научно-исследовательский институт онкологии, ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; доцент кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: TsyganovMM@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7419-4512>

Литвяков Николай Васильевич – доктор биологических наук, заведующий лабораторией онковирусологии, Научно-исследовательский институт онкологии, ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; старший научный сотрудник лаборатории генетических технологий Центральной научно-исследовательской лаборатории, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: nvlitv72@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0714-8927>

Ибрагимова Марина Константиновна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории онковирусологии, Научно-исследовательский институт онкологии, ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; доцент кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; доцент кафедры зоологии позвоночных Биологического института, ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет», e-mail: imk1805@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8815-2786>

Information about the authors

Ekaterina A. Kravtsova – Research Assistant at the Laboratory of Oncovirology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; 1st year Master's Degree Student at the Department of Human and Animal Physiology, Biological Institute, National Research Tomsk State University, e-mail: zdereva.e@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-9022-7764>

Matvei M. Tsyganov – Cand. Sc. (Biol.), Senior Research Officer at the Laboratory of Oncovirology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; Associate Professor at the Department of Biochemistry and Molecular Biology with a Course of Clinical Laboratory Diagnostics, Siberian State Medical University, e-mail: TsyganovMM@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7419-4512>

Nikolay V. Litviakov – Dr. Sc. (Biol.), Head of the Laboratory of Oncovirology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; Senior Researcher Officer at the Laboratory of Genetic Technologies, Central Research Laboratory, Siberian State Medical University, e-mail: nvlitv72@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0714-8927>

Marina K. Ibragimova – Cand. Sc. (Biol.), Senior Research Officer at the Laboratory of Oncovirology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; Associate Professor at the Department of Biochemistry and Molecular Biology with a Course of Clinical Laboratory Diagnostics, Siberian State Medical University; Associate Professor at the Department of Vertebrate Zoology and Ecology, Biological Institute, National Research Tomsk State University, e-mail: imk1805@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8815-2786>

БИОХИМИЯ BIOCHEMISTRY

МАРКЕРЫ Th1-ПОЛЯРИЗОВАННЫХ КЛЕТОК Th17 (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

**Куклина Е.М.,
Глебездина Н.С.**

Институт экологии и генетики
микроорганизмов Уральского отделения
Российской академии наук –
филиал ФГБУН Пермского федерального
исследовательского центра УрО РАН
(614081, г. Пермь, ул. Голева, 13, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Куклина Елена Михайловна,
e-mail: ibis_07@mail.ru

РЕЗЮМЕ

T-хелперы (*Th*, *T helpers*), продуцирующие IL-17 (*Th*17), обладают высокой пластичностью и под влиянием внешних условий способны редифференцироваться в клетки с другим фенотипом, прежде всего в *Th*1-лимфоциты, формируя популяцию, сочетающую в себе характеристики как *Th*17, так и *Th*1 и обладающую высоким провоспалительным потенциалом, а также уникальной способностью преодолевать гистогематические барьеры. Именно этим клеткам в настоящее время отводится ключевая роль в патогенезе многих воспалительных заболеваний, включая и аутоиммунные: в инфильтрациях воспалённых тканей на их долю приходится до половины присутствующих там лимфоцитов. В работе обсуждаются причины повышенной пластичности клеток *Th*17 в сравнении с основными *T*-хелперными популяциями (*Th*1 и *Th*2) и подробно рассматриваются механизмы формирования IFN γ -продуцирующих *Th*17 с учётом не только редифференцировки зрелых *Th*17, но и возможных альтернативных путей, в частности редифференцировки клеток *Th*1 или непосредственной дифференцировки наивных CD4⁺*T*-лимфоцитов в клетки с промежуточным *Th*1/*Th*17-фенотипом. Также обсуждаются основные индукторы дифференцировки IFN γ -продуцирующих клеток *Th*17 и обратимость этого процесса. Особое внимание в обзоре уделено способам идентификации *Th*1-поляризованных клеток *Th*17: эта популяция неоднородна, и её размер существенно зависит от типа маркеров, используемых для характеристики данных клеток – *Th*1/*Th*17-ассоциированных транскрипционных факторов, ключевых цитокинов, а также хемокиновых рецепторов и других мембранных молекул. Как следствие, данные в работах по этой проблеме плохо сопоставимы друг с другом. Унификация подходов к выявлению популяции *Th*1-подобных *Th*17 позволит решить эту проблему и даст возможность использовать оценку размера и активности такой популяции в качестве диагностических или прогностических маркеров.

Ключевые слова: *Th*17, *Th*1, пластичность, редифференцировка, *Th*17.1, ex-*Th*17

Статья поступила: 07.12.2022

Статья принята: 29.05.2023

Статья опубликована: 11.07.2023

Для цитирования: Куклина Е.М., Глебездина Н.С. Маркеры *Th*1-поляризованных клеток *Th*17 (обзор литературы). *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(3): 55-62. doi: 10.29413/ABS.2023-8.3.5

MARKERS OF Th1 POLARIZED Th17 CELLS (LITERATURE REVIEW)

**Kuklina E.M.,
Glebezdina N.S.**

Institute of Ecology and Genetics
of Microorganisms, Ural Branch
of the Russian Academy of Sciences –
Branch of the Perm Federal Research Center
UB RAS (Goleva str. 13, Perm 614081,
Russian Federation)

Corresponding author:
Elena M. Kuklina,
e-mail: ibis_07@mail.ru

ABSTRACT

T helpers (Th) producing IL-17 (Th17) have high plasticity and under the influence of external conditions are able to redifferentiate into cells with a different phenotype, primarily in Th1-lymphocytes, forming a population that combines the characteristics of both Th17 and Th1 and has a high pro-inflammatory potential, as well as a unique ability to overcome histohematic barriers. These cells are currently assigned a key role in the pathogenesis of many inflammatory diseases, including autoimmune ones: they account for up to half of the lymphocytes present in infiltrates of inflamed tissues. The paper discusses the reasons for the increased plasticity of Th17 cells in comparison with the main T helper populations (Th1 and Th2) and considers in detail the mechanisms of formation of IFN γ producing Th17, taking into account not only the redifferentiation of mature Th17, but also possible alternative pathways, in particular, Th1 cell redifferentiation or naive CD4⁺T lymphocytes direct differentiation into cells with an intermediate Th1/Th17 phenotype. The main inducers of differentiation of IFN γ producing Th17 cells and the reversibility of this process are also discussed. Particular attention is paid to the methods for identifying Th1 polarized Th17 cells: this population is heterogeneous, and its size significantly depends on the type of markers used to characterize these cells – Th1/Th17-associated transcription factors, key cytokines, as well as chemokine receptors and other membrane molecules. As a result, the data in the works on this problem are poorly comparable with each other. The unification of approaches to identifying a population of Th1 like Th17 cells will solve this problem and make it possible to use an assessment of the size and activity of such a population as diagnostic or prognostic markers.

Key words: Th17, Th1, plasticity, redifferentiation, Th17.1, ex-Th17

Received: 07.12.2022
Accepted: 29.05.2023
Published: 11.07.2023

For citation: Kuklina E.M., Glebezdina N.S. Markers of Th1 polarized Th17 cells (literature review). *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(3): 55-62. doi: 10.29413/ABS.2023-8.3.5

Популяция Т-хелперов (Th, T helpers), продуцирующей интерлейкин (IL) 17 (Th17), обладает значительной гетерогенностью и пластичностью. Цитокиновое окружение способно не только корректировать программу дифференцировки наивных CD4⁺Т-лимфоцитов в Th17, но и вызывать редифференцировку зрелых Th17, и в первую очередь речь идет о приобретении этими клетками Th1-подобного фенотипа, ассоциированного с высокой продукцией интерферона (IFN) γ [1–4]. Номенклатура таких Th1-поляризованных Th17 не единообразна, хотя и отражает их трансформированное состояние: в разных работах эти клетки обозначены как Th17/Th1 [5, 6], Th1/Th17 [7, 8], Th1/17 [9], Th17/1 [10], Th17-1 [11], Th17.1 [12–14], а также как Th1* [15], «неклассические Th1» [6] или просто как «IFN γ -продуцирующие Th17». Однако дело не только в номенклатуре – анализ этих работ показывает, что популяция Th1-подобных Th17 неоднородна, и в указанных выше работах речь часто идёт о фенотипически и функционально различных субпопуляциях.

Несмотря на небольшой размер субпопуляции IFN γ -продуцирующих Th17 в периферической крови, её содержание в инфильтратах воспалённых тканей достигает 60 % [13], и именно этим клеткам в настоящее время отводится ключевая роль в патогенезе многих заболеваний, включая и аутоиммунные [5, 7, 8, 10, 13, 14]. В связи с этим унификация данных о неклассических вариантах клеток Th17 имеет высокую актуальность и является предметом настоящего обзора.

ХАРАКТЕРИСТИКА Th1-ПОДОБНЫХ КЛЕТОК Th17

Тот факт, что в популяции Th17 есть фракция лимфоцитов, продуцирующих, наряду с IL-17, Th1-ассоциированный цитокин IFN γ , был отмечен ещё в одной из первых работ по изучению клеток Th17 у человека [16]. Тогда же были определены и мембранные маркеры, позволяющие дифференцировать такую неклассическую популяцию от традиционных Th17, – хемокиновые рецепторы CCR6, CCR4 и CXCR3 [16]. В частности, было показано, что Т-клетки памяти периферической крови, экспрессирующие IL-17A в ответ на стимуляцию *ex vivo*, несут на мембране рецептор CCR6 [5, 16] и в зависимости от коэкспрессии молекул CCR4 и CXCR3 разделяются на две субпопуляции с разным цитокиновым профилем: коэкспрессия на мембране CCR6/CCR4 маркирует Т-клетки памяти, селективно продуцирующие IL-17A, но не IFN γ , тогда как CCR6⁺CXCR3⁺Т-клетки продуцируют IL-17A и IFN γ или один IFN γ [16]. И хотя впоследствии представления о клетках Th17, продуцирующих IFN γ , были скорректированы, комбинация указанных выше хемокиновых рецепторов (CCR6⁺CCR4⁺CXCR3⁺) в сочетании с маркерами Т-клеток памяти и в настоящее время широко используется для идентификации данной Т-хелперной субпопуляции, особенно в клинических работах, не предусматривающих длительного культивирования и оценки экспрессии внутриклеточных факторов [7, 12, 13, 15].

Механизмы формирования Т-лимфоцитов, коэкспрессирующих маркеры Th17 и Th1

Традиционно дифференцировка клеток Th17 инициируется в присутствии IL-6, трансформирующего фактора роста β (TGF β , transforming growth factor β), IL-1 β и IL-23, последовательно активирующих транскрипционные факторы STAT3 и RORC (у мышей – ROR γ t) [17]. При этом первичными индукторами дифференцировки являются IL-6/TGF β или IL-6/IL-1 β , а IL-23 включается в процесс позже, когда на мембране активированных Т-лимфоцитов появляется рецептор IL-23R: сигнализация через этот рецептор стимулирует экспансию клеток и необходима для поддержания их функционирования, в частности для синтеза IL-17 [18]. Классические Th17 экспрессируют ключевой транскрипционный фактор RORC, несут на мембране специфические маркеры, такие как лектин-подобный рецептор киллерных клеток CD161 и хемокиновый рецептор CCR6, и способны продуцировать характерные для них цитокины IL-17A, IL-17F и IL-22 [17, 19].

Однако популяция Th17 нестабильна – дифференцированные лимфоциты Th17 способны трансформироваться в клетки другого фенотипа в условиях локального цитокинового окружения при рестимуляции, и легче всего реализуется сдвиг Th17 в направлении Th1. Эффективным индуктором такого сдвига ожидаемо является IL-12, главный цитокин в дифференцировке Th1. Повышенный уровень IL-12 индуцирует развитие субпопуляции Th1-подобных клеток Th17, в которых инициируется экспрессия Th1-ассоциированных транскрипционных факторов T-bet/STAT4 и хемокинового рецептора CXCR3, а также синтез ключевого Th1-цитокина IFN γ [3, 10]. Как следствие, новообразованная субпопуляция имеет фенотипические черты, общие для линий Th17 и Th1 (CD4⁺CD161⁺CCR6⁺CXCR3⁺IL-17⁺IFN γ ⁺Т-клетки) [6, 10]. Она по-разному идентифицируется и обозначается в современной литературе – в данной работе мы будем использовать наиболее распространённое название Th17.1 [12–14]. Часть клеток Th17.1 (IL-17⁺IFN γ ⁺Th17-клетки) может полностью утрачивать продукцию IL-17 и дифференцироваться в так называемые «бывшие» Th17 (ex-Th17), которые продуцируют только IFN γ , но сохраняют при этом экспрессию Th17-ассоциированного транскрипционного фактора RORC, мембранных молекул CD161 и CCR6 (CD4⁺CD161⁺CCR6⁺CXCR3⁺IL-17[–]IFN γ ⁺Т-клетки) [5, 10, 20, 21], а также способность эффективно отвечать на IL-23 [10]. Помимо этого, некоторыми авторами фиксируются дополнительные переходные формы, например, с разными вариантами экспрессии мембранных молекул CD161 и CCR6: CD4⁺CD161⁺CCR6[–]CXCR3⁺IL-17[–]IFN γ ⁺Т-лимфоциты или CD4⁺CD161[–]CCR6⁺CXCR3⁺IL-17[–]IFN γ ⁺Т-клетки [22]. В норме содержание Th1-подобных Th17 в периферической крови здоровых доноров крайне мало, однако именно на эти клетки приходится основная часть CD4⁺IL-17⁺Т-лимфоцитов в сайте воспаления, в том числе аутоиммунного [10], поэтому ещё одно их неформальное название – «патогенные Th17», в противоположность классическим Th17, которые не явля-

ются патогенными в различных моделях аутоиммунитета и продуцируют существенные количества противовоспалительного цитокина IL-10 [23].

Следует отметить, что IL-12 – не единственный индуктор редифференцировки Th17 в Th1: показано, что классический для Th17-линии цитокин IL-23 при рестимуляции также способен индуцировать появление клеток с Th1-подобным фенотипом [23–25], в связи с чем ему в настоящее время приписывают участие не только в экспансии Th17, но и в их патогенности [3, 23]. Более того, высокий уровень экспрессии IL-23R Т-клетками памяти ограничен неклассическими Th17, коэкспрессирующими IFN γ и CXCR3 [12].

Важным фактором, регулирующим переход Th17–Th1, является TGF β – цитокин, который в сочетании с IL-6 считается классическим стимулятором первичной дифференцировки наивных CD4⁺Т-лимфоцитов в Th17. И хотя в настоящее время показано, что для первичной стимуляции TGF β необязателен, он играет важную роль в дальнейшей судьбе Th17 – за счёт ингибирования экспрессии Th1-ассоциированного транскрипционного фактора T-bet [10, 23]. Это стабилизирует фенотип классических Th17 и препятствует формированию патогенных Th1-подобных вариантов данной популяции [10].

Ещё один важный момент связан с происхождением Т-лимфоцитов, коэкспрессирующих маркеры Th17 и Th1, – все приведённые выше рассуждения исходят из того, что эти клетки формируются из зрелых дифференцированных Th17, и это действительно продемонстрировано во многих работах [3, 10, 26], хотя теоретически возможны ещё как минимум два механизма их возникновения: во-первых, они могут развиваться непосредственно из наивных CD4⁺Т-лимфоцитов в ходе первичной дифференцировки; во-вторых – трансформироваться из классических Th1. По первому варианту данных пока нет, но вероятность его мала, так как для одного из основных индукторов развития Th1-подобных Th17 – IL-23 – на наивных Т-лимфоцитах нет рецептора [24], а второй индуктор – IL-12 – в этом случае будет инициировать развитие классических Th1. Что касается происхождения IFN γ -продуцирующих Th17 из Th1, то этот вариант оценивался во многих исследованиях и на сегодняшний день не подтверждён. Напротив, показано, что фракционированные Th1 не способны трансформироваться в Th17 или Th17.1 в ответ на Th17-поляризующие цитокины IL-1 β , IL-23, IL-6 и IL-21 *in vitro* [10], и клональная структура Т-клеточных рецепторов (TCR, T cell receptor) у популяции Th17.1 ближе к таковой у Th17, чем у Th1 [10]. Поэтому поляризованные клетки Th17 рассматриваются как основной источник IFN γ -продуцирующих Th17. Вопрос об обратимости редифференцировки Th17 в Th1 является спорным: одни авторы сообщают о невозможности возвращения «неклассических Th1» (ex-Th17) в Th17, обусловленной эпигенетическими механизмами [27], тогда как другими показана трансдифференцировка *ex vivo* «неклассических Th1» в Th17 и Th1/Th17 при Th17-поляризующих условиях [22].

Причины пластичности клеток Th17 в направлении Th1

Говоря о пластичности популяции Th17, важно отметить, что независимо от направления редифференцировки она в целом менее стабильна, чем основные Т-хелперные популяции, Th1 и Th2: в отличие от последних, у клеток Th17 в процессе дифференцировки не формируется петля положительной обратной связи, так называемой аутоактивации, при которой продуцируемый цитокин (IFN γ для Th1 или IL-4 для Th2), действуя как ауто- или паракринный фактор, связывается с рецепторами на мембране клетки и усиливает собственную продукцию, что стабилизирует соответствующий фенотип. Кроме того, у клеток Th17 не работает и вторая важная составляющая процесса стабилизации фенотипа – подавление дифференцировки альтернативных Т-хелперных линий, тогда как у Th1 и Th2 этот механизм чётко отлажен, в том числе и в отношении Th17. Так, Th1-ассоциированный регулятор T-bet связывается с транскрипционным фактором RUNX1 и блокирует его взаимодействие с ROR γ t, подавляя в итоге дифференцировку Th17 [28]. Ингибирующим действием в отношении ROR γ t обладают также главный индуктор Th2-ответа GATA3 [29], цитокины IL-2 (через STAT5) [30], IFN γ (через STAT1) и IL-12 (через STAT4). К тому же, в отличие от ключевых регуляторов Th1/Th2-линий, T-bet и GATA3, ROR γ t регулирует транскрипцию существенно меньшего количества локусов в клетках Th17 [31], что при отсутствии надёжных механизмов стабилизации его экспрессии не позволяет считать данный фактор полноценным «мастер-регулятором», способным обеспечить эффективную программу дифференцировки Th17, что и определяет высокую нестабильность популяции.

Что касается преимущественной пластичности Th17 в направлении Th1, здесь выделяют несколько причин. Одна из них заключается в том, что ключевой цитокин в дифференцировке клеток Th17, IL-23, имеет общую субъединицу с IL-12, основным индуктором Th1, и рецептор IL-23R также делит одну из двух субъединиц с IL-12R [32]. Как следствие, сигналы, инициируемые в Th17 при связывании IL-23 с соответствующим рецептором, активируют не только STAT3 (ключевой транскрипционный фактор в дифференцировке Th17), но и STAT4 (дифференцировочный фактор для Th1), хотя и в существенно меньшей степени [33]. То есть стабилизирующий для Th17-линии IL-23-зависимый сигнал, реализуемый через STAT3, одновременно за счёт активации STAT4 промотирует коэкспрессию IFN γ и сдвиг в направлении Th1-фенотипа [34]. На молекулярном уровне пластичность Th17–Th1 связывают с пермиссивными эпигенетическими модификациями в Th1-ассоциированных локусах клеток Th17 [35], в частности в локусе *IFNG*: в то время как в клетках Th2 локус *IFNG* не имеет заметных следов ремоделирования, в клетках Th17 структура хроматина в этом локусе имеет высокое сходство с таковой в клетках Th1 [20]. В работе А. Mazzoni и соавт. трансформация генерированных *in vitro* Th17 в «неклассические» Th1 (ex-Th17) сопровождалась деметилированием ДНК в локусах *TBX21* (кодирует T-bet) и *IFNG* с одно-

временным метилированием ДНК в *IL-17A/RORC2* [36], хотя в более ранней работе с использованием клонов Th17-клеток памяти в аналогичных условиях эпигенетических модификаций в *IFNG*-локусе не было выявлено [37]. Вопрос о том, связано ли эпигенетическое примирование Th1-ассоциированных локусов клеток Th17 с описанной выше перекрёстной активацией транскрипционного фактора STAT4 в ответ на IL-23/IL23R-зависимый сигнал, пока остаётся открытым.

МАРКЕРЫ Th1-ПОДОБНЫХ КЛЕТОК Th17

На сегодняшний день в популяции Th1-поляризованных клеток Th17 выделяют два основных варианта. Первый – лимфоциты Th17, продуцирующие наряду с классическим IL-17 главный Th1-цитокин IFN γ , а также коэкспрессирующие транскрипционный фактор T-bet, хемокиновый рецептор CXCR3 и ряд других Th1-ассоциированных молекул [3, 10]. Такая субпопуляция сочетает фенотипические и функциональные характеристики обеих линий, Th17 и Th1 и в наиболее общей форме представлена в литературе как CD4⁺CD161⁺CCR6⁺CXCR3⁺IL-17⁺IFN γ ⁺Т-клетки [6, 10]. В ряде случаев, когда эти клетки идентифицируют только с помощью мембранных молекул, без оценки синтеза цитокинов, в линейку маркеров добавляются ещё два хемокиновых рецептора – CCR4 и CCR10, – чтобы разделить популяции классических Th17 и Th22, которые при идентификации с помощью указанных мембранных маркеров имеют одинаковый фенотип (CCR6⁺CXCR3^{low}), но могут быть дифференцированы по комбинации CCR4/CCR10: CCR4 представлен в обеих популяциях, тогда как CCR10 высоко экспрессирован на клетках Th22, но отсутствует у Th17 [12]. В результате интересующая нас субпопуляция клеток Th17, копродуцирующих IL-17/IFN γ , будет иметь фенотип CD4⁺CD161⁺CCR6⁺CCR4^{low}CCR10⁺CXCR3⁺, в отличие от классических Th17 с фенотипом CD4⁺CD161⁺CCR6⁺CCR4⁺CCR10⁺CXCR3⁺ [12]. Кроме того, в исследованиях *ex vivo* клетки Th17.1 и ex-Th17, как правило, выделяются из предварительно фракционированных Т-клеток памяти – центральных (CCR7⁺CD45RA⁺) или эффекторных (CCR7⁺CD45RA⁺/CD45RO⁺). Разумеется, это ещё не предел детализации: есть исследования, в которых наряду с мембранными оценивается широкий спектр внутриклеточных молекул – как на уровне мРНК, так и на уровне белка, однако в большинстве работ, особенно клинических, данную субпопуляцию идентифицируют по ключевым цитокинам (IL-17/IFN γ), хемокиновым рецепторам (CCR6/CXCR3) или их комбинации. Эти клетки не имеют единого названия, в литературе у них множество обозначений (будут рассмотрены ниже), мы в данной работе используем наиболее распространённое – Th17.1 [12–14].

Второй вариант Th1-поляризованных клеток Th17 – это фактически результат дальнейшей редифференцировки Th17.1 в направлении Th1, при которой клет-

ки утрачивают синтез IL-17, продуцируя только IFN γ , но сохраняют при этом остальные «атрибуты» исходной популяции – экспрессию Th17-ассоциированного транскрипционного фактора RORC и мембранных молекул CD161/CCR6 (CD4⁺CD161⁺CCR6⁺CXCR3⁺IL-17⁺IFN γ ⁺Т-клетки) [2, 5, 10, 20]. Это так называемые «бывшие» Th17 (ex-Th17), они же «неклассические Th1» [6] или Th1* [15]. Следует отметить, что субпопуляцию ex-Th17 нельзя идентифицировать только по цитокиновой продукции или только по экспрессии мембранных маркеров: в первом случае она перекрывается с классическими Th1, а во втором – с клетками Th17.1. Именно поэтому их часто ошибочно «недооценивают» или «переоценивают».

Однако проблемы с идентификацией относятся не только к клеткам ex-Th17, но и в целом к популяции Th1-поляризованных Th17. Как отмечалось выше, номенклатура таких клеток не единообразна; в разных работах эти клетки обозначены как Th17/Th1, Th1/Th17, Th1/17, Th17/1, Th17-1, Th17.1 и так далее. И хотя из названия ясно, что это продукты трансформации Th17 в Th1, внимательный анализ таких работ показывает, что речь в них часто идёт о разных субпопуляциях.

Рассмотрим несколько примеров. Работа R. Ramesh и соавт. [12] – одна из немногих, в которой максимально точно на сегодняшний день идентифицирована субпопуляция лимфоцитов Th17, копродуцирующих IL-17/IFN γ : в ней из клеток периферической крови человека последовательно выделялись Т-клетки памяти – центральные (CD4⁺CCR7⁺CD45RO⁺) и эффекторные (CD4⁺CCR7⁺CD45RO⁺), которые далее фракционировались на основе экспрессии хемокиновых рецепторов CCR6/CCR4/CXCR3 и внутриклеточных цитокинов IL-17/IFN γ (CD4⁺CCR6⁺CCR4^{lo}CXCR3^{hi}IL-17⁺IFN γ ⁺Т-лимфоциты). Субпопуляция была впервые обозначена в работе как Th17.1 – это наиболее распространённый на сегодняшний день вариант её названия.

Однако в других работах, использующих такое же обозначение, Th17.1 [13, 14], речь идёт не о той же популяции – вернее, не о ней одной. Так, в исследовании J. Ramstein и соавт. [13] клетки Th17.1 идентифицировали в периферической крови и бронхоальвеолярном лаваже больных саркоидозом по коэкспрессии CCR6/CXCR3 (CD4⁺CCR6⁺CCR4⁺CXCR3⁺Т-лимфоциты). Аналогичным образом, по коэкспрессии CCR6/CXCR3, определялась субпопуляция Th17.1 в клетках памяти крови здоровых доноров и больных ревматоидным артритом (CD4⁺CD45RO⁺CCR6⁺CCR4⁺CXCR3⁺Т-лимфоциты) в работе W. Dankers и соавт. [14]. Очевидно, что при использовании в качестве маркеров только хемокиновых рецепторов CCR6/CXCR3 идентифицируется общая популяция Th1-подобных Th17, включающая Th17.1 и ex-Th17. Субпопуляция, обозначаемая в литературе как Th1/Th17 [7, 8], также идентифицировалась по коэкспрессии хемокиновых рецепторов CCR6/CXCR3 – в циркулирующих CD70⁺Т-лимфоцитах больных рассеянным склерозом (CD4⁺CD70⁺CCR6⁺CXCR3⁺Т-лимфоциты) [8] и в центральных клетках памяти из периферической крови таких пациентов CCR6/CXCR3 (CD4⁺CCR7⁺CD45RA⁺CCR6⁺CXCR3⁺Т-

лимфоциты) [7]. Цитокины здесь не определялись, так что речь идёт об общей популяции Th1-подобных Th17, включающей и Th17.1, и ex-Th17. Это относится и к субпопуляции циркулирующих клеток Th1* в работе Н. Nishihara и соавт. (CD4⁺CD45RO⁺CXCR3⁺CCR4⁺CCR6⁺T-лимфоциты) [15] или к клеткам Th1/17 из крови здоровых доноров в исследовании Т. Duhen и соавт. (CD4⁺CD45RO⁺CD25⁺CD127⁺CCR6⁺CXCR3⁺T-лимфоциты) [9]. Интересно отметить, что в ряде описанных выше работ последующая оценка цитокинов в Т-лимфоцитах, коэкспрессирующих CCR6/CXCR3, показала, что лишь небольшая доля этих клеток копродуцирует IL-17/IFN γ , тогда как основная часть (в бронхоальвеолярном лаваже – до 60 %) – один IFN γ [9, 13].

С другой стороны, в литературе есть немало работ, в которых Th1-подобные клетки Th17 определяются по коэкспрессии цитокинов IL-17/IFN γ , – это субпопуляция Th17-1, идентифицированная в крови здоровых доноров (CD4⁺IL-17⁺IFN γ ⁺T-лимфоциты) [11], клетки Th17/Th1 из крови и слизистой кишечника пациентов с болезнью Крона (CD4⁺IL-17⁺IFN γ ⁺T-лимфоциты) [5], а также Th17/1, определявшиеся в крови и синовиальной жидкости пациентов с ювенильным идиопатическим артритом (CD4⁺IL-17⁺IFN γ ⁺T-лимфоциты) [10]. Во всех этих работах речь, очевидно, идёт о субпопуляции, которая в нашем обзоре названа Th17.1. В исследовании L. Maggi и соавт. [6] для идентификации в крови клеток, обозначенных как Th17/Th1, в качестве маркеров наряду с цитокинами IL-17/IFN γ была использована Th17-специфичная мембранная молекула CD161: её использование позволило выявить не только субпопуляцию IL-17/IFN γ -копродуцирующих Th17, то есть Th17.1 (CD4⁺CD161⁺IL-17⁺IFN γ ⁺T-лимфоциты), но и вторую основную субпопуляцию Th1-подобных Th17 – ex-Th17, или «неклассических» Th1 (CD4⁺CD161⁺IL-17⁺IFN γ ⁺T-клетки), дифференцировавших её с помощью CD161 от классических Th1 (CD4⁺CD161⁺IL-17⁺IFN γ ⁺T-клетки) [6].

Подведём итоги: использование мембранных маркеров CCR6/CXCR3 позволяет идентифицировать обе основные субпопуляции Th1-подобных Th17, Th17.1 и ex-Th17, но не позволяет дифференцировать их друг от друга. Оценка коэкспрессии цитокинов IL-17/IFN γ позволяет выявить только Th17.1, но не ex-Th17. Только комбинированный подход с использованием в качестве маркеров наряду с цитокинами мембранных молекул даёт возможность разделить эти субпопуляции.

Отдельного внимания заслуживают транскрипционные факторы как потенциальные маркеры в подобных исследованиях: хотя оценка экспрессии T-bet и RORC является стандартом в определении классических популяций Th1 и Th17, их использование для идентификации субпопуляций Th17.1 и ex-Th17, по-видимому, малоэффективно: немногочисленные работы показывают, что если экспрессия RORC в субпопуляциях Th17.1 и ex-Th17 одинакова и сопоставима с таковой в классических Th17, T-bet имеет низкую экспрессию в Th17.1, хотя его уровень в ex-Th17 сопоставим с классическими Th1 [13].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на то, что Th1-поляризованные Th17 выявляют и у здоровых доноров, интерес к этой популяции обусловлен в первую очередь присутствием (и существенным превалированием) этих клеток в очагах воспаления при рассеянном склерозе [7, 8, 24], саркоидозе [13], ревматоидном артрите [10, 14], воспалительном заболевании кишечника [5, 38], причём доказан их вклад в развитие данных заболеваний. Более того, процесс редифференцировки Th17 в Th1 рассматривается в настоящее время как перспективная мишень для терапии. В связи с этим вопрос об унификации методов выделения этих клеток очень актуален, особенно учитывая, что популяция Th1-подобных клеток Th17 неоднородна и включает как минимум два варианта – Th17.1 и ex-Th17, – отражающие, по-видимому, разные стадии трансформации Th17. Роль каждой из субпопуляций в патогенезе и их уникальные свойства пока изучены недостаточно: есть лишь несколько работ, в которых клетки Th17.1 и ex-Th17 выделялись и оценивались индивидуально. Большинство же исследователей используют один из двух методов идентификации Th1-подобных клеток Th17 – по коэкспрессии клетками хемокиновых рецепторов CCR6/CXCR3 или цитокинов IL-17/IFN γ , – и получают результаты, не всегда сопоставимые друг с другом. Причина таких противоречий состоит, по-видимому, в том, что субпопуляция ex-Th17, упускаемая из виду при определении IL-17/IFN γ -копродуцирующих клеток, сильно варьирует в зависимости от локализации и окружения: если в периферической крови её размер невелик (~5 %), как и в краткосрочной культуре при трансформации Th17 в Th1 *in vitro*, то в сайтах воспаления доля ex-Th17 достигает 60 % [9, 13]. В связи с этим использование хемокиновых рецепторов CCR6/CXCR3 в качестве маркеров позволяет получить более точные представления о размере популяции Th1-подобных Th17, чем при оценке синтеза цитокинов, однако предпочтительной стратегией идентификации этих клеток является, по-видимому, одновременная оценка экспрессии клетками цитокинов IL-17/IFN γ и Th17-ассоциированных мембранных маркеров (CCR6 и/или CD161): она позволяет не только идентифицировать обе субпопуляции, Th17.1 и ex-Th17, но и разделить их, а также дифференцировать ex-Th17 от классической популяции Th1.

Финансирование

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда и Пермского края в рамках научного проекта № 22-25-20121.

Конфликт интересов

Конфликт интересов в финансовой или какой-либо иной сфере отсутствует.

Соблюдение этических стандартов

Настоящая статья не содержит описания выполненных авторами исследований с участием людей или с использованием животных в качестве объектов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ahern PP, Schiering C, Buonocore S, McGeachy MJ, Cua DJ, Maloy KJ, et al. Interleukin-23 drives intestinal inflammation through direct activity on T cells. *Immunity*. 2010; 33(2): 279-288. doi: 10.1016/j.immuni.2010.08.010
- Hirota K, Duarte JH, Veldhoen M, Hornsby E, Li Y, Cua DJ, et al. Fate mapping of IL-17-producing T cells in inflammatory responses. *Nat Immunol*. 2011; 12: 255-263. doi: 10.1038/ni.1993
- Lee YK, Turner H, Maynard CL, Oliver JR, Chen D, Elson CO, et al. Late developmental plasticity in the T helper 17 lineage. *Immunity*. 2009; 30(1): 92-107. doi: 10.1016/j.immuni.2008.11.005
- Lexberg MH, Taubner A, Albrecht I, Lepenies I, Richter A, Kamradt T, et al. IFN- γ and IL-12 synergize to convert *in vivo* generated Th17 into Th1/Th17 cells. *Eur J Immunol*. 2010; 40(11): 3017-3027. doi: 10.1002/eji.201040539
- Annunziato F, Cosmi L, Santarlasci V, Maggi L, Liotta F, Mazzinghi B, et al. Phenotypic and functional features of human Th17 cells. *J Exp Med*. 2007; 204(8): 1849-1861. doi: 10.1084/jem.20070663
- Maggi L, Santarlasci V, Capone M, Rossi MC, Querci V, Mazzoni A, et al. Distinctive features of classic and nonclassic (Th17 derived) human Th1 cells. *Eur J Immunol*. 2012; 42(12): 3180-3188. doi: 10.1002/eji.201242648
- Quirant-Sanchez B, Presas-Rodriguez S, Mansilla MJ, Teniente-Serra A, Hervas-Garcia JV, Brieva L, et al. Th1Th17_{CM} lymphocyte subpopulation as a predictive biomarker of disease activity in multiple sclerosis patients under dimethyl fumarate or fingolimod treatment. *Mediators Inflamm*. 2019; 2019: 8147803. doi: 10.1155/2019/8147803
- Dhaeze T, Tremblay L, Lachance C, Peelen E, Zandee S, Grasmuck C, et al. CD70 defines a subset of proinflammatory and CNS-pathogenic TH1/TH17 lymphocytes and is overexpressed in multiple sclerosis. *Cell Mol Immunol*. 2019; 16(7): 652-665. doi: 10.1038/s41423-018-0198-5
- Duhen T, Campbell DJ. IL-1 β promotes the differentiation of polyfunctional human CCR6⁺CXCR3⁺ Th1/17 cells that are specific for pathogenic and commensal microbes. *J Immunol*. 2014; 193(1): 120-129. doi: 10.4049/jimmunol.1302734
- Nistala K, Adams S, Cambrook H, Ursu S, Olivito B, de Jager W, et al. Th17 plasticity in human autoimmune arthritis is driven by the inflammatory environment. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010; 107(33): 14751-14756. doi: 10.1073/pnas.1003852107
- Dhodapkar KM, Barbutto S, Matthews P, Kukreja A, Mazumder A, Vesole D, et al. Dendritic cells mediate the induction of polyfunctional human IL17-producing cells (Th17-1 cells) enriched in the bone marrow of patients with myeloma. *Blood*. 2008; 112(7): 2878-2885. doi: 10.1182/blood-2008-03-143222
- Ramesh R, Kozhaya L, McKevitt K, Djuretic IM, Carlson TJ, Quintero MA, et al. Pro-inflammatory human Th17 cells selectively express P-glycoprotein and are refractory to glucocorticoids. *J Exp Med*. 2014; 211(1): 89-104. doi: 10.1084/jem.20130301
- Ramstein J, Broos CE, Simpson LJ, Ansel KM, Sun SA, Ho ME, et al. IFN- γ -producing T-helper 17.1 cells are increased in sarcoidosis and are more prevalent than T-helper type 1 cells. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016; 193(11): 1281-1291. doi: 10.1164/rccm.201507-1499OC
- Dankers W, den Braanker H, Paulissen SMJ, van Hamburg JP, Davelaar N, Colin EM, et al. The heterogeneous human memory CCR6⁺ T helper-17 populations differ in T-bet and cytokine expression but all activate synovial fibroblasts in an IFN γ -independent manner. *Arthritis Res Ther*. 2021; 23(1): 157. doi: 10.1186/s13075-021-02532-9
- Nishihara H, Soldati S, Mossu A, Rosito M, Rudolph H, Muller WA, et al. Human CD4⁺ T cell subsets differ in their abilities to cross endothelial and epithelial brain barriers *in vitro*. *Fluids Barriers CNS*. 2020; 17(1): 3. doi: 10.1186/s12987-019-0165-2
- Acosta-Rodriguez EV, Rivino L, Geginat J, Jarrossay D, Gattorno M, Lanzavecchia A, et al. Surface phenotype and antigenic specificity of human interleukin 17-producing T helper memory cells. *Nat Immunol*. 2007; 8(6): 639-646. doi: 10.1038/ni1467
- Belpaire A, van Geel N, Speeckaert R. From IL-17 to IFN- γ in inflammatory skin disorders: Is transdifferentiation a potential treatment target? *Front Immunol*. 2022; 13: 932265. doi: 10.3389/fimmu.2022.932265
- McGeachy MJ, Chen Y, Tato CM, Laurence A, Joyce-Shaikh B, Blumenschein WM, et al. The interleukin 23 receptor is essential for the terminal differentiation of interleukin 17-producing effector T helper cells *in vivo*. *Nat Immunol*. 2009; 10(3): 314-324. doi: 10.1038/ni.1698
- Littman DR, Rudensky AY. Th17 and regulatory T cells in mediating and restraining inflammation. *Cell*. 2010; 140(6): 845-858. doi: 10.1016/j.cell.2010.02.021
- Mukasa R, Balasubramani A, Lee YK, Whitley SK, Weaver BT, Shibata Y, et al. Epigenetic instability of cytokine and transcription factor gene loci underlies plasticity of the T helper 17 cell lineage. *Immunity*. 2010; 32(5): 616-627. doi: 10.1016/j.immuni.2010.04.016
- Hirota K, Yoshitomi H, Hashimoto M, Maeda S, Teradaira S, Sugimoto N, et al. Preferential recruitment of CCR6-expressing Th17 cells to inflamed joints via CCL20 in rheumatoid arthritis and its animal model. *J Exp Med*. 2007; 204(12): 2803-2812. doi: 10.1084/jem.20071397
- Leipe J, Pirronello F, Schoolze-Koops H, Skapenko A. Increased plasticity of non-classic Th1 cells toward the Th17 phenotype. *Mod Rheumatol*. 2020; 30(5): 930-936. doi: 10.1080/14397595.2019.1667473
- Ghoreschi K, Laurence A, Yang XP, Tato CM, McGeachy MJ, Joanne Konkel J, et al. Generation of pathogenic Th17 cells in the absence of TGF- β signaling. *Nature*. 2010; 467(7318): 967-971. doi: 10.1038/nature09447
- Kebir H, Ifergan I, Alvarez JI, Bernard M, Poirier J, Arbour N, et al. Preferential recruitment of interferon-gamma-expressing TH17 cells in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2009; 66(3): 390-402. doi: 10.1002/ana.21748
- Duhen R, Glatigny S, Arbelaes CA, Blair TC, Oukka M, Bettelli E. Cutting edge: The pathogenicity of IFN- γ -producing Th17 cells is independent of T-bet. *J Immunol*. 2013; 190(9): 4478-4482. doi: 10.4049/jimmunol.1203172
- Okada S, Markle JG, Deenick EK, Mele F, Averbuch D, Lagos M, et al. Immunodeficiencies. Impairment of immunity to Candida and Mycobacterium in humans with bi-allelic RORC mutations. *Science*. 2015; 349(6248): 606-613. doi: 10.1126/science.aaa4282
- Mazzoni A, Maggi L, Siracusa F, Ramazzotti M, Rossi MC, Santarlasci V, et al. Eomes controls the development of Th17-derived (non-classic) Th1 cells during chronic inflammation. *Eur J Immunol*. 2019; 49(1): 79-95. doi: 10.1002/eji.201847677

28. Li P, Spolski R, Liao W, Leonard WJ. Complex interactions of transcription factors in mediating cytokine biology in T cells. *Immunol Rev.* 2014; 261(1): 141-156. doi: 10.1111/immr.12199
29. Wohlfert EA, Grainger JR, Bouladoux N, Konkel JE, Oldenhove G, Ribeiro CH, et al. GATA3 controls Foxp3(+) regulatory T cell fate during inflammation in mice. *J Clin Invest.* 2011; 121(11): 4503-4515. doi: 10.1172/JCI57456
30. Laurence A, Tato CM, Davidson TS, Kanno Y, Chen Z, Yao Z, et al. Interleukin-2 signaling via STAT5 constrains T helper 17 cell generation. *Immunity.* 2007; 26(3): 371-381. doi: 10.1016/j.immuni.2007.02.009
31. Ciofani M, Madar A, Galan C, Sellars M, Mace K, Pauli F, et al. A validated regulatory network for Th17 cell specification. *Cell.* 2012; 151(2): 289-303. doi: 10.1016/j.cell.2012.09.016
32. Oppmann B, Lesley R, Blom B, Timans JC, Xu Y, Hunte B, et al. Novel p19 protein engages IL-12p40 to form a cytokine, IL-23, with biological activities similar as well as distinct from IL-12. *Immunity.* 2000; 13(5): 715-725. doi: 10.1016/s1074-7613(00)00070-4
33. Tait Wojno ED, Hunter CA, Stumhofer JS. The immunobiology of the interleukin-12 family: Room for discovery. *Immunity.* 2019; 50(4): 851-870. doi: 10.1016/j.immuni.2019.03.011
34. Wu C, Yosef N, Thalhamer T, Zhu C, Xiao S, Kishi Y, et al. Induction of pathogenic TH17 cells by inducible salt-sensing kinase SGK1. *Nature.* 2013; 496(7446): 513-517. doi: 10.1038/nature11984
35. Yang BH, Floess S, Hagemann S, Deyneko IV, Groebe L, Pezoldt J, et al. Development of a unique epigenetic signature during in vivo Th17 differentiation. *Nucleic Acids Res.* 2015; 43(3): 1537-1548. doi: 10.1093/nar/gkv014
36. Mazzoni A, Santarlasci V, Maggi L, Capone M, Rossi MC, Querci V, et al. Demethylation of the RORC2 and IL17A in human CD4⁺ T lymphocytes defines Th17 origin of nonclassical Th1 cells. *J Immunol.* 2015; 194(7): 3116-3126. doi: 10.4049/jimmunol.1401303
37. Cohen CJ, Crome SQ, MacDonald KG, Dai EL, Mager DL, Levings MK. Human Th1 and Th17 cells exhibit epigenetic stability at signature cytokine and transcription factor loci. *J Immunol.* 2011; 187(11): 5615-5626. doi: 10.4049/jimmunol.1101058
38. Kleinschek MA, Boniface K, Sadekova S, Grein J, Murphy EE, Turner SP, et al. Circulating and gut-resident human Th17 cells express CD161 and promote intestinal inflammation. *J Exp Med.* 2009; 206(3): 525-534. doi: 10.1084/jem.20081712

Сведения об авторах

Куклина Елена Михайловна — доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории иммунорегуляции, Институт экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения Российской академии наук — филиал ФГБУН Пермского федерального исследовательского центра УрО РАН, e-mail: ibis_07@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2173-2724>

Глебездина Наталья Сергеевна — кандидат биологических наук, младший научный сотрудник лаборатории иммунорегуляции, Институт экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения Российской академии наук — филиал ФГБУН Пермского федерального исследовательского центра УрО РАН, e-mail: glebezdina_n@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9891-0509>

Information about the authors

Elena M. Kuklina — Dr. Sc. (Biol.), Leading Research Officer at the Laboratory of Immunoregulation, Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences — Branch of the Perm Federal Research Center UB RAS, e-mail: ibis_07@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2173-2724>

Natalya S. Glebezdina — Cand. Sc. (Biol.), Junior Research Officer at the Laboratory of Immunoregulation, Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences — Branch of the Perm Federal Research Center UB RAS, e-mail: glebezdina_n@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9891-0509>

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ INTERNAL DISEASES

ВЛИЯНИЕ САНАТОРНО-КУРОРТНОГО ЛЕЧЕНИЯ НА УРОВЕНЬ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЁСШИХ НОВУЮ КОРОНАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ

Белоглазов В.А.¹,
Дудченко Л.Ш.²,
Яцков И.А.¹,
Соловьева Е.А.²,
Шадчнева Н.А.¹,
Беляева С.Н.²,
Ульянова Д.И.¹

¹ Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» (295000, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина, 5-7, Россия)

² ГБУЗ РК «Академический научно-исследовательский институт физических методов лечения, медицинской климатологии и реабилитации имени И.М. Сеченова» (298603, Республика Крым, г. Ялта, ул. Мухина, 10/3, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Яцков Игорь Анатольевич,
e-mail: egermd@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Низкоинтенсивное воспаление (НИВ) на данный момент является одним из главных факторов риска развития неблагоприятных событий со стороны сердечно-сосудистой системы, включая смерть от сердечно-сосудистых заболеваний или их осложнений, обуславливающих смертность в постковидном периоде.

Цель исследования. Оценить влияние санаторно-курортного лечения в условиях Южного берега Крыма на клинические и функциональные показатели, а также на уровень системного воспаления у пациентов, перенёсших новую коронавирусную инфекцию.

Материалы и методы. Обследовано 67 пациентов (возраст – $54,9 \pm 9,05$ года) в постковидном периоде, проходивших санаторно-курортное лечение в ГБУЗ РК «Академический научно-исследовательский институт физических методов лечения, медицинской климатологии и реабилитации имени И.М. Сеченова». Методы санаторно-курортного лечения включали климатотерапию на Южном берегу Крыма, лечебную дыхательную гимнастику, терренкуры, различные методы респираторной терапии. Всем пациентам было проведено исследование уровня С-реактивного белка (СРБ) в периферической крови при поступлении и на момент выписки.

Результаты. Несмотря на статистически значимое улучшение большинства клинических и функциональных показателей, уровень СРБ и количество лейкоцитов и их субпопуляций в периферической крови у пациентов, прошедших санаторно-курортное лечение, статистически значимо не отличались ($p > 0,05$) от исходных показателей, полученных в день поступления в ГБУЗ РК «Академический научно-исследовательский институт физических методов лечения, медицинской климатологии и реабилитации имени И.М. Сеченова». Показатель СРБ при поступлении и выписке соответствовал нижней границе интервала, характерного для НИВ (от 3 до 10 мг/л).

Заключение. Полученные нами результаты свидетельствуют о отсутствии эффективности представленного плана санаторно-курортного лечения в коррекции НИВ, а также о необходимости более глубоких научных изысканий в направлении изучения механизмов формирования НИВ и методов борьбы с данным состоянием.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, воспаление, санаторно-курортное лечение, постковид, СРБ

Для цитирования: Белоглазов В.А., Дудченко Л.Ш., Яцков И.А., Соловьева Е.А., Шадчнева Н.А., Беляева С.Н., Ульянова Д.И. Влияние санаторно-курортного лечения на уровень системного воспаления у пациентов, перенёсших новую коронавирусную инфекцию. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(3): 63-69. doi: 10.29413/ABS.2023-8.3.6

Статья поступила: 26.08.2022

Статья принята: 17.02.2023

Статья опубликована: 11.07.2023

INFLUENCE OF HEALTH RESORT TREATMENT ON THE LEVEL OF SYSTEMIC INFLAMMATION IN PATIENTS AFTER NEW CORONAVIRUS INFECTION

Beloglazov V.A.¹,
Dudchenko L.Sh.²,
Yatskov I.A.¹,
Solovieva E.A.²,
Shadchneva N.A.¹,
Belyaeva S.N.²,
Ulyanova D.I.¹

¹ Medical Academy named after
S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean
Federal University (Lenina Blvd. 5-7,
Simferopol 295000, Republic of Crimea,
Russian Federation)

² I.M. Sechenov Academic Research
Institute of Physical Treatment Methods,
Medical Climatology and Rehabilitation
(Mukhina str. 10/3, Yalta 298603,
Republic of Crimea, Russian Federation)

Corresponding author:
Igor A. Yatskov,
e-mail: egermd@yandex.ru

ABSTRACT

Background. Low-grade inflammation is currently one of the main risk factors for the development of adverse events in the cardiovascular system, including death from cardiovascular diseases or their complications that cause mortality in the post-COVID period.

The aim of the study. To assess the impact of health resort treatment in the conditions of the Southern Coast of Crimea on clinical and functional parameters, as well as on the level of systemic inflammation in patients after a new coronavirus infection.

Materials and methods. The study included 67 patients (54.9 ± 9.05 years) in the post-COVID period who underwent health resort treatment at the I.M. Sechenov Academic Research Institute of Physical Treatment Methods, Medical Climatology and Rehabilitation. Methods of health resort treatment included climatic treatment on the Southern Coast of Crimea, therapeutic breathing exercises, terrainkur, and various methods of respiratory therapy. In all patients, the study of the C-reactive protein (CRP) in peripheral blood upon admission and at discharge was carried out.

Results. Despite a statistically significant improvement in most clinical and functional parameters, the level of CRP and the number of leukocytes and their subpopulations in peripheral blood in patients who underwent health resort treatment did not differ significantly ($p > 0.05$) from the baseline values obtained upon admission at the I.M. Sechenov Academic Research Institute of Physical Treatment Methods, Medical Climatology and Rehabilitation. The CRP index upon admission and at discharge corresponded to the lower limit of the interval specific for low-grade inflammation (from 3 to 10 mg/l).

Conclusion. Our results indicate the lack of effectiveness of the presented plan of health resort treatment in the correction of low-intensity inflammation, as well as the necessity for deeper scientific research in the direction of studying the mechanisms of low-grade inflammation development and the methods of its management.

Key words: SARS-CoV-2, inflammation, health resort treatment, post-COVID, CRP

For citation: Beloglazov V.A., Dudchenko L.Sh., Yatskov I.A., Solovieva E.A., Shadchneva N.A., Belyaeva S.N., Ulyanova D.I. Influence of health resort treatment on the level of systemic inflammation in patients after new coronavirus infection. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(3): 63-69. doi: 10.29413/ABS.2023-8.3.6

Received: 26.08.2022

Accepted: 17.02.2023

Published: 11.07.2023

Проявления острого периода новой коронавирусной инфекции (НКИ) являются лишь вершиной айсберга, с которым уже столкнулось современное здравоохранение. Количество переболевших SARS-CoV-2 по состоянию на 20 января 2023 года оценивается более чем в 500 млн человек, и данный показатель растёт с каждым днём [1]. Многообразие и непредсказуемость отдалённых проявлений НКИ делает постковидный период крайне опасным промежутком времени. Осложнения со стороны различных органов и систем способны привести как к инвалидизации, так и к фатальному исходу из-за развития жизнеугрожающих состояний [2].

Несмотря на всю полиморфность проявлений постковидного синдрома, безусловной, важной составляющей всех нарушений являются системное воспаление и нарушение со стороны системы гемостаза [2]. При этом часто совершенно недооценивается роль низкоинтенсивного системного воспаления.

Основным показателем, характеризующим состояние низкоинтенсивного воспаления (НИВ), является уровень С-реактивного белка (СРБ) в периферической крови в пределах от 3 до 10 мг/л [3, 4]. На данный момент состояние НИВ является фактором риска развития неблагоприятных событий со стороны сердечно-сосудистой системы (включая смерть от сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ) или осложнения) [5]. Кардиоваскулярные события являются одним из самых распространённых проявлений постковидного синдрома, обуславливающих смертность в постковидном периоде [6].

В связи с вышеизложенным крайне важным направлением является поиск наиболее эффективных методов борьбы с НИВ на этапе санаторно-курортного лечения постковидного пациента.

Целью нашего исследования являлась оценка влияния санаторно-курортного лечения в условиях Южного берега Крыма на клинические и функциональные показатели, а также уровень системного воспаления у пациентов, перенёсших новую коронавирусную инфекцию.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 67 пациентов, поступивших в отделение пульмонологии ГБУЗ РК «Академический научно-исследовательский институт физических методов лечения, медицинской климатологии и реабилитации имени И.М. Сеченова» (ГБУЗ РК «АНИИ им. И.М. Сеченова») с целью санаторно-курортного лечения после новой коронавирусной инфекции.

Доля женщин составила 58,2 % ($n = 39$) исследуемой популяции, мужчин – 41,7 % ($n = 28$); средний возраст – $54,9 \pm 9,05$ года.

С момента появления первых симптомов до поступления пациента в отделение пульмонологии в среднем проходило 160 ± 18 дней.

Критериями включения в исследование были: перенесённая новая коронавирусная инфекция и направ-

ление на санаторно-курортное лечение в сроки более чем 14 дней после выписки из инфекционного стационара либо выздоровления, а также отсутствие сопутствующей патологии.

Критериями исключения явились: наличие осложнённых форм перенесённых вирусных пневмоний при наличии выраженных функциональных лёгочных и внелёгочных нарушениях; возраст более 75 лет; общие противопоказания для санаторно-курортного лечения. Пациенты включались в исследование после подписания информированного согласия.

Всем больным при поступлении проводилось клиническое обследование и осуществлялся сбор анамнестических данных. При поступлении и при выписке больным проводилось лабораторное исследование периферической крови, а также оценивались клинико-функциональные показатели. Интерпретацию клинических симптомов (кашля и одышки) осуществляли с использованием трёхбалльной шкалы, в соответствии с которой 1 балл – умеренная выраженность; 2 балла – средняя выраженность; 3 балла – выраженный клинический симптом. Функциональные исследования включали регистрацию электрокардиограммы, спирограммы с определением показателей форсированной жизненной ёмкости лёгких (ФЖЕЛ), объёма форсированного выдоха за 1 с (ОФВ1) и ёмкости вдоха (ЕВ). Применена шкала одышки mMRC (Modified Medical Research Council), диаграмма цены кислорода (OCD, oxygen cost diagram) и визуально-аналоговая шкала.

Методы санаторно-курортного лечения: небулайзерная терапия бронхолитиками и муколитиками по необходимости; галоингаляционная терапия от аппарата Галанеб; занятия на дыхательных тренажёрах с инспираторной нагрузкой Coach 2; высокочастотная осцилляция грудной клетки; тренировки диафрагмального дыхания; гипоксически-гиперкапнические тренировки; массаж грудной клетки; лечебная физкультура (дыхательный комплекс); методы физиотерапии (магнитотерапия на грудную клетку); терренкуры; климатотерапия (круглосуточная или дозированная аэротерапия); воздушные и солнечные ванны; морские купания.

Данные были проанализированы с помощью лицензированного программного обеспечения для обработки статистических данных Statistica 12 (StatSoft Inc., США). Изначально все изучаемые показатели проверяли на нормальность распределения с помощью W-критерия Шапиро – Уилка; за нормальное распределение принимали выборки, в которых критерий составлял $p \geq 0,1$, за ненормальное распределение принимали значение W-критерия $p < 0,1$. При обработке непараметрических данных для сравнения групп использовали T-критерий Вилкоксона для связанных выборок. Статистически значимыми считали показатели при $p < 0,05$. При нормальном распределении для обработки непараметрических данных для сравнения групп использовали парный T-критерий Стьюдента для связанных выборок. Статистически значимыми считали показатели при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Как видно из данных, представленных в таблице 1, у пациентов, перенёвших новую коронавирусную инфекцию и прошедших санаторно-курортное лечение, отмечается статистически значимое снижение частоты и выраженности кашля, выраженности одышки, чувства тяжести в груди и утомляемости ($p < 0,001$). Зарегистрированы статистически значимые увеличение дистанции при тесте 6-минутной ходьбы ($p < 0,001$), уменьшение показателя одышки по шкале mMRC и положительная динамика по OCD ($p < 0,001$) и ВАШ ($p < 0,05$). Также отмечается статистически значимое улучшение показателей ФЖЕЛ и ЕВ ($p < 0,05$).

Несмотря на статистически значимое улучшение большинства клинических и функциональных показателей, уровень СРБ и количество лейкоцитов и их субпопуляций в периферической крови у пациентов, прошедших санаторно-курортное лечение, статистически значимо не отличались ($p > 0,05$) от исходных показателей, полученных в день поступления в ГБУЗ РК «АНИИ им. И.М. Сеченова». Показатель СРБ при поступлении и при выписке соответствовал нижней границе интервала, характерного для НИБ (от 3 до 10 мг/л) (табл. 2). Показатели основных биохимических маркеров также статистически значимо не отличались ($p > 0,05$) от исходных показателей, полученных в день поступления.

ОБСУЖДЕНИЕ

В отличие от острого воспаления, вызванного повреждением или острой инфекцией и сопровождаю-

щегося выраженной дисфункцией и симптоматикой со стороны органов и систем органов, хроническое низкоинтенсивное системное воспаление может долгие годы оставаться незамеченным и быть выявленным лишь при проведении рутинных лабораторных исследований. Однако несмотря на всю скудность симптоматики, постепенно нарушая метаболические и репарационные процессы в неповреждённых тканях, хроническое воспаление приводит к развитию многих возрастных заболеваний, функциональной и морфологической перестройке органов и систем органов и увеличению риска жизнеугрожающих состояний [7].

Уже более 25 лет признаётся роль воспаления в патофизиологии ранних стадий заболеваний, сопряжённых с атеротромботическими осложнениями. Ряд медиаторов воспаления, вырабатываемых привлечёнными в повреждённый субэндотелиальный компартмент артерий лейкоцитами, способствует прогрессированию атеросклероза. Данный эффект является многофакторным и определяется увеличением миграции новых лейкоцитов в зону поражения, способствуя образованию изменённых макрофагов – пенистых клеток, содержащих липиды [8], повышением экспрессии эндотелиальных молекул адгезии [9] и стимуляцией пролиферации гладкомышечных клеток [10], что в конечном итоге вызывает нестабильность бляшки [11] и её разрыв [12, 13].

Кроме того, воспаление является важным фактором, определяющим возникновение и развитие дисметаболических расстройств, повышая риск развития сахарного диабета 2-го типа (СД2), неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и ССЗ [14].

Само же состояние НИБ является проблемой полиэтиологической. Существующая на данный момент ли-

ТАБЛИЦА 1
КЛИНИЧЕСКИЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПАРАМЕТРЫ, $M \pm \sigma$

TABLE 1
CLINICAL AND FUNCTIONAL PARAMETERS, $M \pm \sigma$

Параметры	До лечения	После лечения	Статистическая значимость различий, p
Кашель – частота, баллы	$0,731 \pm 0,962$	$0,257 \pm 0,532$	$p < 0,001$
Кашель – выраженность, баллы	$0,492 \pm 0,704$	$0,208 \pm 0,409$	$p < 0,001$
Одышка – выраженность, баллы	$1,208 \pm 0,879$	$0,507 \pm 0,587$	$p < 0,001$
Чувство тяжести в груди, баллы	$0,477 \pm 0,704$	$0,044 \pm 0,208$	$p < 0,001$
Утомляемость, баллы	$1,059 \pm 0,850$	$0,268 \pm 0,479$	$p < 0,001$
Диастолическое АД, мм рт. ст.	$79,720 \pm 0,842$	$79,121 \pm 0,566$	$p > 0,05$
ФЖЕЛ, %	$102,402 \pm 2,188$	$105,310 \pm 2,339$	$p < 0,05$
ОФВ1, %	$97,372 \pm 2,425$	$98,212 \pm 2,182$	$p > 0,1$
ЕВ, %	$96,536 \pm 3,879$	$102,356 \pm 3,115$	$p < 0,05$
Тест 6-минутной ходьбы, м	$502,742 \pm 10,883$	$532,136 \pm 8,847$	$p < 0,001$
Шкала одышки mMRC, баллы	$1,380 \pm 0,084$	$1,174 \pm 0,090$	$p < 0,05$
Диаграмма цены кислорода, баллы	$6,891 \pm 0,208$	$7,835 \pm 0,300$	$p < 0,001$

Примечание. В таблице представлены количественные ($M \pm \sigma$) признаки. Статистическая значимость различий между значениями показателей до и после санаторно-курортного лечения рассчитана с применением Т-критерия Стьюдента для связанных выборок. АД – артериальное давление.

ТАБЛИЦА 2
ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ, МЕ [Q1; Q3]

TABLE 2
LABORATORY INDICATORS, ME [Q1; Q3]

Признаки	До лечения	После лечения	Статистическая значимость различий, <i>p</i>
Холестерин, ммоль/л	5,7 [5,0; 6,8]	5,8 [4,8; 6,5]	<i>p</i> > 0,05
Глюкоза, ммоль/л	5,4 [4,8; 6,0]	5,2 [4,9; 5,7]	<i>p</i> > 0,05
АЛТ, Ед/л	22,5 [19,0; 28,6]	22,2 [17,1; 27,2]	<i>p</i> > 0,05
АСТ, Ед/л	25,05 [21,7; 30,9]	24,6 [19,8; 29,7]	<i>p</i> > 0,05
ЛДГ, Ед/л	311,0 [263,0; 351,0]	329,0 [297,0; 379,0]	<i>p</i> > 0,05
ЩФ, Ед/л	142,0 [110,0; 165,0]	149,0 [113,0; 182,5]	<i>p</i> > 0,05
Креатинин, мкмоль/л	88,5 [81,5; 96,0]	87,0 [79,0; 97,0]	<i>p</i> > 0,05
Мочевина, ммоль/л	5,1 [4,4; 6,0]	5,0 [4,2; 5,9]	<i>p</i> > 0,05
Общий белок, г/л	78,0 [72,0; 80,0]	77,0 [71,5; 80,0]	<i>p</i> > 0,05
Альбумин, г/л	37,0 [36,0; 39,0]	39,0 [36,0; 40,0]	<i>p</i> > 0,05
СРБ, мг/л	3,0 [3,0; 4,0]	3,0 [3,0; 4,0]	<i>p</i> > 0,05
Абсолютное количество лейкоцитов, 10 ⁹ /л	6,0 [5,1; 7,4]	6,2 [5,3; 7,5]	<i>p</i> > 0,05
Абсолютное количество нейтрофилов, 10 ⁹ /л	3,5 [2,7; 4,5]	3,4 [2,6; 4,3]	<i>p</i> > 0,05
Абсолютное количество лимфоцитов, 10 ⁹ /л	1,8 [1,5; 2,2]	1,8 [1,4; 2,3]	<i>p</i> > 0,05
Абсолютное количество моноцитов, 10 ⁹ /л	0,4 [0,2; 0,5]	0,4 [0,2; 0,6]	<i>p</i> > 0,05
Абсолютное количество палочкоядерных нейтрофилов, 10 ⁹ /л	0,2 [0,1; 0,3]	0,1 [0,1; 0,3]	<i>p</i> > 0,05
Абсолютное количество сегментоядерных нейтрофилов, 10 ⁹ /л	3,2 [2,5; 4,1]	3,2 [2,5; 4,0]	<i>p</i> > 0,05

Примечание. В таблице представлены количественные (Ме [Q1; Q3]) признаки. Различия по количественным признакам выявлены с использованием критерия Вилкоксона. АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; ЩФ – щелочная фосфатаза.

температура объясняет возникновение НИВ, с одной стороны, некорректируемыми генетическими особенностями индивида, а именно наличием однонуклеотидных полиморфизмов генов основных провоспалительных молекул [15], с другой стороны – состояниями, вполне поддающимися терапевтическому вмешательству, как например, повышенная проницаемость кишечника к отдельным бактериальным провоспалительным компонентам [16], наличие хронической инфекции [17] и дисметаболические расстройства, в частности ожирение и СД2 [18].

Низкоинтенсивное воспаление, безусловно, отягощает течение острого периода инфекции SARS-CoV-2, и в данном случае уже существующая хроническая дисрегуляция иммунной системы осложняется присоединением достаточно сложной в патогенетическом плане острой инфекции [19]. Данная комбинация хронического и острого процессов приводит к определённым последствиям со стороны органов и систем и в постковидном периоде, в первую очередь, изменяя гомеостаз сердечно-сосудистой системы и системы гемокоагуляции, увеличивая риск фатальных осложнений [5, 6].

В связи с этим борьба с НИВ у пациентов в постковидном периоде, по нашему мнению, является одной из наи-

более приоритетных задач для обеспечения сохранения здоровья популяции в настоящее время и в постпандемическом периоде. Для решения данной проблемы необходимо оценить влияние уже имеющихся и применяющихся методов санаторно-курортного лечения, используемых в постковидном периоде, и, при необходимости, внести коррективы в имеющиеся протоколы ведения постковидных пациентов.

В нашем исследовании пациенты проходили санаторно-курортное лечение в условиях Южного берега Крыма, получали лечебное диетическое питание, лечебную дыхательную гимнастику и различные методы респираторной терапии.

Несмотря на выраженный клинический эффект и улучшение функциональных показателей, основной маркер системного воспаления у данных пациентов не претерпел статистически значимых изменений и остался на уровне, соответствующем нижней границе интервала, характерного для НИВ (от 3 до 10 мг/л) (табл. 2).

Ряд других биохимических показателей также статистически значимо не изменился, однако большинство показателей не выходило за рамки референсных значений нормы (таб. 2).

В литературе описан механизм противовоспалительного воздействия физических упражнений, влияющий на соотношение провоспалительных и противовоспалительных цитокинов [20, 21], однако в нашем исследовании курс лечебной физкультуры (24 дня) не оказал значительного эффекта на состояние НИВ у постковидных пациентов.

Исходя из возможных причин НИВ, перечисленных выше, такими методами могут стать фармакологические и нефармакологические вмешательства, направленные на регуляцию проницаемости кишечного барьера, улучшение состояния печени, санация хронических очагов инфекции и коррекция дисметаболических процессов.

ВЫВОДЫ

Комплексное санаторно-курортное лечение пациентов в постковидном периоде сопровождается улучшением клинико-функциональных показателей и общего состояния. Санаторно-курортное лечение практически не оказывает существенного влияния на изменение основных лабораторных биохимических показателей. Имеющиеся на данный момент методы санаторно-курортного лечения не влияют на уровень низкоинтенсивного системного воспаления у пациентов в постковидном периоде. Всё это обуславливает необходимость более глубоких научных изысканий в направлении изучения механизмов формирования НИВ и методов борьбы с данным состоянием.

Финансирование и спонсорская поддержка

Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, программа «Приоритет-2030» № 075-15-2021-1323.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. COVID-19 coronavirus pandemic worldometer. URL: <https://www.worldometers.info/coronavirus/> [date of access: 23.08.2022].
2. Dotan A, Shoenfeld Y. Post-COVID syndrome: The aftershock of SARS-CoV-2. *Int J Infect Dis.* 2022; 114: 233-235. doi: 10.1016/j.ijid.2021.11.020
3. Rifai N, Ridker PM. Population distributions of C-reactive protein in apparently healthy men and women in the United States: Implication for clinical interpretation. *Clin Chem.* 2003; 49(4): 666-669. doi: 10.1373/49.4.666
4. Imhof A, Fröhlich M, Loewel H, Helbecque N, Woodward M, Amouyel P. Distributions of C-reactive protein measured by high-sensitivity assays in apparently healthy men and women from different populations in Europe. *Clin Chem.* 2003; 49(4): 669-672. doi: 10.1373/49.4.669

5. Lüscher TF. Cardio-oncology: Low-grade inflammation as a common pathway of cancer and cardiovascular disease. *Eur Heart J.* 2019; 40(48): 3871-3874. doi: 10.1093/eurheartj/ehz928
6. Silva Andrade B, Siqueira S, de Assis Soares WR, de Souza Rangel F, Santos NO, Dos Santos Freitas A, et al. Long-COVID and post-COVID health complications: An up-to-date review on clinical conditions and their possible molecular mechanisms. *Viruses.* 2021; 13(4): 700. doi: 10.3390/v13040700
7. Franceschi C, Garagnani P, Parini P, Giuliani C, Santoro A. Inflammaging: A new immune-metabolic viewpoint for age-related diseases. *Nat Rev Endocrinol.* 2018; 14(10): 576-590. doi: 10.1038/s41574-018-0059-4
8. Ortega-Gómez A, Perretti M, Soehnlein O. Resolution of inflammation: an integrated view. *EMBO Mol Med.* 2013; 5(5): 661-674. doi: 10.1002/emmm.201202382
9. Calder PC, Ahluwalia N, Albers R, Bosco N, Bourdet-Sicard R, Haller D, et al. A consideration of biomarkers to be used for evaluation of inflammation in human nutritional studies. *Br J Nutr.* 2013; 109(Suppl 1): S1-S34. doi: 10.1017/S0007114512005119
10. Serhan CN, Chiang N, Van Dyke TE. Resolving inflammation: Dual anti-inflammatory and pro-resolution lipid mediators. *Nat Rev Immunol.* 2008; 8(5): 349-361. doi: 10.1038/nri2294
11. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature.* 2006; 444(7121): 860-867. doi: 10.1038/nature05485
12. Hallenbeck JM, Hansson GK, Becker KJ. Immunology of ischemic vascular disease: Plaque to attack. *Trends Immunol.* 2005; 26(10): 550-556. doi: 10.1016/j.it.2005.08.007
13. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2005; 352(16): 1685-1695. doi: 10.1056/NEJMra043430
14. Harford KA, Reynolds CM, McGillicuddy FC, Roche HM. Fats, inflammation and insulin resistance: Insights to the role of macrophage and T-cell accumulation in adipose tissue. *Proc Nutr Soc.* 2011; 70(4): 408-417. doi: 10.1017/S0029665111000565
15. Collaboration IIRGECF, Sarwar N, Butterworth AS, Freitag DF, Gregson J, Willeit P, et al. Interleukin-6 receptor pathways in coronary heart disease: A collaborative meta-analysis of 82 studies. *Lancet.* 2012; 379(9822): 1205-1213. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61931-4
16. Biagi E, Franceschi C, Rampelli S, Severgnini M, Ostan R, Turroni S, et al. Gut microbiota and extreme longevity. *Curr Biol.* 2016; 26(11): 1480-1485. doi: 10.1016/j.cub.2016.04.016
17. Wang H, Peng G, Bai J, He B, Huang K, Hu X, et al. Cytomegalovirus infection and relative risk of cardiovascular disease (ischemic heart disease, stroke, and cardiovascular death): A meta-analysis of prospective studies up to 2016. *J Am Heart Assoc.* 2017; 6(7): e005025. doi: 10.1161/JAHA.116.005025
18. Karczewski J, Śledzińska E, Baturo A, Jończyk I, Maleszko A, Samborski P, et al. Obesity and inflammation. *Eur Cytokine Netw.* 2018; 29(3): 83-94. doi: 10.1684/ecn.2018.0415
19. Suárez-Reyes A, Villegas-Valverde CA. Implications of low-grade inflammation in SARS-CoV-2 immunopathology. *MEDICC Rev.* 2021; 23(2): 42. doi: 10.37757/MR2021.V23.N2.4
20. Petersen AM, Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol (1985).* 2005; 98(4): 1154-1162. doi: 10.1152/jappphysiol.00164.2004

21. Gleeson M, Bishop NC, Stensel DJ, Lindley MR, Mastana SS, Nimmo MA. The anti-inflammatory effects of exercise: Mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. *Nat Rev Immunol.* 2011; 11(9): 607-615. doi: 10.1038/nri3041. PMID: 21818123

Сведения об авторах

Белоглазов Владимир Алексеевич – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой внутренней медицины № 2, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», ФГАУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», e-mail: biloglazov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9640-754X>

Дудченко Лейла Шамилевна – доктор медицинских наук, заведующая научно-исследовательским отделом пульмонологии, ГБУЗ РК «Академический научно-исследовательский институт физических методов лечения, медицинской климатологии и реабилитации имени И.М. Сеченова», e-mail: vistur@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1506-4758>

Яцков Игорь Анатольевич – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренней медицины № 2, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», ФГАУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», e-mail: egermd@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5486-7262>

Соловьёва Елена Александровна – научный сотрудник научно-исследовательского отдела пульмонологии, ГБУЗ РК «Академический научно-исследовательский институт физических методов лечения, медицинской климатологии и реабилитации имени И.М. Сеченова», e-mail: elenasolovjova0507@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-7882-8885>

Шадчнева Наталья Александровна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренней медицины № 2, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», ФГАУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», e-mail: shadchneva@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9717-7782>

Беляева Светлана Николаевна – старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела пульмонологии, ГБУЗ РК «Академический научно-исследовательский институт физических методов лечения, медицинской климатологии и реабилитации имени И.М. Сеченова», e-mail: belyaeva-sveta@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6161-6058>

Ульянова Дарья Ильинична – студентка кафедры внутренней медицины № 2, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», ФГАУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», e-mail: fisiaarmcor@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5742-1912>

Information about authors

Vladimir A. Beloglazov – Dr. Sc. (Med.), Head of the Department of Internal Medicine No. 2, Medical Academy named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, e-mail: biloglazov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9640-754X>

Leyla Sh. Dudchenko – Dr. Sc. (Med.), Head of the Pulmonology Research Department, I.M. Sechenov Academic Research Institute of Physical Treatment Methods, Medical Climatology and Rehabilitation, e-mail: vistur@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1506-4758>

Igor A. Yatskov – Cand. Sc. (Med.), Teaching Assistant at the Department of Internal Medicine No. 2, Medical Academy named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, e-mail: egermd@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5486-7262>

Elena A. Solovjova – Research Officer at the Pulmonology Research Department, I.M. Sechenov Academic Research Institute of Physical Treatment Methods, Medical Climatology and Rehabilitation; e-mail: elenasolovjova0507@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-7882-8885>

Natalia A. Shadchneva – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor at the Department of Internal Medicine No. 2, Medical Academy named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University; e-mail: shadchneva@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9717-7782>

Svetlana N. Belyaeva – Senior Research Officer at the Pulmonology Research Department, I.M. Sechenov Academic Research Institute of Physical Treatment Methods, Medical Climatology and Rehabilitation, e-mail: belyaeva-sveta@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6161-6058>

Darya I. Ulyanova – Student at the Department of Internal Medicine No. 2, Medical Academy named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, e-mail: fisiaarmcor@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5742-1912>

КАРДИОЛОГИЯ CARDIOLOGY

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ СИМПТОМАТИКИ И ДАННЫХ ЭКГ У ЖЕНЩИН С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

Сумин А.Н.¹,
Вахрушев А.К.²,
Щеглова А.В.¹

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, г. Кемерово, Сосновый б-р, 6, Россия)

² Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (125993, г. Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Сумин Алексей Николаевич,
e-mail: an_sumin@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Существует много различий в симптомах боли в груди между мужчинами и женщинами в отношении локализации, характера и дополнительных симптомов. Остаётся актуальным вопрос описания различий болевого синдрома в груди у мужчин и женщин с острым коронарным синдромом (ОКС), а также соотношение их с изменениями электрокардиограммы (ЭКГ) и данными коронароангиографии (КАГ).

Методы. В исследование были включены 588 пациентов кардиологического отделения ГБУЗО КО «Новокузнецкая городская клиническая больница № 1» с 2013 по 2017 г. с диагнозом ОКС. В зависимости от половой принадлежности исследуемых разделили на две группы: I группа – 330 мужчин; II группа – 258 женщин.

Результаты. ОКС с подъёмом сегмента ST (ОКС nST) чаще наблюдался у мужчин (45,8 %), чем у женщин (33,3 %; $p = 0,002$). Патологических изменений на ЭКГ у женщин не было в 58,1 % случаев, у мужчин – в 45,5 % ($p < 0,001$). Тип ЭКГ Q/nST чаще выявлялся у мужчин (45,8 %), чем у женщин (33,3 %; $p = 0,002$). Отсутствие поражения коронарных артерий (КА) отмечено у 27,9 % мужчин и у 44,2 % женщин ($p < 0,001$). Гемодинамически значимый стеноз КА чаще встречался у мужчин (57,6 %), чем у женщин (38,7 %; $p < 0,001$). При типичной клинике стенокардии гемодинамически значимое поражение КА у больных ОКС Q/nST (без подъёма сегмента ST) выявлено в 40,2 % случаев у мужчин и в 58,5 % – у женщин ($p = 0,002$). При атипичной клинике стенокардии гемодинамически значимые поражения КА встречались чаще у мужчин (40,6 %), чем у женщин (34,1 %; $p = 0,02$).

Заключение. У женщин чаще, чем у мужчин, выявляли атипичные боли в грудной клетке, интактные КА и реже – гемодинамически значимые стенозы КА. У мужчин выявлена более выраженная патология коронарных артерий при ОКС, у женщин – большие трудности диагностики ОКС.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, гендерные различия, диагностика коронарных симптомов

Для цитирования: Сумин А.Н., Вахрушев А.К., Щеглова А.В. Особенности клинической симптоматики и данных ЭКГ у женщин с острым коронарным синдромом. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(3): 70-80. doi: 10.29413/ABS.2023-8.3.7

Статья поступила: 28.06.2022

Статья принята: 13.06.2023

Статья опубликована: 11.07.2023

CLINICAL SYMPTOMS AND ECG DATA IN WOMEN WITH ACUTE CORONARY SYNDROME

Sumin A.N.¹,
Vakhrushev A.K.²,
Shcheglova A.V.¹

¹ Research Institute for Complex Issues
of Cardiovascular Diseases (Sosnovy blvd 6,
Kemerovo 650002, Russian Federation)

² Novokuznetsk State Institute for Institute
for Advanced Medical Education –
Branch Campus of the Russian Medical
Academy of Continuous Professional
Education of the Ministry of Healthcare
of the Russian Federation
(Barrikadnaya str. 2/1 build. 1,
Moscow 125993, Russian Federation)

Corresponding author:
Alexey N. Sumin,
e-mail: an_sumin@mail.ru

ABSTRACT

Background. There are many differences in chest pain symptoms between men and women in terms of location, nature, and additional symptoms. The issue of describing the differences in chest pain in men and women with acute coronary syndrome (ACS), as well as their correlation with changes in the electrocardiogram (ECG) and coronary angiography (CAG) remains relevant.

Methods. The study included 588 patients of the cardiology department of the Novokuznetsk City Clinical Hospital No. 1 from 2013 to 2017 with a diagnosis of ACS. Depending on the gender, the subjects were divided into two groups: Group I – 330 men; Group II – 258 women.

Results. ACS with ST elevation was more common in men (45.8 %) than in women (33.3 %; $p = 0.002$). There were no pathological ECG changes in women in 58.1 % of cases, in men – in 45.5 % ($p < 0.001$). ECG type Q/ST elevation was detected more often in men (45.8 %) than in women (33.3 %; $p = 0.002$). The absence of coronary artery lesions was observed in 27.9 % of men and 44.2 % of women ($p < 0.001$). Hemodynamically significant coronary artery stenosis was more common in men (57.6 %) than in women (38.7 %; $p < 0.001$). In a typical angina clinic, hemodynamically significant coronary artery disease in patients with Q/without ST elevation ACS was detected in 40.2 % of men and in 58.5 % of women ($p = 0.002$). In the atypical angina clinic, hemodynamically significant lesions of coronary artery were more common in men (40.6 %) than in women (34.1 %; $p = 0.02$).

Conclusion. In women atypical chest pains and intact coronary arteries were detected more often than in men, and hemodynamically significant coronary artery stenosis were found less often than in men. In men, a more pronounced pathology of the coronary arteries in ACS was revealed, in women – great difficulties in diagnosing ACS.

Key words: acute coronary syndrome, gender differences, diagnosis of coronary symptoms

Received: 28.06.2022
Accepted: 13.06.2023
Published: 11.07.2023

For citation: Sumin A.N., Vakhrushev A.K., Shcheglova A.V. Clinical symptoms and ECG data in women with acute coronary syndrome. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(3): 70-80. doi: 10.29413/ABS.2023-8.3.7

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной инвалидности и смертности как мужчин, так и женщин во всём мире. Острый коронарный синдром (ОКС) требует немедленной диагностики и лечения для предотвращения осложнений и смерти [1, 2]. Принято считать, что трудности и ошибки в диагностике свойственны редко встречающейся патологии. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – это частая и ведущая причина смерти во всём мире [3], и, тем не менее, её диагностика в практике врача – сложная проблема. Это показано в работе Ю.А. Прилуцкой и соавт. [4], в которой установлено, что при ОКС более чем у половины госпитализированных больных (51 %), имеющих направительный диагноз «нестабильная стенокардия», ОКС отсутствовал. У больных с «не-ОКС» были диагностированы различные варианты хронической ИБС или некардиальная патология. В группе с «возможным ОКС» (21 %) острая коронарная патология подтвердилась лишь у 38 %; мужчин в этой группе было менее половины (45 %). Трудности диагностики данного синдрома обусловлены клинической разнородностью ОКС с подъёмом (nST) и без подъёма сегмента ST (bnST), неоднозначностью патогенеза, связанного с развитием атеросклеротических бляшек в эпикардиальных артериях сердца или их функциональным стенозом и, нередко, микрососудистой дисфункцией. Характер боли в груди у пациентов с ОКС в одних ситуациях имеет решающее диагностическое значение, но в других случаях указывает лишь направление, в котором должно вестись исследование. Известно, что у женщин ИБС развивается на 5–10 лет позже, чем у мужчин [3, 5], т. е. в более старшем возрасте и с другой спецификой симптомов [6, 7]. Кроме того, исследования показывают, что врачи применяют менее агрессивный диагностический и терапевтический подходы у женщин с ИБС, чем у мужчин [8]. Признаки ИБС у женщин нередко похожи на другие несердечные состояния [9, 10], особенно при сахарном диабете или других заболеваниях. Всё это мешает распознаванию ОКС и может быть связано с поздним лечением или задержкой госпитализации [8, 11, 12]. Существует много различий в симптомах боли в груди между мужчинами и женщинами в отношении локализации, характера и дополнительных симптомов [6, 13, 14]. Так, ранее было показано, что женщины с ОКС реже сообщали о боли в груди в качестве основной жалобы и чаще сообщали о тошноте, боли в плече и боли в верхней части спины. Также у женщин с ОКС было больше симптомов по сравнению с мужчинами [15]. С другой стороны, наоборот, есть данные о том, что типичные симптомы чаще встречаются и имеют большую прогностическую ценность у женщин, чем у мужчин с инфарктом миокарда, независимо от того, диагностирован ли он с использованием специфических для пола критериев [16]. Другие сведения представлены О.Т. Steiro и соавт. [17]: различия в проявлении симптомов ИМ без подъёма ST между половыми и возрастными группами были небольшими. Это может объясняться известными региональными гендерными различиями в клинической картине, сопутствующих заболеваниях, доступе к медицинской помощи и инвазивным

методам лечения. Поэтому требуется больше данных для определения распространённости гендерных различий при ОКС, а также факторов, ответственных за эти различия, особенно культурных, социально-экономических, образовательных и психосоциальных [18].

Целью настоящего исследования было описание различий болевого синдрома в груди у мужчин и женщин, особенно в сочетании с данными ЭКГ и коронарной ангиографии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В рамках проспективного исследования с 2013 по 2017 г. проанализированы сведения о 724 пациентах, последовательно поступавших на базу кардиологического отделения ГБУЗО КО «Новокузнецкая городская клиническая больница № 1» с диагнозом ОКС. Критериями включения были: ОКС при поступлении с последующей верификацией диагноза в госпитальном периоде; возраст пациентов старше 18 лет; гемодинамическая стабильность; согласие на участие в исследовании. Критериями исключения были критические состояния (шок, отёк лёгких, наличие аппарата искусственной вентиляции лёгких). На основе критериев включения и исключения был получен объём выборки из 588 пациентов. Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации, все пациенты дали информированное согласие. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (протокол № 8 от 10.10.2021).

Анализу подвергался клинический статус больного, в частности ведущие синдромы: типичная, атипичная, неангинальная боль в груди, одышка [3]. Учитывая, что одышка может как быть ведущим синдромом, так и сочетаться с болью в груди, всех больных с одышкой объединили понятием «одышка фактическая» (одышка-Ф). О церебральных жалобах судили, если наблюдались головокружения, обмороки, сотрясения головного мозга в анамнезе. Лёгочная патология устанавливалась на основании флюороза, силикоза, бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни лёгких, предшествующих операций на лёгких; патология щитовидной железы – на основании тиреоидэктомии, резекции щитовидной железы, данных ультразвукового исследования и лечения у эндокринолога тиреоидными препаратами; патология опорно-двигательного аппарата – на основании остаточных изменений после травмы нижних конечностей, артроза тазобедренного, коленного суставов, артритов, грыж и имплантов в позвоночнике. Анализировались данные ЭКГ в 12 отведениях (6 стандартных, 6 грудных). Выявлялись следующие типы ЭКГ: «норма», «Q/pST» и «другая патология ЭКГ». Эхокардиография рассматривалась для дифференциальной диагностики при осложнениях. По данным КАГ (исследование выполнялось посредством трансрадиального доступа на ангиографической установке Allura CV20 (Philips, Нидерланды) определение степени стеноза производилось с использованием компьютерной количественной обработки изображения.

В зависимости от половой принадлежности все исследуемые разделены на две группы. В первую группу включено 330 мужчин, вторую группу составили 258 женщин.

Статистическая обработка проведена с помощью пакета программ SPSS Statistics 19.0 (IBM Corp., США). Проверка распределения количественных переменных на нормальность проводилась с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. При условии нормального распределения данные представлены в виде средних величин (M) и средних ошибок (m), при отличном от нормального распределения – в виде медианы (Me) и квартилей (25-го и 75-го процентилей). Для сравнения двух

групп применяли t -критерий Стьюдента, критерий Манна – Уитни и критерий хи-квадрат.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Все пациенты с острым коронарным синдромом

Клинико-анамнестические характеристики обследованных пациентов с ОКС представлены в таблице 1. Преобладали пациенты, поступившие в стационар после 1-х суток от начала симптомов (456 человек – 77,6 %); доля поступивших в 1-е сутки от начала симптомов была меньше

ТАБЛИЦА 1
КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ ОКС ($n = 588$)

TABLE 1
CLINICAL AND ANAMNESTIC CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME ($n = 588$)

Показатели	Мужчины ($n = 330$)	Женщины ($n = 258$)	p
Возраст (лет), $M \pm SD$	$56,5 \pm 0,6$	$61,8 \pm 0,59$	$< 0,001$
Возраст пациентов с АГ (лет), $M \pm SD$	$57,4 \pm 9,56$	$62,03 \pm 9,35$	$< 0,001$
Данные анамнеза			
Типичные боли, n (%)	98 (29,7)	91 (35,3)	0,151
Атипичные боли, n (%)	180 (54,5)	139 (53,9)	0,871
Неангинальные боли, n (%)	21 (6,4)	9 (3,5)	0,115
Одышка – ведущий синдром, n (%)	31 (9,4)	19 (7,4)	0,062
Одышка-Ф, n (%)	128 (38,8)	142 (55,0)	$< 0,001$
АГ, n (%)	193 (58,5)	196 (76,0)	$< 0,001$
Нарушения ритма, n (%)	66 (20,0)	60 (23,3)	0,393
Фибрилляция предсердий, n (%)	26 (7,9)	14 (5,4)	0,24
Сахарный диабет, n (%)	5 (1,5)	25 (9,7)	$< 0,001$
Инсульт в анамнезе, n (%)	12 (3,6)	13 (5,0)	0,403
Церебральные жалобы, n (%)	25 (7,6)	38 (14,7)	0,008
Лёгочная патология, n (%)	18 (5,5)	10 (3,9)	0,411
Патология щитовидной железы, n (%)	3 (0,9)	14 (5,4)	$< 0,001$
Патология ОДА, n (%)	27 (8,2)	23 (8,9)	0,867
Данные ЭКГ			
Норма, n (%)	150 (45,5)	150 (58,1)	$< 0,001$
Без Q/pST, n (%)	29 (8,8)	22 (8,5)	0,911
Q/pST, n (%)	151 (45,8)	86 (33,3)	0,002
Варианты ОКС			
ОКС бпST, n (%)	179 (54,2)	172 (66,7)	0,002
ОКС пST, n (%)	151 (45,8)	86 (33,3)	0,002
Данные КАГ			
Интактные КА, n (%)	92 (27,9)	114 (44,2)	$< 0,001$
Стеноз КА < 70 %, n (%)	48 (14,5)	44 (17,1)	0,473
Стеноз КА ≥ 70 %, n (%)	190 (57,6)	100 (38,8)	$< 0,001$

Примечание. АГ – артериальная гипертензия; ОДА – опорно-двигательный аппарат.

(132 человека – 22,4 %). Статистически значимых различий в сроках госпитализации между мужчинами и женщинами не выявлено. На догоспитальном этапе все пациенты ОКС с подъёмом ST получали наркотические анальгетики, только одной пациентке выполнена тромболитическая терапия.

Пациенты женского пола были статистически значимо старше ($p < 0,001$), чем мужчины. Анамнестически артериальная гипертензия (АГ) выявлена у 389 (66,2 %) больных. Повышенное давление статистически значимо чаще наблюдалась в группе женщин (196 (76,0 %) случаев), чем в группе мужчин (193 (58,5 %) случая; $p < 0,001$). Женщины, страдающие гипертонией, были старше, чем мужчины: соответственно $62,03 \pm 9,35$ и $57,04 \pm 9,56$ года ($p < 0,001$). Фибрилляция предсердий выявлена у 40 (6,8 %) больных без существенных различий среди мужчин и женщин (соответственно 7,9 % и 5,4 %; $p = 0,24$).

При оценке гендерных особенностей распространённости изменений ЭКГ у женщин на момент обследования патологических изменений на ЭКГ не было выявлено в 58,1 % случаев, у мужчин – в 45,5 % случаев ($p < 0,001$). На момент госпитализации у 237 (40,3 %) пациентов установлен диагноз ОКС с подъёмом сегмента ST. ОКС пST статистически значимо реже наблюдался в группе женщин (86 (33,3 %)), чем в группе мужчин (151 (45,8 %)); $p = 0,002$. ОКС бпST статистически значимо чаще наблюдался у женщин, чем у мужчин – соответственно у 172 (66,7 %) и 179 (54,2 %) ($p = 0,002$). Коронарная ангиография выполнялась всем пациентам. Отсутствие поражения коронарных артерий (КА) отмечено у 44,5 % женщин и у 28,2 % мужчин ($p < 0,001$). Гемодинамически значимый стеноз КА (≥ 70 %) статистически значимо реже встречался среди женщин (38,4 %) по сравнению с мужчинами (57,3 %; $p < 0,001$). По результатам КАГ в 97,8 % случаев пациентам с гемодинамически значимым стенозом КА (≥ 70 %) выполнено ЧКВ, при этом гендерных различий найдено не было.

При анализе сопутствующей патологии у женщин статистически значимо чаще выявлялись сахарный диабет 2-го типа, патология щитовидной железы и церебральные жалобы (чаще – головокружения, реже – синкопе в анамнезе, без предшествующего инсульта) ($p < 0,05$).

Далее была оценена распространённость ЭКГ изменений в зависимости от значимости поражения КА (рис. 1).

В результате сопоставления ЭКГ и КАГ выявлено, что среди больных с Q/пST типом ЭКГ статистически значимо чаще наблюдались случаи значимого поражения КА (55,6 %; $p < 0,001$). В то же время у пациентов с нормальной ЭКГ коронарные артерии чаще были интактными – у 65,4 % человек ($p < 0,001$).

Острый коронарный синдром с подъёмом ST

При оценке симптомов и клинических данных больных ОКС пST не выявлены гендерные различия в характере боли и данных КАГ. При оценке клинических симптомов у исследуемых пациентов одышка-Ф наблюдалась у 96 (40,5 %) человек. При этом выявлено, что у женщин одышка-Ф наблюдалась чаще (51,2 %), чем у мужчин (34,4 %; $p = 0,012$). В результате сопоставления ЭКГ выявлено, что у мужчин статистически значимо чаще наблюдался Q/пST тип ЭКГ (63,7 % – у мужчин, 36,3 % – у женщин; $p = 0,001$). Сахарный диабет 2-го типа, патология щитовидной железы и церебральные жалобы статистически значимо чаще прослеживались у женщин с ОКС пST ($p < 0,001$) (табл. 2).

У больных ОКС пST боли в груди были преимущественно типичного (в 29,1 % случаев) и атипичного характера (в 57,4 % случаев). При интактных коронарных артериях чаще встречалась клиника атипичной боли (32 (23,5 %) пациента), а при гемодинамически значимом стенозе коронарных артерий – типичная ангинальная боль (60 (87,0 %) больных) ($p < 0,001$) (табл. 3).

Сопоставление клинических симптомов при различных изменениях КАГ у больных ОКС пST не выявило гендерных различий (рис. 2).

Острый коронарный синдром без подъема ST

Клинико-анамнестические характеристики больных ОКС бпST подробно представлена в таблице 4.

Мужчины имели более молодой возраст на момент включения ($p < 0,001$). Артериальная гипертензия преобладала у женщин с ОКС бпST ($p < 0,001$). По характеру

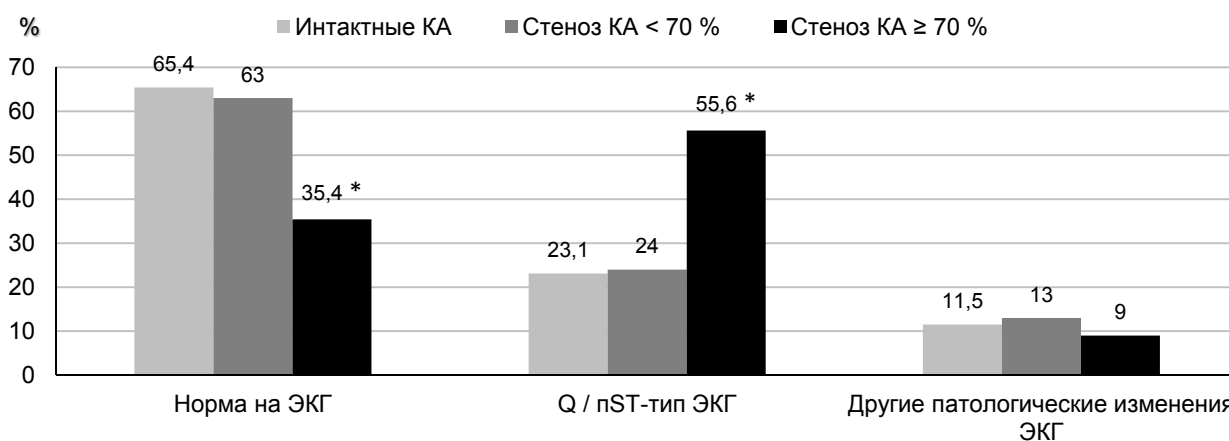


РИС. 1.
Характеристика ЭКГ в сопоставлении с результатами КАГ у пациентов ОКС: * – $p < 0,05$

FIG. 1.
ECG characteristics in comparison with coronary angiography results in patients with acute coronary syndrome: * – $p < 0,05$

ТАБЛИЦА 2
КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
БОЛЬНЫХ ОКС nST (n = 237)

TABLE 2
CLINICAL AND ANAMNESTIC CHARACTERISTICS
OF PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME
WITH ST ELEVATION (n = 237)

Показатели	Мужчины (n = 151)	Женщины (n = 86)	p
Возраст (лет), M ± SD	56,0 ± 11,48	62,7 ± 9,76	0,001
Возраст пациентов с АГ (лет), M ± SD	58,2 ± 9,48	63,5 ± 9,59	0,001
Данные анамнеза			
Типичные боли, n (%)	45 (29,8)	24 (27,9)	0,872
Атипичные боли, n (%)	85 (56,3)	51 (59,3)	0,753
Неангинальные боли, n (%)	9 (6,0)	3 (3,5)	0,598
Одышка – ведущий синдром, n (%)	12 (7,9)	8 (9,3)	0,947
Одышка-Ф, n (%)	52 (34,4)	44 (51,2)	0,012
АГ, n (%)	89 (58,9)	65 (75,6)	0,01
Нарушения ритма, n (%)	15 (9,9)	18 (20,9)	0,019
Сахарный диабет, n (%)	5 (3,3)	13 (15,1)	< 0,001
Инсульт в анамнезе, n (%)	6 (4,0)	3 (3,5)	0,868
Церебральные жалобы, n (%)	4 (2,6)	12 (14,0)	0,001
Легочная патология, n (%)	6 (4,0)	3 (3,5)	0,868
Патология щитовидной железы, n (%)	0	18 (20,9)	< 0,001
Патология ОДА, n (%)	12 (7,9)	10 (11,6)	0,262
Данные ЭКГ			
Q/nST, n (%)	96 (63,7)	31 (36,1)	0,001
Данные КАГ			
Интактные КА, n (%)	27 (17,9)	20 (23,3)	0,450
Стеноз КА < 70 %, n (%)	16 (10,6)	6 (7,0)	0,446
Стеноз КА ≥ 70 %, n (%)	108 (71,5)	60 (69,8)	0,512

Примечание. АГ – артериальная гипертензия; ОДА – опорно-двигательный аппарат.

ТАБЛИЦА 3
ХАРАКТЕРИСТИКА ВЕДУЩИХ АНАМНЕСТИЧЕСКИХ
ПРИЗНАКОВ В СОПОСТАВЛЕНИИ С РЕЗУЛЬТАТАМИ КАГ
У ПАЦИЕНТОВ С ОКС nST (n = 237)

TABLE 3
CHARACTERISTICS OF THE LEADING ANAMNESTIC SIGNS
IN COMPARISON WITH THE RESULTS OF CORONARY
ANGIOGRAPHY IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY
SYNDROME WITH ST ELEVATION (n = 237)

Показатели	Типичная боль (n = 69)	Атипичная боль (n = 136)	Неангинальная боль (n = 12)	Одышка (n = 20)	p
Интактные КА, n (%)	5 (7,2)	32 (23,5)	5 (41,7)	5 (25,0)	< 0,001
Стеноз < 70 %, n (%)	4 (5,8)	13 (9,6)	4 (33,3)	1 (5,0)	< 0,001
Стеноз ≥ 70 %, n (%)	60 (87,0)	90 (66,2)	3 (25,0)	14 (70,0)	< 0,001

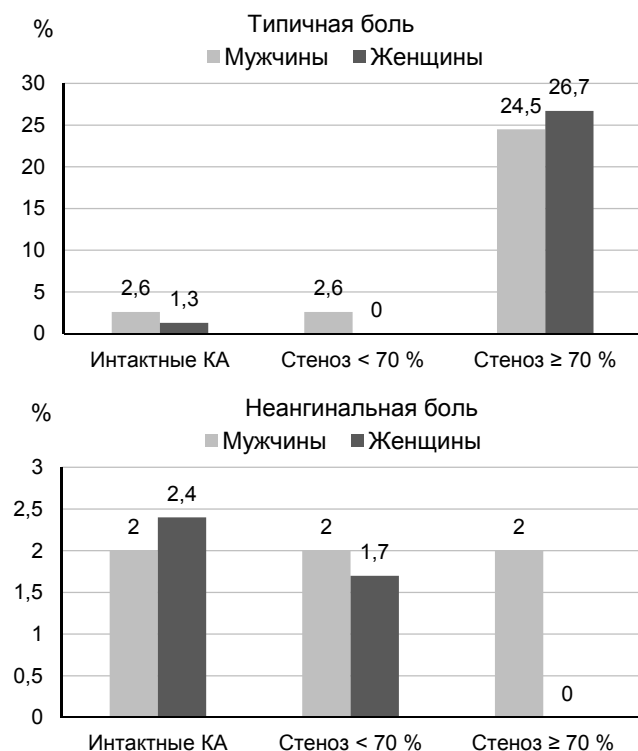


РИС. 2.

Клинические симптомы при различных изменениях КАГ у мужчин и женщин с ОКС nST ($n = 237$), $p > 0,05$

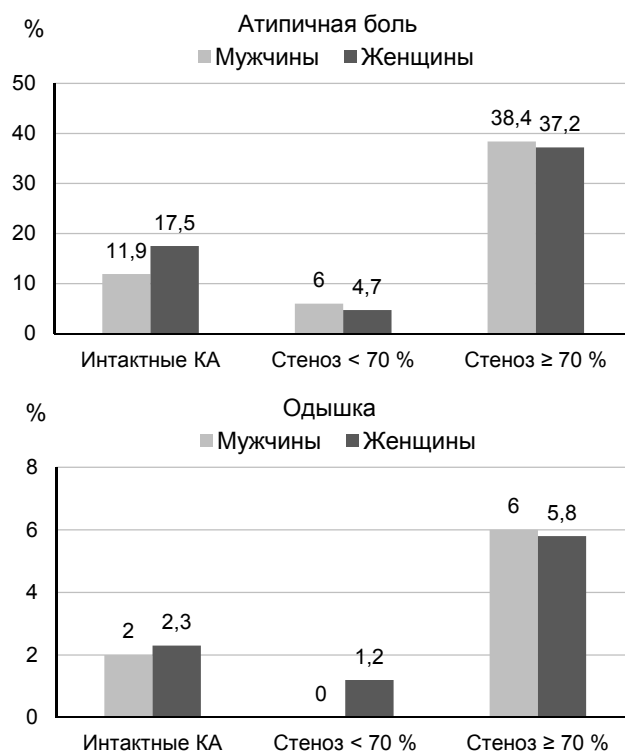


FIG. 2.

Clinical symptoms at various changes in coronary angiography in men and women with acute coronary syndrome with ST elevation ($n = 237$), $p > 0.05$

боли группы не различались. При оценке клинических симптомов исследуемых пациентов одышка выявлена у 174 (50,1 %) человек. При этом выявлено, что у женщин одышка-Ф наблюдалась чаще (98 (57,0 %) человека), чем у мужчин (76 (42,5 %) человек; $p = 0,009$). В результате сопоставления ЭКГ у пациентов с ОКС бпST гендерных различий найдено не было. При анализе КАГ выявлено, что у мужчин статистически значимо чаще наблюдался гемодинамически значимый стеноз КА (82 (45,8 %) человека). В то время как у женщин коронарные артерии чаще были интактными (94 (54,7 %) человека; $p < 0,001$). Сопутствующий диагноз сахарный диабет 2-го типа и патология щитовидной железы статистически значимо чаще выявляли у женщин с ОКС бпST ($p < 0,001$).

У больных ОКС бпST боли в груди были типичными, атипичными и неангинальными. При интактных коронарных артериях чаще встречалась клиника атипичной боли (99 (54,1 %) пациентов), а при гемодинамически значимом стенозе коронарных артерий чаще встречалась типичная ангинальная боль (60 (50,0 %) человек; $p < 0,001$) (табл. 5).

Результаты сопоставления клинических симптомов с изменениями коронарных артерий, выявленных на КАГ у мужчин и женщин с ОКС бпST, продемонстрированы на рисунке 3.

При доминировании типичной клиники стенокардии при ОКС бпST интактные коронарные артерии статистически значимо реже выявляли у мужчин, чем у женщин (15,4 % против 27,4 %; $p = 0,002$). Такая же тенденция наблюдалась при гемодинамически значимом поражении

коронарных артерий (40,2 % у мужчин, 58,5 % у женщин; $p = 0,002$). В случае с атипичным характером боли интактные КА диагностировали более чем в половине случаев как у мужчин (61,5 %), так и у женщин (62,5 %), в то время как гемодинамически значимые поражения КА встречались статистически значимо чаще у мужчин (40,6 % против 34,1 % у женщин; $p = 0,02$).

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании показано, что у женщин с острым коронарным синдромом чаще, чем у мужчин, выявляли атипичные боли в грудной клетке, и реже – типичные; при КАГ у женщин чаще выявлены интактные коронарные артерии, реже – гемодинамически значимые стенозы КА (70 % и более). Также у женщин статистически значимо чаще выявлялись сахарный диабет 2-го типа, патология щитовидной железы и церебральные жалобы. При сопоставлении клинических симптомов, изменений ЭКГ и данных КАГ выявлены дальнейшие гендерные различия.

Традиционно считается, что среди женщин атипичный характер симптомов более часто встречается у больных ОКС. Тем не менее, L.H. Ruane и соавт. [19] показали, что сообщения о болях тяжёлого или давящего характера, иррадиации в горло и спину, изолированных болях в верхней части спины и тошноте или рвоте чаще встречались у женщин по сравнению с мужчинами. Схожие характеристики болевого синдрома у женщин находили в исследо-

ТАБЛИЦА 4
КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
БОЛЬНЫХ ОКС бпСТ (n = 351)

TABLE 4
CLINICAL AND ANAMNESTIC CHARACTERISTICS
OF PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME
WITHOUT ST ELEVATION (n = 351)

Показатели	Мужчины (n = 179)	Женщины (n = 172)	p
Возраст (лет), М ± SD	56,9 ± 10,4	61,4 ± 9,3	< 0,001
Возраст у пациентов с АГ (лет), М ± SD	56,2 ± 9,57	61,3 ± 9,19	< 0,001
Данные анамнеза			
Типичные боли, n (%)	98 (29,7)	91 (35,3)	0,811
Атипичные боли, n (%)	97 (54,1)	92 (53,4)	0,981
Неангинальные боли, n (%)	21 (6,4)	9 (3,5)	0,056
Одышка-ведущий синдром, n (%)	31 (10,6)	19 (7,4)	0,126
Одышка-Ф, n (%)	76 (42,5)	98 (57,0)	0,009
АГ, n (%)	104 (58,1)	131 (76,2)	< 0,001
Нарушения ритма, n (%)	51 (28,5)	42 (24,4)	0,457
Сахарный диабет, n (%)	0	12 (7,0)	< 0,001
Инсульт в анамнезе, n (%)	6 (3,4)	10 (5,8)	0,354
Церебральные жалобы, n (%)	21 (11,7)	26 (15,1)	0,362
Лёгочная патология, n (%)	12 (6,7)	7 (4,1)	0,475
Патология щитовидной железы, n (%)	3 (1,7)	9 (5,2)	< 0,001
Патология ОДА, n (%)	15 (8,4)	13 (7,6)	0,832
Данные ЭКГ			
Норма, n (%)	150 (83,8)	150 (87,2)	0,451
Без Q / пST, n (%)	29 (16,2)	22 (12,8)	0,451
Данные КАГ			
Интактные КА, n (%)	65 (36,3)	94 (54,7)	< 0,001
Стеноз КА < 70%, n (%)	32 (17,9)	38 (22,1)	0,392
Стеноз КА ≥ 70%, n (%)	82 (45,8)	40 (23,3)	< 0,001

Примечание. АГ – артериальная гипертензия; ОДА – опорно-двигательный аппарат.

ТАБЛИЦА 5
ХАРАКТЕРИСТИКА ВЕДУЩИХ АНАМНЕСТИЧЕСКИХ
ПРИЗНАКОВ В СОПОСТАВЛЕНИИ С РЕЗУЛЬТАТАМИ КАГ
У ПАЦИЕНТОВ С ОКС бпСТ (n = 351)

TABLE 5
CHARACTERISTICS OF THE MAIN ANAMNESTIC SIGNS
IN COMPARISON WITH THE RESULTS OF CORONARY
ANGIOGRAPHY IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY
SYNDROME WITHOUT ST ELEVATION (n = 351)

Показатели	Типичная боль (n = 120)	Атипичная боль (n = 183)	Неангинальная боль (n = 18)	Одышка (n = 30)	p
Интактные КА, n (%)	35 (28,2)	99 (54,1)	13 (72,2)	12 (40,0)	< 0,001
Стеноз < 70 %, n (%)	25 (20,8)	36 (19,7)	2 (11,1)	7 (23,3)	< 0,001
Стеноз ≥ 70 %, n (%)	60 (50,0)	48 (26,2)	3 (16,7)	11 (36,7)	< 0,001

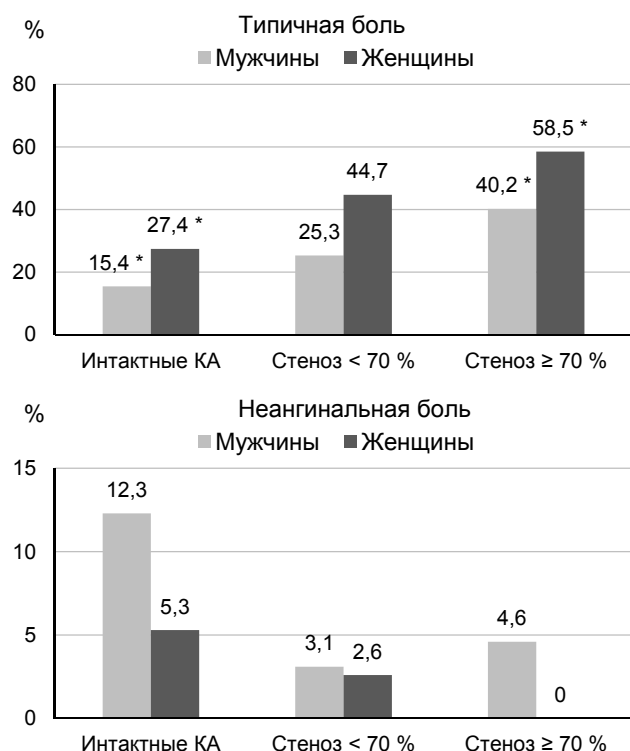


РИС. 3.

Клинические симптомы при различных изменениях КАГ у мужчин и женщин с ОКС бнСТ: * – $p < 0,05$

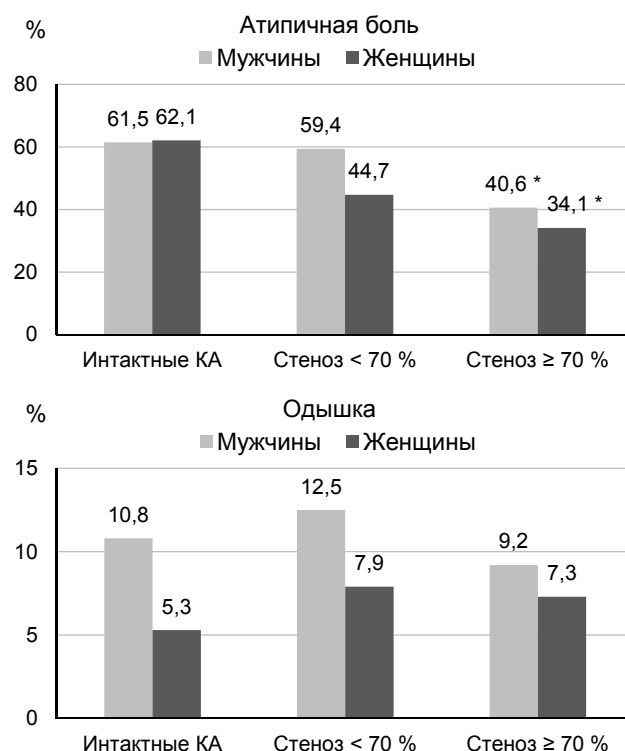


FIG. 3.

Clinical symptoms at various changes in coronary angiography in men and women with acute coronary syndrome without ST elevation: * – $p < 0.05$

вании M.G. van der Meer и соавт. [20]: у них чаще выявляли загрудинную локализацию, иррадиацию в челюсть, шею, плечо, сердцебиение, тошноту, головокружение. Следует признать, что эти симптомы достаточно типичны для ангинозных болей. Также диагностическая ценность клинических симптомов и факторов риска для прогнозирования ИБС у пациентов с болью в груди, поступивших в отделение неотложной помощи, была хорошей и не различалась между женщинами и мужчинами [20]. Подобным образом при сравнении только пациентов с подтверждённым диагнозом ОКС существенных различий в представлении симптомов не наблюдалось [19]. Действительно, в нашей работе в подгруппе больных ОКС бнСТ и с гемодинамически значимыми поражениями коронарных артерий типичные ангинозные боли одинаково часто были выявлены у мужчин и женщин. В другой недавней работе было показано, что пациенты мужского пола более склонны чувствовать боль в левой или средней части грудной клетки, продолжительность которой составляет от < 20 до > 20 мин, качество боли – умеренным с тенденцией становиться сильной; женщины чаще ощущают боль в груди, которая иррадирует в шею и подбородок, продолжительность обычно > 20 мин, болевой синдром лёгкий или умеренный [14]. Авторы подчёркивают, что выявлена значительная разница в характеристиках боли в груди у мужчин и женщин с ОКС. Что касается локализации, продолжительности и характера болей в грудной клетке, у мужчин с ОКС в основном наблюдаются более типичные симптомы, тогда как у женщин симптомы нетипичны. Результаты данного исследования

согласуются с полученными нами результатами в целом по всей когорте обследованных. В работе P.G. Reuter и соавт. [21] показано, что у больных, поступивших с болью или дискомфортом в груди, предикторы окончательного диагноза ОКС различались в зависимости от пола. Для мужчин такими предикторами были возраст, курение, сильная и постоянная боль; загрудинная локализация, не связанная с дыханием, и иррадиирующая боль, а также дополнительные симптомы. Для женщин в предиктивную модель вошли следующие факторы: возраст ≥ 60 лет, наличие ИБС в анамнезе, не связанная с дыханием и иррадиирующая боль. Также дискриминационные характеристики модели были плохими для женщин и хорошими для мужчин [21].

Наличие более выраженного поражения КА у мужчин вполне согласуется с общепринятыми представлениями [3]. Соответственно, отсутствие поражения коронарных артерий у мужчин встречается реже, чем у женщин [22]. Оба этих факта объясняются более частым выявлением у женщин микрососудистых поражений [3, 23]. Действительно, существующие знания показывают, что стенокардия не обязательно связана с обструктивной болезнью коронарных артерий; существует ещё несколько патофизиологических вариантов (вазоспастическая стенокардия, микрососудистая стенокардия, эндотелиальная дисфункция и др.) [3]. В нашем исследовании также показано, что более чем у четверти женщин с интактными коронарными артериями при поступлении выявлены типичные ангинозные боли. В отличие от других подобных исследований, в нашей работе отмечался очень высокий

процент больных с отсутствием изменений КА при инвазивной КАГ, что, по-видимому, объясняется критериями включения и исключения из исследования.

При рассмотрении коморбидности у женщин со стабильной ИБС чаще встречались такие сопутствующие заболевания, как сахарный диабет, артериальная гипертензия, заболевания щитовидной железы, варикозная болезнь и бронхиальная астма, по сравнению с мужчинами [24], что вполне согласуется с данными нашей выборки. Если же рассматривать эпидемиологические исследования, то структура коморбидности у мужчин и женщин заметно отличается: для женщин более характерны остеопороз, варикозная болезнь и артриты, для мужчин – заболевания простаты, злоупотребление алкоголем и эндокринные/метаболические расстройства [25]. При рассмотрении факторов риска у больных ОКС выявлено, что среди мужчин преобладали гиперхолестеринемия и курение, среди женщин – неблагоприятная наследственность; различий в выявлении сахарного диабета не было [19]. Возможно, причиной различия с нашими данными был более молодой средний возраст пациентов в этом исследовании.

Ограничением исследования является то, что при изучении проблемы ОКС соотношение частоты мужчин и женщин, предсказательная роль выявленных симптомов, сопутствующая патология рассмотрены у пациентов, которые уже были отобраны для КАГ, а не при изначальном контакте с пациентами в условиях скорой медицинской помощи и поликлиники. Другим ограничением исследования является то, что не изучались краткосрочные исходы (во время госпитализации) и медикаментозная терапия в ходе госпитализации. Понятно, что данная информация могла бы дополнительно осветить особенности течения ОКС в зависимости от пола пациентов, но мы не ставили перед собой такой задачи – нашей целью было сопоставить клиническую симптоматику при поступлении в стационар у мужчин и женщин с ОКС. Также мы не проводили многофакторного анализа имеющихся симптомов, поскольку исходно такой анализ не был предусмотрен в дизайне исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При оценке симптомов и клинических данных больных ОКС выявлены гендерные различия: у женщин чаще, чем у мужчин, выявляли атипичные боли в грудной клетке и реже – типичные; при КАГ у женщин чаще выявлены интактные коронарные артерии, реже – гемодинамически значимые стенозы КА (70 % и более). Также у женщин статистически значимо чаще выявлялись сахарный диабет 2-го типа, патология щитовидной железы и церебральные жалобы. При сопоставлении клинических симптомов, изменений ЭКГ и данных КАГ также выявлены дальнейшие гендерные различия, определены симптомы в пользу существенного поражения КА и симптомы, предполагающие возможное отсутствие поражения КА. Кроме того, у мужчин выявлена более выраженная патология КА при ОКС, у женщин – большие трудности диагностики ОКС.

Финансирование

Исследование выполнено в рамках Комплексной научно-технической программы полного инновационного цикла «Разработка и внедрение комплекса технологий в области разведки и добычи твёрдых полезных ископаемых, обеспечения промышленной безопасности, биоремедиации, создания новых продуктов глубокой переработки из угольного сырья при последовательном снижении экологической нагрузки на окружающую среду и рисков для жизни населения» (утв. Распоряжением Правительства РФ от 11.05.2022 № 1144-р).

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Барбараш О.Л. Европейская программа «Stent for life»: предпосылки, история создания, основные цели и задачи. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2013; (1): 10-18. [Barbarash OL. European program «Stent for life initiative»: Background, history, aims and goals. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2013; (1): 10-18. (In Russ.)]. doi: 10.17802/2306-1278-2013-1-10-18
2. Рекомендации ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда 2018. Российский кардиологический журнал. 2019; (8): 151-226. [2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. *Russian Journal of Cardiology*. 2019; (8): 151-226. (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2019-8-151-226
3. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020; (3): 407-477. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425
4. Прилуцкая Ю.А., Дворецкий Л.Т. Клинический опыт реализации инвазивной стратегии лечения острого коронарного синдрома без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ. *Архивъ внутренней медицины*. 2015; (22): 31-44. [Prilutskaya YA, Dvoretzky LT. Clinical experience of implementing an invasive strategy for the treatment of acute coronary syndrome without persistent ST segment elevation on an ECG. *Russian Archives of Internal Medicine*. 2015; 2(22): 31-44. (In Russ.)]. doi: 10.20514/2226-6704-2015-0-2-31-44
5. Rangaiah SKK, Kaur S, Sidhu NS, Ramesh D, Veerappa K, Manjunath CN. Sex differences in acute coronary syndrome: Insights from an observation study in low socio-economic cohort from India. *Future Cardiol*. 2021; 17(2): 329-336. doi: 10.2217/fca-2020-0072
6. Writing Committee Members, Gulati M, Levy PD, Mukherjee D, Amsterdam E, Bhatt DL, et al. 2021 AHA/ACC/ASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR Guideline for the evaluation and diagnosis of chest pain: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on clinical practice guidelines. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2022; 16(1): 54-122. doi: 10.1016/j.jcct.2021.11.009
7. van Oosterhout REM, de Boer AR, Maas AHEM, Rutten FH, Bots ML, Peters SAE. Sex differences in symptom presentation in acute coronary syndromes: A systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2020; 9(9): e014733. doi: 10.1161/JAHA.119.014733
8. Khraishah H, Alahmad B, Alfaddagh A, Jeong SY, Mathenge N, Kassab MB, et al. Sex disparities in the presentation,

management and outcomes of patients with acute coronary syndrome: Insights from the ACS QUIK trial. *Open Heart*. 2021; 8(1): e001470. doi: 10.1136/openhrt-2020-001470

9. Rosenfeld AG, Knight EP, Steffen A, Burke L, Daya M, DeVon HA. Symptom clusters in patients presenting to the emergency department with possible acute coronary syndrome differ by sex, age, and discharge diagnosis. *Heart Lung*. 2015; 44: 368-375. doi: 10.1016/j.hrtlng.2015.05.008

10. Shi H, Li W, Zhou X, Liu X, Fan S, et al. Sex differences in prodromal symptoms and individual responses to acute coronary syndrome. *J Cardiovasc Nurs*. 2020; 35(6): 545-549. doi: 10.1097/JCN.0000000000000643

11. Feng L, Li M, Xie W, Zhang A, Lei L, Li X, et al. Prehospital and in-hospital delays to care and associated factors in patients with STEMI: An observational study in 101 non-PCI hospitals in China. *BMJ Open*. 2019; 9(11): e031918. doi: 10.1136/bmjopen-2019-031918

12. Beza L, Leslie SL, Alemayehu B, Gary R. Acute coronary syndrome treatment delay in low to middle-income countries: A systematic review. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2019; 19(35): 100823. doi: 10.1016/j.ijcha.2021.100823

13. Mehta LS, Beckie TM, DeVon HA, Grines CL, Krumholz HM, Johnson MN, et al. American Heart Association Cardiovascular Disease in Women and Special Populations Committee of the Council on Clinical Cardiology, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Acute myocardial infarction in women: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2016; 133(9): 916-947. doi: 10.1161/CIR.0000000000000351

14. Sella YO, Manistamara H, Apriliawan S, Lukitasari M, Rohman MS. Characteristic differences of chest pain in male and female patients with acute coronary syndrome: A pilot study. *J Public Health Res*. 2021; 10(2): 2242. doi: 10.4081/jphr.2021.2242

15. DeVon HA, Burke LA, Vuckovic KM, Haugland T, Eckhardt AL, Patmon F, et al. Symptoms suggestive of acute coronary syndrome: When is sex important? *J Cardiovasc Nurs*. 2017; 32(4): 383-392. doi: 10.1097/JCN.0000000000000351

16. Ferry AV, Anand A, Strachan FE, Mooney L, Stewart SD, Marshall L, et al. Presenting symptoms in men and women diagnosed with myocardial infarction using sex-specific criteria. *J Am Heart Assoc*. 2019; 8(17): e012307. doi: 10.1161/JAHA.119.012307

17. Steiro OT, Aakre KM, Tjora HL, Bjørneklett RO, Skadberg Ø, Bonarjee VVS, et al. Association between symptoms

and risk of non-ST segment elevation myocardial infarction according to age and sex in patients admitted to the emergency department with suspected acute coronary syndrome: A single-centre retrospective cohort study. *BMJ Open*. 2022; 12(5): e054185. doi: 10.1136/bmjopen-2021-054185

18. Cader FA, Banerjee S, Gulati M. Sex differences in acute coronary syndromes: A global perspective. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2022; 9(8): 239. doi: 10.3390/jcdd9080239

19. Ruane LH, Greenslade J, Parsonage W, Hawkins T, Hammett C, Lam CS, et al. Differences in presentation, management and outcomes in women and men presenting to an emergency department with possible cardiac chest pain. *Heart Lung Circ*. 2017; 26(12): 1282-1290. doi: 10.1016/j.hlc.2017.01.003

20. van der Meer MG, Backus BE, van der Graaf Y, Cramer MJ, Appelman Y, Doevendans PA, et al. The diagnostic value of clinical symptoms in women and men presenting with chest pain at the emergency department, a prospective cohort study. *PLoS One*. 2015; 10(1): e0116431. doi: 10.1371/journal.pone.0116431

21. Reuter PG, Pradeau C, Huo Yung Kai S, Lhermusier T, Bourd   A, Tentillier E, et al. Charpentier S. Predicting acute coronary syndrome in males and females with chest pain who call an emergency medical communication centre. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2019; 27(1): 92. doi: 10.1186/s13049-019-0670-y

22. Ara  jo C, Laszczy  ska O, Viana M, Mel  o F, Henriques A, Borges A, et al. Sex differences in presenting symptoms of acute coronary syndrome: The EPIHeart cohort study. *BMJ Open*. 2018; 8(2): e018798. doi: 10.1136/bmjopen-2017-018798

23. Sato Y, Kawakami R, Sakamoto A, Cornelissen A, Mori M, Kawai K, et al. Sex differences in coronary atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep*. 2022; 24(1): 23-32. doi: 10.1007/s11883-022-00980-5

24. Сумин А.Н., Корок Е.В., Щеглова А.В., Барбараш О.Л. Гендерные особенности коморбидности у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Терапевтический архив*. 2018; 90(4): 42-49. [Sumin AN, Korok EV, Shcheglova AV, Barbarash OL. Gender features of comorbidity in patients with coronary heart disease. *Terapevticheskii arkhiv*. 2018; 90(4): 42-49. (In Russ.)]. doi: 10.26442/terarkh201890442-49

25. Viol  n C, Foguet-Boreu Q, Roso-Llorach A, Rodr  guez-Blanco T, Pons-Vigu  s M, Pujol-Ribera E, et al. Burden of multimorbidity, socioeconomic status and use of health services across stages of life in urban areas: A cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2014; 14: 530. doi: 10.1186/1471-2458-14-530

Сведения об авторах

Сумин Алексей Николаевич – доктор медицинских наук, заведующий лабораторией коморбидности при сердечно-сосудистых заболеваниях отдела клинической кардиологии, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», e-mail: an_sumin@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0963-4793>

Щеглова Анна Викторовна – кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории коморбидности при сердечно-сосудистых заболеваниях отдела клинической кардиологии, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», e-mail: nura.karpovitch@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4108-164X>

Вахрушев Александр Константинович – кандидат медицинских наук доцент кафедры кардиологии, Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, e-mail: ak191919@yandex.ru

Information about the authors

Aleksey N. Sumin – Dr. Sc. (Med.), Head of the Laboratory of Comorbidity in Cardiovascular Diseases, Department of Clinical Cardiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, e-mail: an_sumin@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0963-4793>

Anna V. Shcheglova – Cand. Sc. (Med.), Research Officer at the Laboratory of Comorbidity in Cardiovascular Diseases, Department of Clinical Cardiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, e-mail: nura.karpovitch@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4108-164X>

Alexander K. Vakhruhev – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor at Department of Cardiology, Novokuznetsk State Institute for Institute for Advanced Medical Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, e-mail: ak191919@yandex.ru

КЛИНИЧЕСКАЯ ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

CLINICAL LABORATORY DIAGNOSTICS

БИОМАРКЕРЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ МИОКАРДА И ПЕРВЫЙ СЛУЧАЙ ВЫЯВЛЕНИЯ МАКРОТРОПОНИНА I У АТЛЕТОВ, ТРЕНИРУЮЩИХСЯ НА ВЫНОСЛИВОСТЬ

Смирнов М.С.¹,
Дорофейков В.В.²,
Гольберг Н.Д.¹,
Курочкина Е.В.³

¹ ФГБУ «Санкт-Петербургский
научно-исследовательский институт
физической культуры»

(191040, г. Санкт-Петербург,
Лиговский просп., 56Е, Россия)

² ФГБОУ ВО «Национальный
государственный Университет
физической культуры, спорта
и здоровья имени П.Ф. Лесгафта,
Санкт-Петербург» (190121,
г. Санкт-Петербург,
ул. Декабристов, 35, Россия)

³ РОО «Санкт-Петербургская спортивная
Федерация лыжных гонок»
(194292, г. Санкт-Петербург,
Верхняя ул., 6А, помещ. 7-н-7, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Смирнов Михаил Сергеевич,
e-mail: smirnovmihail439@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Высокий уровень тропонина свидетельствует о повреждении миокарда, в том числе вызванного интенсивными тренировками. Исследования последних лет показали, что у больных увеличение концентрации тропонина может быть вызвано циркуляцией макроформ. В научной литературе нет данных, описывающих данную проблему у атлетов.

Цель исследования. Выявить случаи и возможные причины высокого уровня кардиомаркеров в крови у атлетов до и после физической нагрузки на выносливость.

Материалы и методы исследования. Обследовано 11 лыжников-гонщиков мужского пола (15–21 лет). Эксперимент включал 2 этапа: первый – в ноябре 2020–2021 гг.; второй – в марте 2020–2021 гг. На каждом этапе проводили два забора крови из вены: первый – после дня отдыха, второй – через 12–14 ч после высокоинтенсивной тренировки. В сыворотке определяли активность общей креатинфосфокиназы (СК), концентрацию сердечной изоформы креатинфосфокиназы (СК-МВ) по массе и тропонина I (Тн), определённого высокочувствительным методом.

Результаты исследования. Активность СК превышала верхнюю границу нормы и снижалась от ноября к марту. Концентрация СК-МВ в ответ на тренировку повышалась в 2 раза и не сопровождалась признаками повреждения миокарда. Наиболее чувствительным показателем, реагирующим на тренировку, оказался Тн. Однако самое высокое повышение тропонина в крови у одного атлета было связано с наличием макротропонина без наличия признаков миокардиального повреждения.

Заключение. Повышение в крови уровня биомаркеров повреждения мышечной ткани, в том числе миокарда, в 2–4 раза является характерной реакцией для организма лыжника-гонщика в ответ на интенсивную тренировку. Высокий уровень тропонина в крови как до, так и после тренировки может быть связан с наличием макроформ протеина.

Ключевые слова: лыжные гонки, тропонин I, макротропонин, креатинкиназа, повреждение миокарда

Статья поступила: 14.07.2022

Статья принята: 08.06.2023

Статья опубликована: 11.07.2023

Для цитирования: Смирнов М.С., Дорофейков В.В., Гольберг Н.Д., Курочкина Е.В. Биомаркеры повреждения миокарда и первый случай выявления макротропонина I у атлетов, тренирующихся на выносливость. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(3): 81–89. doi: 10.29413/ABS.2023-8.3.8

MYOCARDIAL DAMAGE BIOMARKERS AND THE FIRST CASE OF MACROTROPONIN I DETECTION IN ENDURANCE ATHLETES

Smirnov M.S.¹,
Dorofeykov V.V.²,
Golberg N.D.¹,
Kurochkina E.V.³

¹ Saint-Petersburg
Scientific-Research Institute
for Physical Culture (Ligovsky ave. 56E,
Saint Petersburg 191040,
Russian Federation)

² Lesgaft National State University
of Physical Education, Sport and Health,
St. Petersburg (Dekabristov str. 35,
Saint Petersburg 190121,
Russian Federation)

³ St. Petersburg Cross-Country Skiing
Federation (Verkhnyaya str. 6A,
office 7-n-7, Saint Petersburg 194292,
Russian Federation)

Corresponding author:
Mikhail S. Smirnov,
e-mail: smirnovmihail439@gmail.com

ABSTRACT

Background. High levels of cardiac troponin in the blood indicates myocardial injury, including those caused by intense exercises. Recent studies have shown that an elevation in the troponin concentration in the patients can be caused by the macrotroponin circulation. There is no data in the scientific literature describing this problem in athletes.

The aim. To identify the cases and possible causes of high blood levels of cardiac markers in athletes before and after endurance exercises.

Materials and methods. The study was conducted on 11 male cross-country skiers aged 15–21 years. The study included two stages: the first was conducted at the end of the preparatory period (November, 2020–2021), the second – in the middle (March) of the 2020–2021 competitive period. At each stage, two blood samples were taken from a vein: the first – in the morning on an empty stomach after a day of rest, the second – 12–14 hours after a high-intensity exercise. In the blood serum, the activity of total creatine kinase (CK), weight concentration of the cardiac isoenzyme of creatine kinase (CK-MB), and concentration of high sensitive troponin I (Tn) were measured.

Results. The activity of CK in athletes exceeded the upper limit threshold, and decreased from the preparatory (November) to the competitive (March) period. The concentration of CK-MB in response to exercise increased by 2 times and was not accompanied by the signs of myocardial injury. The most sensitive indicator, responsive to physical activity, was troponin I. However, the highest elevation of Tn in blood of one athlete, both before and after the exercise, was associated with the presence of macrotroponin without signs of myocardial injury.

Conclusions. An increase of muscle tissue injury biomarkers in blood, including the heart muscle (CK, CK-MB, and Tn), by 2–4 times is a typical reaction for the body of a cross-country skier to an intense exercise. High levels of troponin in the blood, both before and after training or competition, may be associated with the presence of macrotroponin.

Key words: cross-country skiing, troponin I, macrotroponin, creatine kinase, myocardial injury

Received: 14.07.2022

Accepted: 08.06.2023

Published: 11.07.2023

For citation: Smirnov M.S., Dorofeykov V.V., Golberg N.D., Kurochkina E.V. Myocardial damage biomarkers and the first case of macrotroponin I detection in endurance athletes. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(3): 81–89. doi: 10.29413/ABS.2023-8.3.8

ОБОСНОВАНИЕ

Умеренная физическая активность положительно влияет на здоровье человека, чего нельзя сказать про профессиональный спорт, в котором физические нагрузки являются экстремальными. Организм спортсмена во время соревнований работает на пределе своих возможностей. Изменения биохимических показателей спортсменов часто выходят за рамки нормальных значений для обычных людей. В первую очередь, повышается уровень биомаркеров мышечной ткани – креатинкиназы и сердечного тропонина.

Тропонин I (Тн), определённый в крови высокочувствительным методом, является «золотым стандартом» при диагностике острого инфаркта миокарда во всех развитых странах с 2018 г., поскольку является абсолютно специфичным маркером для сердечной мышцы. Многократное превышение 99-го перцентиля этого маркера в крови обычно свидетельствует о развитии острого инфаркта миокарда или другом повреждении миокарда. Уровень в крови Тн может сохраняться повышенным до 7 суток после повреждения [1]. В последние годы накапливается всё больше данных, которые свидетельствуют о повышении Тн при многих заболеваниях, сопровождающихся повреждением миокарда [2]. Рост уровня сердечного тропонина может быть вызван интенсивной и длительной физической нагрузкой [3, 4]. Повышение уровня Тн в крови связано с его высвобождением из кардиомиоцитов в результате увеличения проницаемости сарколеммы клетки [5]. Также превышение референсных значений Тн у атлетов свидетельствует о повреждении миокарда в связи с недостаточной адаптацией миокарда к определённому уровню физической работы [6]. Определение Тн после выполнения физической нагрузки у любителей бега на длинные дистанции или спортивной ходьбы может иметь прогностическую значимость в развитии сердечно-сосудистых осложнений, особенно в возрасте после 50 лет [7].

В последнее время на международных форумах сообщают о повышении уровня Тн, вызванном новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), в том числе у атлетов [8–10]. Высокая концентрация Тн в крови преобладает у госпитализированных пациентов с COVID-19, ассоциирована со снижением выживаемости и развитием осложнений [11]. Механизм повышения уровня Тн у пациентов с COVID-19 связан с повреждением миокарда вследствие тромбозов, острого респираторного дистресс-синдрома в сочетании с системной воспалительной реакцией [12]. Повышение уровня маркера во время заболевания COVID-19 может быть результатом прямого повреждения миокарда вирусом [11].

Однако существует некоторое количество ложноположительных результатов анализов на Тн, обусловленное не повреждением сердца, а присутствием в кровотоке так называемых «макротропонинов» [13]. Макротропонин представляет собой комплекс, образованный эндогенными аутоантителами к Тн и циркулирующим в крови сердечным тропонином I [14]. Молекулярная масса данных комплексов варьирует от 340 до 900 кДа и указывает на участие в их образовании иммуноглобу-

линов А или G [15]. Накопление макротропонинов может приводить к макротропонинемии по аналогии с макропролактинемией (макропролактин – иммунный комплекс молекулы гормона гипофиза пролактина с аутоантителами) [16]. Обнаружение в крови высокого уровня тропонина, связанного с макротропонинемией, может приводить к ложноположительной диагностике острого инфаркта миокарда, госпитализации и проведению в медицинском учреждении ненужных пациенту, опасных и дорогостоящих манипуляций, например, коронарографии с контрастированием [17]. В научной литературе мы не нашли описания данной проблемы у атлетов.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявить случаи и возможные причины высокого уровня кардиомаркеров в крови у атлетов до и после физической нагрузки на выносливость.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование было проведено в рамках научно-исследовательской работы «Разработка комплексной оценки работоспособности и повреждения жизненно важных органов у спортсменов высокого класса на основе инновационных лабораторно-биохимических автоматизированных методов», одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Национальный государственный Университет физической культуры, спорта и здоровья имени П.Ф. Лесгафта, Санкт-Петербург» (протокол №4, регистрационный номер № 0089 от 30.12.2017). В исследование включены 11 лыжников-гонщиков Санкт-Петербурга мужского пола в возрасте от 15 до 21 лет, имеющих различную спортивную квалификацию (1-й разряд, кандидаты в мастера спорта, мастера спорта), тренирующихся у тренера в одной группе и по одному плану тренировок и соревнований, что и явилось причиной выделения их в одну группу (табл. 1).

ТАБЛИЦА 1
АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ
ЛЫЖНИКОВ-ГОНЩИКОВ (n = 11)
TABLE 1
ANTHROPOMETRIC CHARACTERISTICS
OF CROSS-COUNTRY SKIERS (n = 11)

Показатели	Me	min	max
Возраст, лет	17	15	21
Рост, см	179,0	164,0	185,0
Вес, кг	72	61,0	80,0
Индекс массы тела, кг/м ²	22,4	19,4	25,0

Экспериментальная часть исследования включала два этапа: первый (I) – в конце подготовительного пери-

ода, второй (II) – в середине соревновательного периода лыжников-гонщиков 2020–2021 гг. На каждом этапе, после подписания информированного добровольного согласия (для несовершеннолетних – их законными представителями) на медицинское вмешательство, проводили два забора крови из вены в вакуумные системы. Первый забор крови выполняли утром натощак после дня отдыха. На I этапе второй забор крови проводили через 12–14 часов после выполнения высокоинтенсивной тренировки (10 км на лыжероллерах по пересечённой местности) вечером, максимально приближенной к соревновательной нагрузке. На II этапе исследования второй забор крови выполняли после лыжной соревновательной гонки на 10 км в такие же сроки.

Для выполнения анализов использовали биохимический и иммунохимический анализаторы линейки «Architect» с использованием реактивов и контрольных материалов производителя оборудования (Abbott, США). В сыворотке крови определяли активность общей креатинфосфокиназы (СК), концентрацию сердечной изоформы креатинфосфокиназы (СК-MB) по массе и тропонина I, определённого высокочувствительным методом (99-й перцентиль для указанного метода анализа у мужчин составляет 34 нг/л). Важно отметить, что иммунохимические методы определения СК-MB и Тн являются метод-зависимыми, и при использовании оборудования или реактивов другого производителя абсолютные значения, выражаемые в нг/л, могут отличаться в несколько раз.

Полученные данные обрабатывали с помощью программы Statgraphics 19 (Statgraphics Technologies, Inc., США). Оценку выборки на соответствие нормальному распределению проводили с помощью стандартизированной асимметрии и стандартизированной эксцесса. При нормальном распределении признаков применяли среднее $\pm$ стандартное отклонение ($\text{mean} \pm \text{SD}$); при распределении, не соответствующем нормальному, использовали среднее и 25-й и 75-й перцентили ($\text{mean} [Q_1; Q_3]$). Оценку статистической значимости различий между результатами заборов крови проводили с использованием t-критерия Стьюдента для связанных выборок при нормальном распределении переменных или с использованием непараметрического критерия знаковых рангов Уилкоксона для связанных выборок. Статистическую значимость различий величин исследуемых показателей устанавливали при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Активность общей СК в конце подготовительного периода лыжников-гонщиков после дня отдыха составила 290,1 [192,9; 330,4] Ед/л; через 12 ч после выполнения высокоинтенсивной тренировки она возросла до $393 \pm 164,8$ Ед/л ($p < 0,05$). В клинической практике верхней границей нормы для мужчин принято считать 190 Ед/л, однако данное пороговое значение не рекомендуется для профессиональных атлетов [18]. Увеличение в крови активности общей СК в основном связано с повышением проницаемости клеточной мембра-

ны миоцитов, что объясняется ацидозом и накоплением сильных органических кислот в клетках при интенсивной физической работе [19]. Считается, что повышение активности энзима в крови атлетов, тренирующих выносливость, может составлять до 800 Ед/л без серьёзных последствий [18]. Также существуют научные данные, в которых показано многократное превышение нормы активности СК у отдельных атлетов, связанное с механическими повреждениями скелетной мускулатуры [20]. Интенсивность высвобождения СК из мышц в сосудистое русло является индивидуальной характеристикой, а динамика уровня данного фермента в крови служит интегральным показателем отставленного эффекта физических нагрузок [21] и зависит от вида спорта [22].

Перед соревнованиями активность СК крови атлетов существенно снизилась ($219,7 \pm 129,6$ Ед/л) по сравнению с подготовительным периодом ($p < 0,01$). После гонки активность энзима ещё немного снизилась у большинства атлетов ($204,6 \pm 47,8$ Ед/л); данные представлены на рисунке 1. Можно предположить, что спортсмены стали быстрее восстанавливаться в связи с изменением характера физической нагрузки. Мы предполагаем, что соревновательная деятельность лыжников-гонщиков оказывает меньшее разрушающее действие на скелетные мышцы, чем интенсивные/длительные тренировочные нагрузки в режиме 2 тренировки в день.

Любая физическая активность влияет на сердечно-сосудистую систему организма человека. Оценить влияние тренировки на сердечную мышцу можно по изменению концентрации кардиоспецифических маркеров в крови. Концентрация СК-MB по массе в подготовительном периоде у лыжников-гонщиков до и после тренировки составила соответственно 5,4 [3,2; 6,4] и $6,4 \pm 2,7$ нг/мл ($p < 0,01$). Изменение уровня тропонина I в крови в этот же период продемонстрировало более высокую чувствительность в ответ на нагрузку: 8,6 [4,5; 37,9] нг/л до тренировки и 18,3 [7,6; 29,0] нг/л после тренировки. Из этих результатов можно сделать вывод, что оценивать влияние физической нагрузки на миокард по изменению концентрации Тн предпочтительнее, чем с использованием СК-MB по массе. Однако результаты определения Тн носили более вариационный характер, чем СК-MB, что свидетельствует в пользу предположения об индивидуальной реакции организма у каждого атлета (табл. 2).

Данные, представленные в таблице 2, свидетельствуют о том, что у 6 спортсменов уровень Тн вырос, и это повышение было статистически значимым. У остальных лыжников-гонщиков изменение было незначительным: например, у атлета № 7 концентрация маркера снизилась с 3,2 до 1,4 нг/л, однако эти цифры находятся на границе чувствительности метода и при использовании лабораторного метода предыдущего поколения даже того же производителя (до 2016 г.) соответствовали цифровому значению 0 (показатель в крови не определяется). У двух спортсменов был превышен порог верхнего референсного уровня (34 нг/л) в обеих точках забора крови.

В соревновательном периоде уровень Тн крови остался на уровне подготовительного периода после тре-

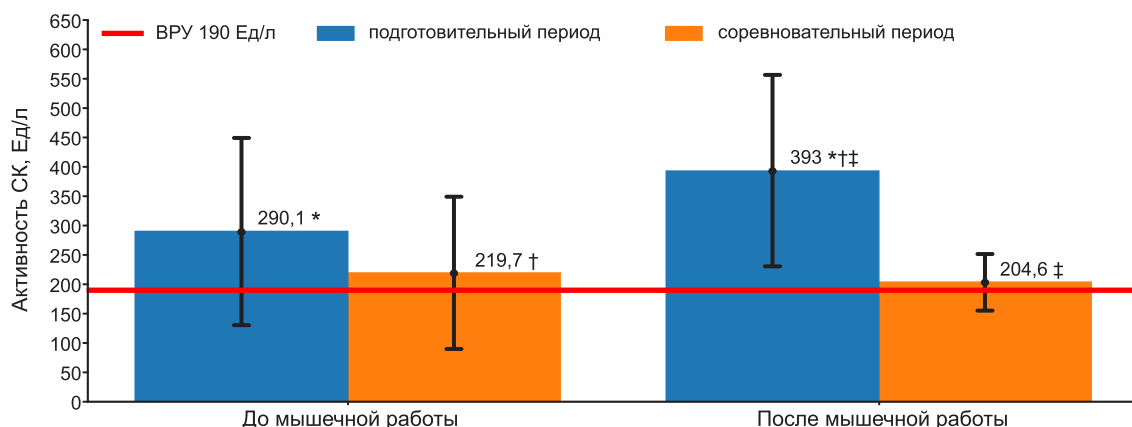


РИС. 1.

Активности СК у лыжников-гонщиков до и после мышечной работы в разные тренировочные периоды (mean $\pm$ SD): ВРУ – верхний референсный уровень для мужчин старше 17 лет – 190 Ед/л (Abbott, США); * – $p < 0,05$ в сравнении с показателями до мышечной работы в подготовительном периоде; † – $p < 0,01$ в сравнении с показателями после мышечной работы в подготовительном периоде; ‡ – $p < 0,05$ в сравнении с показателями после мышечной работы в соревновательном периоде

FIG. 1.

Creatine kinase activity in cross-country male skiers before and after exercise in different training periods (mean $\pm$ SD): ВРУ – upper reference level for men over 17 years old – 190 U/l (Abbott, USA); * – $p < 0.05$ compared to pre-exercise values in the preparatory period; † – $p < 0.01$ compared to post-exercise values in the preparatory period; ‡ – $p < 0.05$ compared to post-exercise values in the competitive period

ТАБЛИЦА 2

ИНДИВИДУАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ ТРОПОНИНА I В КРОВИ У ЛЫЖНИКОВ-ГОНЩИКОВ НА I ЭТАПЕ ИССЛЕДОВАНИЯ (n = 10)

TABLE 2

INDIVIDUAL CHANGES IN BLOOD TROPONIN I CONCENTRATION IN CROSS-COUNTRY SKIERS AT STAGE I OF THE STUDY (n = 10)

№ образца	Уровень Тн до тренировки, нг/л	Уровень Тн после тренировки, нг/л	ΔТн, нг/л	Изменение уровня, в % от исходного
1	98,9	118,4	+19,5	+19,7
2	5,0	17,9	+12,9	+258,0
3	4,5	4,1	-0,4	-8,9
4	8,6	18,7	+10,1	+117,4
5	81,5	94,1	+12,6	+15,5
6	3,9	7,6	+3,7	+94,9
7	3,2	1,4	-1,8	-56,3
8	37,9	29,0	-8,9	-23,5
9	7,3	—*	—*	—*
10	9,3	11,5	+2,2	+23,7
11	30,4	27,4	-3,0	-9,9

Примечание. * – результаты атлета № 9 были исключены из-за наличия гемолиза в образце после тренировки.

нировки. До соревнований показатели СК-МВ и Тн составляли соответственно $7,7 \pm 3,8$ нг/мл и $18,8 [11,0; 99,3]$ нг/л; после гонки – $5,8 \pm 2,3$ нг/мл и $14,1 [9,7; 33,1]$ нг/л. Концентрация СК-МВ после соревнований снизилась до уровня подготовительного периода до тренировки. Во всех временных точках забора крови уровень СК-МВ превышал верхний референсный уровень (рис. 2).

Уровень Тн крови на протяжении всего исследования повышался у отдельных лыжников-гонщиков. Мы предположили, что соревновательная нагрузка влияет на повышение концентрации Тн в большей мере, чем тренировочная. Однако, учитывая высокий разброс результатов в группе, статистически значимых различий между показателями выявлено не было (табл. 3).

Повышение концентрации Тн после гонки было выявлено у большей части атлетов, как и в подготовительном периоде. К сожалению, во II этапе исследования не все спортсмены смогли принять участие: 2 спортсмена (образцы крови № 6 и № 9) завершили спортивную карьеру, а один атлет долго болел (образец № 7) и показал худшее время гонки. Стоит отметить, что значительное повышение уровня маркера зафиксировано у двух спортсменов как до, так и после соревнований. Также у этих атлетов мы отмечали высокий уровень Тн и в подготовительном периоде. Было выявлено многократное повышение уровня Тн у атлета № 1, которое не укладывалось в общую картину происходящего. Любое повышенное значение биомаркеров, по нашему мнению, должно быть проанализировано в комплексе с другими показателями состояния здоровья атлета. Так, повышение тропонина I у спортсме-

на № 1 не было связано с другими исследуемыми лабораторными показателями (рис. 3).

Анализируя эти графики, можно отметить, что повышение СК, а также СК-МВ укладывается в рамки обычных изменений при спортивных тренировках и не превышает 3-кратного от верхней границы нормы. Можно утверждать, что состояние скелетной мускулатуры у данного атлета находится в норме. Повышение уровня Тн более чем в 10 раз (такие изменения трактуются в клинической кардиологии как показатель массовой гибели кардиомиоцитов) может ввести в заблуждение спортивного врача при диагностике повреждения миокарда. В ходе настоящего исследования для исключения патологии миокарда была выполнена электрокардиограмма (ЭКГ), которая не выявила патологических изменений. На ЭКГ регистрировалась только незначительная синусовая брадикардия (частота сердечных сокращений – 50 уд./мин), что в боль-

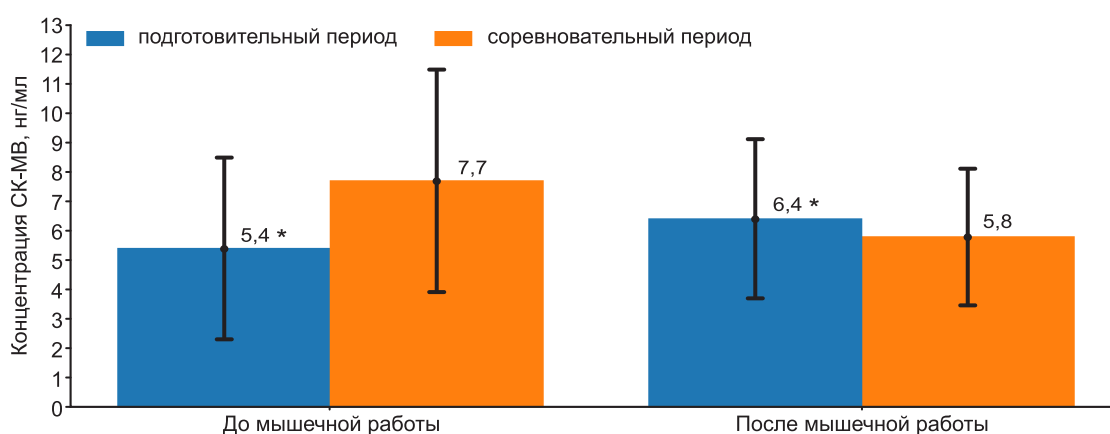


РИС. 2.

Концентрации СК-МВ у лыжников-гонщиков до и после мышечной работы в разные тренировочные периоды (mean $\pm$ SD): * – $p < 0,05$ в сравнении с показателями в подготовительном периоде до мышечной работы

FIG. 2.

Concentration of cardiac isoenzyme of creatine kinase in cross-country male skiers before and after exercise in different training periods (mean $\pm$ SD): * – $p < 0.05$ compared to pre-exercise values in the preparatory period

ТАБЛИЦА 3

ИНДИВИДУАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ ТРОПОНИНА I У ЛЫЖНИКОВ-ГОНЩИКОВ ДО И ПОСЛЕ ГОНКИ (n = 9)

TABLE 3

INDIVIDUAL CHANGES IN TROPONIN I CONCENTRATION IN CROSS-COUNTRY MALE SKIERS BEFORE AND AFTER THE RACE (n = 9)

№ образца	Уровень Тн до гонки, нг/л	Уровень Тн после гонки, нг/л	Δ Тн, нг/л	Изменение уровня, в % от исходного
1	613,4	772,6	+159,2	+26,0
2	35,8	9,7	-26,1	-72,9
3	11,9	18,7	+6,8	+57,1
4	10,0	33,1	+23,1	+231,0
5	162,7	243,2	+80,5	+49,5
7	–*	5,4	–*	–*
8	24,6	13,3	-11,3	-45,9
10	9,5	8,4	-1,1	-11,6
11	12,9	14,1	+1,2	+9,3

Примечание. * – у атлета № 7 образец до гонки был исключён по техническим причинам.

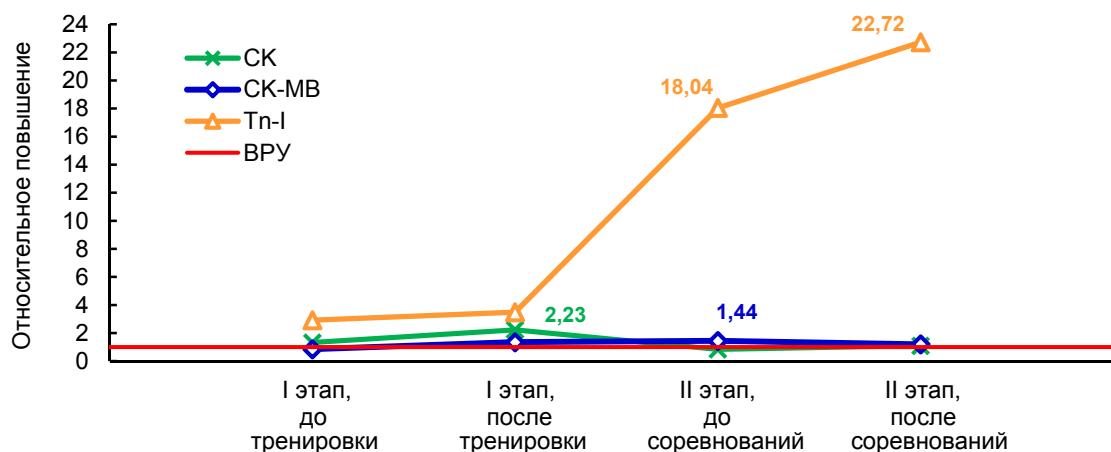


РИС. 3.

Относительное повышение маркеров повреждения по отношению к верхней границе нормы у атлета № 1: BPU – верхний референсный уровень.

FIG. 3.

Relative increase in injury markers as related to the upper normal level in sportsman № 1: BPU – upper reference level

шинстве случаев характерно для спортсменов данного вида спорта [23]. В соответствии с последними научными данными, у атлетов невозможно установить начальные патологические признаки повреждения миокарда, основываясь только на результатах ЭКГ или эхокардиографии. В ходе дальнейшего обследования в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» у атлета № 1 была выполнена магнитно-резонансная томография сердца с поздним контрастированием [24]. Результаты исследования не выявили у атлета нарушений целостности структуры миокарда, перикард не утолщён, патологического выпота в полости перикарда не определено, дилатации желудочков нет, предсердия не расширены, признаков отёка миокарда не выявлено. Таким образом, можно утверждать, что многократное повышение тропонина I у данного атлета не связано с развитием патологических изменений миокарда. Дальнейшая тактика нашего исследования была направлена на установление причины такого существенного повышения Тн в крови. В ходе изучения научной литературы последних лет нами было выдвинуто предположение о наличии у этого атлета макроформ Тн. В исследовании J.V. Warner и соавт. было показано, что у 5 % пациентов с повышенным уровнем Тн, определённым высокочувствительным методом, в крови выявляются высокомолекулярные комплексы, содержащие иммунореактивный тропонин I и иммуноглобулины (макротропонин). Также исследователями отмечено, что у пациентов с миокардитом и макрокомплексами Тн фиксируется более высокое и продолжительное повышение маркера по сравнению с пациентами без наличия макроформ. У большинства испытуемых с макротропонинами уровень Тн, определённый высокочувствительным методом, не превышал 100 нг/л [15]. В исследовании P.A. Kavsak и соавт. показано, что повышение уровня в крови Тн связано с наличием макрокомплексов тропонина I, которые могут быть определены с помощью преципитации полиэтиленгликолем. Результаты анализов с использованием аппаратуры и реактивов «Beckman» (США) несколько менее подвер-

жены изменениям при наличии в крови макротропонина I [25]. L. Lam и соавт. установили статистическую значимость различий между образцами с макротропонинами и без них ($p < 0,001$) с помощью гель-хроматографии. Авторы также отметили влияние аутоантител к Тн на результаты иммуноанализа на тропонин [26]. Возможно, аутоантитела к Тн могут потенциально влиять на ремоделирование сердца [27]. Эксперименты на животных показали, что снижение уровня аутоантител к тропонину и другим кардиоспецифическим белкам (альфа-актину 1 и бета-миозину 7В) может являться показателем адекватности и адаптации к тренировочным нагрузкам кардиомиоцитов [28].

Для установления наличия или отсутствия макрокомплексов Тн в сыворотке крови атлета № 1 мы использовали проверенный метод осаждения высокомолекулярных белковых комплексов с помощью 25%-го водного раствора полиэтиленгликоля 6000 (Sigma, Германия). После инкубации сыворотки и полиэтиленгликоля в соотношении 1:1 смесь была центрифугирована при 5000 g в течение 20 мин. В надосадочной жидкости было проведено иммунохимическое определение Тн с учётом разведения пробы. Результаты анализа подтвердили осаждение макротропоновых комплексов; в надосадочной жидкости осталось менее 10 % от исходного Тн. После осаждения полиэтиленгликолем макротропоновых комплексов у других атлетов, что было выполнено на II (соревновательном) этапе нашего исследования, в сыворотках у всех лыжников, кроме атлета № 1, обнаружено менее 20 % макроформ от исходного количества тропонина I. Таким образом, можно предположить, что высокий уровень Тн в крови у атлета является ложноположительным, не связан с повреждением миокарда, а объясняется развитием аутоиммунного процесса. Также можно предположить, что уровень тропонина I в крови у атлетов с наличием в организме аутоантител к Тн будет значительно выше, чем у обычных людей с невысокой физической активностью и наличием такой патологии. Мы полагаем, что ситуация с макротропонинами будет во многом ана-

логична лабораторному феномену «макропролактинемии», а также развитию феномена высокого уровня антител к тиреопероксидазе. К сожалению, у таких пациентов в течение многих месяцев нет клинических проявлений развития патологии иммунитета, что приводит к ошибкам в диагностике в работе эндокринологов, онкологов и врачей других специализаций. Высокоинтенсивные и длительные физические нагрузки на миокард у профессиональных атлетов приводят к повышению проницаемости кардиомиоцитов и увеличению поступления внутриклеточных белков в кровь, что может индуцировать иммунный ответ. Особенно опасным для организма спортсмена, который продолжает тренировки, может быть влияние COVID-19, поскольку мышечные клетки быстро поражаются коронавирусом. Так, у атлета № 1 на втором этапе исследования был выявлен по сравнению с другими спортсменами самый высокий уровень иммуноглобулинов G к указанному вирусу после перенесённого в декабре 2020 г. заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Повышение в крови уровня биомаркеров повреждения мышечной ткани, в том числе сердечной мышцы (CK, CK-MB и Тн), в 2–4 раза является характерной реакцией для организма лыжника-гонщика в ответ на интенсивную физическую нагрузку. Наиболее чувствительным показателем, реагирующим на соревновательную нагрузку лыжника-гонщика, является тропонин I, определённый высокочувствительным методом. Существенное повышение концентрации тропонина I в крови (в 5 раз и выше по отношению к верхнему референсному интервалу), по нашему мнению, требует углублённого лабораторного анализа и более глубокого медицинского обследования для исключения возможной патологии миокарда. В отдельных случаях многократное повышение тропонина может быть связано с наличием макроформ белка в крови. Феномен обнаружения макротропонина в крови у атлетов требует дальнейшего изучения для лучшего понимания клинической и прогностической значимости этого явления.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Дорофейков В.В., Иванов В.И., Машек О.Н., Воробьева А.В. Количественное определение тропонина в диагностике повреждений миокарда. *Клинико-лабораторный консилиум*. 2008; (5): 26-32. [Dorofeykov VV, Ivanov VI, Mashek ON, Vorobyeva AF. Quantitative measurement of troponin in diagnostics of myocardial injury. *Kliniko-laboratornyy konsilium*. 2008; (5): 26-32. (In Russ.)].
2. Чаулин А.М., Карслян Л.С., Дупляков Д.В. Некоронарогенные причины повышения тропонинов в клинической

практике. *Клиническая практика*. 2019; 10(4): 81-93. [Chaulin AM, Karslyan LS, Duplyakov DV. Non-coronarogenic causes of increased cardiac troponins in clinical practice. *Journal of Clinical Practice*. 2019; 10(4): 81-93. (In Russ.)]. doi: 10.17816/clinpract16309

3. Marshall L, Lee KK, Stewart SD, Wild A, Fujisawa T, Ferry AV, et al. Effect of exercise intensity and duration on cardiac troponin release. *Circulation*. 2020; 141(1): 83-85. doi: 10.1161/circulationaha.119.041874

4. Bernat-Adell MD, Collado-Boira EJ, Moles-Julio P, Panizo-González N, Martínez-Navarro I, Hernando-Fuster B, et al. Recovery of inflammation, cardiac, and muscle damage biomarkers after running a marathon. *J Strength Cond Res*. 2021; 35(3): 626-632. doi: 10.1519/jsc.00000000000003167

5. Aengevaeren VL, Baggish AL, Chung EH, George K, Kleiven Ø, Mingels AMA, et al. Exercise-induced cardiac troponin elevations: From underlying mechanisms to clinical relevance. *Circulation*. 2021; 144(24): 1955-1972. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056208

6. Дорофейков В.В., Смирнов М.С., Невзорова Т.Г., Шапот Е.В. Оценка степени повреждения мышц и миокарда у спортсменов с использованием биохимических автоматизированных методов. *Теория и практика физической культуры*. 2021; (10): 55-57. [Dorofeykov VV, Smirnov MS, Nevzorova TG, Shapot EV. Automated biochemical methods to assess muscle and myocardial damage in athletes. *Theory and Practice of Physical Culture*. 2021; (10): 49-51. (In Russ.)].

7. Aengevaeren VL, Hopman MTE, Thompson PD, Bakker EA, George KP, Thijssen DHJ, et al. Exercise-induced cardiac troponin I increase and incident mortality and cardiovascular events. *Circulation*. 2019; 140(10): 804-814. doi: 10.1161/circulationaha.119.041627

8. Iorio A, Lombardi CM, Specchia C, Merlo M, Nuzzi V, Ferraro I, et al. Combined role of troponin and natriuretic peptides measurements in patients with Covid-19 (from the Cardio-Covid-Italy multicenter study). *Am J Cardiol*. 2022; 167: 125-132. doi: 10.1016/j.amjcard.2021.11.054

9. Lu JQ, Lu JY, Wang W, Liu Y, Buczek A, Fleysher R, et al. Clinical predictors of acute cardiac injury and normalization of troponin after hospital discharge from Covid-19. *EBioMedicine*. 2022; 76: 103821. doi: 10.1016/j.ebiom.2022.103821

10. Mascia G, Pescetelli F, Baldari A, Gatto P, Seitun S, Sartori P, et al. Interpretation of elevated high-sensitivity cardiac troponin I in elite soccer players previously infected by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. *Int J Cardiol*. 2021; 326: 248-251. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.11.039

11. Efron O, Barda N, Meisel E, Leibowitz A, Fardman A, Rahav G, et al. Myocardial injury in hospitalized patients with Covid-19 infection-risk factors and outcomes. *PLoS One*. 2021; 16(2): e0247800. doi: 10.1371/journal.pone.0247800

12. Liu PP, Blet A, Smyth D, Li H. The science underlying Covid-19: Implications for the cardiovascular system. *Circulation*. 2020; 142(1): 68-78. doi: 10.1161/circulationaha.120.047549

13. Michielsen EC, Bisschops PG, Janssen MJ. False positive troponin result caused by a true macrotroponin. *Clin Chem Lab Med*. 2011; 49(5): 923-925. doi: 10.1515/cclm.2011.147

14. Lam L, Ha L, Gladding P, Tse R, Kyle C. Effect of macrotroponin on the utility of cardiac troponin I as a prognostic biomarker for long term total and cardiovascular disease mortality. *Pathology*. 2021; 53(7): 860-866. doi: 10.1016/j.pathol.2021.04.005

15. Warner JV, Marshall GA. High incidence of macrotroponin I with a high-sensitivity troponin I assay. *Clin Chem Lab Med*. 2016; 54(11): 1821-1829. doi: 10.1515/cclm-2015-1276
16. Губина Е.В., Шипилов А.А. Феномен макропролактинемии. *Проблемы эндокринологии*. 2008; 54(1): 20-23. [Gubina YeV, Shipilov AA. Macroprolactinemia phenomenon. *Problems of Endocrinology*. 2008; 54(1): 20-23. (In Russ.)]. doi: 10.14341/probl200854120-23
17. Wong SL, Isserow S, Pudek M. Macrotrypsin causing elevation in cardiac troponin I. *Can J Cardiol*. 2014; 30(8): 956.E5-956.E6. doi: 10.1016/j.cjca.2014.03.037
18. Ветчинкина Е.В., Рыбина И.Л., Нехвядович А.И., Синиченко Р.П. Влияние тренировочных нагрузок различной направленности на процессы метаболической адаптации у спортсменов в биатлоне. *Прикладная спортивная наука*. 2017; (1): 46-53. [Vetchinkina EV, Rybina IL, Nekhvyadovich AI, Sinichenko RP. The impact of training loads of different orientation on metabolic adaptation's processes in biathlon. *Applied Sports Science*. 2017; (1): 46-53. (In Russ.)].
19. Рыбина И.Л., Нехвядович А.И., Будко А.Н., Мороз Е.А. Мониторинг активности ферментов в спорте высших достижений. *Прикладная спортивная наука*. 2017; (2): 62-71. [Rybina IL, Nekhvyadovich AI, Budko AN, Moroz EA. Monitoring of enzymes' activity in the sport of records. *Applied Sports Science*. 2017; (2): 62-71. (In Russ.)].
20. Бакулев С.Е., Дорофейков В.В., Гольберг Н.Д., Таймазов В.А., Ашкинази С.М., Смирнов М.С. Энзимодиагностика в спортивной практике (обзор литературы и собственный опыт). *Человек. Спорт. Медицина*. 2020; 20(3): 15-24. [Bakulev SE, Dorofeykov VV, Golberg ND, Taymazov VA, Ashkinazi SM, Smirnov MS. Enzyme diagnostics in sports practice (literature review and personal experience). *Human. Sport. Medicine*. 2020; 20(3): 15-24. (In Russ.)]. doi: 10.14529/hsm200302
21. Рыбина И.Л. Физиологические значения активности креатинфосфокиназы у высококвалифицированных спортсменов циклических видов спорта. *Вестник спортивной науки*. 2015; (6): 36-41. [Rybina IL. Physiological values of creatinephosphokinase in elite athletes of cyclic sports. *Sports Science Bulletin*. 2015; (6): 36-41. (In Russ.)].
22. Раджаббадиев Р.М. Биохимические маркеры адаптации высококвалифицированных спортсменов к различным физическим нагрузкам. *Наука и спорт: современные тенденции*. 2019; 7(2): 81-91. [Radzhabkadiyev RM. Biochemical markers of adaptation of highly qualified athletes to various physical activities. *Science and Sport: Current Trends*. 2019; 7(2): 81-91. (In Russ.)].
23. Солонин Ю.Г., Бойко Е.Р., Марков А.Л., Варламова Н.Г., Гарнов И.О., Логинова Т.П., и др. Сравнение физиологических показателей и их реакций на физические нагрузки у лыжников-гонщиков и тхэквондистов. *Спортивная медицина: наука и практика*. 2015; (2): 33-38. [Solonin YuG, Boyko ER, Markov AL, Varlamova NG, Garnov IO, Loginova TP, et al. Comparison of the physiological indices and physical load responses in cross-country skiers and taekwondo practitioners. *Sports Medicine: Research and Practice*. 2015; (2): 33-38. (In Russ.)].
24. Гаврилова Е.А., Чурганов О.А., Белодедова М.Д., Яковлев Ю.В., Рогожников М.А. Внезапная сердечная смерть в спорте. Современные представления. *Теория и практика физической культуры*. 2021; (5): 76-79. [Gavrilova EA, Churganov OA, Belodedova MD, Yakovlev YV, Rogozhnikov MA. Sudden cardiac deaths in sports: Global statistics analysis. *Theory and Practice of Physical Culture*. 2021; (5): 31-33. (In Russ.)].
25. Kavsak PA, Roy C, Malinowski P, Mark CT, Scott T, Clark L, et al. Macrocomplexes and discordant high-sensitivity cardiac troponin concentrations. *Ann Clin Biochem*. 2018; 55(4): 500-504. doi: 10.1177/0004563217734883
26. Lam L, Heron C, Aspin L, Ha L, Kyle CV. Change in troponin concentrations in patients with macrotrypsin: An *in vitro* mixing study. *Clin Biochem*. 2020; 85: 43-48. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2020.08.012
27. Salbach C, Kaya Z. Cardiac troponin I autoantibodies and their potential role in cardiac remodelling. *EBioMedicine*. 2019; 48: 11-12. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.09.005
28. Беляев Н.Г., Лёвочкина Э.Д., Батурин В.А., Ржепаковский И.В., Абасова Т.В., Писков С.И. Динамика аутоантител к белкам кардиомиоцитов на разных этапах моделируемых мышечных нагрузок. *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина*. 2022; 26(1): 51-61. [Belyaev NG, Levochkina ED, Baturin VA, Rzhepakovsky IV, Abasova TV, Piskov SI. Auto-antibodies to cardiomyocyte proteins dynamics at different stages of simulated muscle loads. *RUDN Journal of Medicine*. 2022; 26(1): 51-61. (In Russ.)]. doi: 10.22363/2313-0245-2022-26-1-51-61

Сведения об авторах

Смирнов Михаил Сергеевич – аспирант сектора биохимии спорта, ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт физической культуры», e-mail: smirnovmihail439@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8184-9564>

Дорофейков Владимир Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой биохимии, ФГБОУ ВО «Национальный государственный Университет физической культуры, спорта и здоровья имени П.Ф. Лесгафта, Санкт-Петербург», e-mail: vdorofeykov@ya.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7272-1654>

Гольберг Наталья Давидовна – кандидат биологических наук, доцент, заведующая сектором биохимии спорта, ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт физической культуры», e-mail: ndgolberg@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2689-5503>

Курочкина Евгения Вячеславовна – вице-президент, РОО «Санкт-Петербургская спортивная Федерация лыжных гонок», e-mail: jakonia88@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7512-9621>

Information about the authors

Mikhail S. Smirnov – Postgraduate at the Department of Sports Biochemistry, Saint-Petersburg Scientific-Research Institute for Physical Culture, e-mail: smirnovmihail439@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8184-9564>

Vladimir V. Dorofeykov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Biochemistry, Lesgaft National State University of Physical Education, Sport and Health, St. Petersburg, e-mail: vdorofeykov@ya.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7272-1654>

Natalia D. Golberg – Cand. Sc. (Biol.), Docent, Head of the Department of Sports Biochemistry, Saint-Petersburg Scientific-Research Institute for Physical Culture, e-mail: ndgolberg@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2689-5503>

Evgenia V. Kurochkina – Vice President, St. Petersburg Cross-Country Skiing Federation, e-mail: jakonia88@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7512-9621>

МИКРОБИОЛОГИЯ И ВИРУСОЛОГИЯ MICROBIOLOGY AND VIROLOGY

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ТВЁРДЫХ ПИТАТЕЛЬНЫХ СРЕД ПРИ КУЛЬТИВИРОВАНИИ ИЗОЛЯТОВ *NEISSERIA GONORRHOEA* В ЛАБОРАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ

Носов Н.Ю.,
Шагабиева Ю.З.,
Шпилева М.В.,
Соломка В.С.

ФГБУ «Государственный научный центр
дерматовенерологии и косметологии»
Минздрава России (107076, г. Москва,
ул. Короленко, 3, стр. 6, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Шпилева Марина Валентиновна,
e-mail: aniram1970@list.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. *Neisseria gonorrhoeae* – факультативно анаэробный микроорганизм, крайне требовательный к составу питательной среды и условиям культивации. В ситуации нарастающего дефицита и увеличения стоимости зарубежных компонентов для приготовления твёрдых питательных сред актуальным является исследование возможности выращивать труднокультивируемые микроорганизмы на питательных средах отечественного производства.

Цель исследования. Проведение оценки роста колоний возбудителя гонококковой инфекции на двух типах твёрдых питательных сред – шоколадном агаре с ростовыми и селективными добавками, приготовленном с использованием импортных реагентов, и шоколадном агаре с ростовыми добавками производства российской компании ООО «Гем» (Москва).

Материалы и методы. В исследовании был использован контрольный штамм *N. gonorrhoeae* NCTC 12700/ATCC 49226 и два вида шоколадного агара: приготовленный в ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России с использованием импортных компонентов и от отечественного производителя ООО «Гем».

Результаты. Была выявлена равноценность ростовых свойств исследованных питательных сред при культивировании чистой культуры гонококка.

Закключение. Готовый к использованию шоколадный агар с ростовыми добавками производства ООО «Гем» может успешно использоваться в лаборатории для культивирования чистой культуры *N. gonorrhoeae*. Первичное выделение штаммов *N. gonorrhoeae* из клинического материала более целесообразно проводить на среде, обеспечивающей подавление роста посторонней микрофлоры за счёт включения антибиотикосодержащей добавки. Организация производства отечественных бактериологических сред для микроорганизмов с высокими питательными потребностями снижает зависимость отечественной микробиологии от импорта и обеспечивает быструю их доставку в лаборатории.

Ключевые слова: *Neisseria gonorrhoeae*, питательная среда, лабораторная диагностика, шоколадный агар, селективная добавка, Isovitalex, VCAT, ингибитор Мартина и Льюиса

Статья поступила: 16.02.2023
Статья принята: 13.06.2023
Статья опубликована: 11.07.2023

Для цитирования: Носов Н.Ю., Шагабиева Ю.З., Шпилева М.В., Соломка В.С. Сравнение эффективности использования твёрдых питательных сред при культивировании изолятов *Neisseria gonorrhoeae* в лабораторных условиях. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(3): 90-95. doi: 10.29413/ABS.2023-8.3.9

COMPARISON OF THE EFFECTIVENESS OF SOLID NUTRIENT MEDIUM IN THE *IN VITRO* CULTIVATION OF *NEISSERIA GONORRHOEAE* ISOLATES

Nosov N.Yu.,
Shagabieva Yu.Z.,
Shpilevaya M.V.,
Solomka V.S.

State Scientific Center
of Dermatovenereology
and Cosmetology
(Korolenko str. 3, build. 6,
Moscow 107076, Russian Federation)

Corresponding author:
Marina V. Shpilevaya,
e-mail: aniram1970@list.ru

ABSTRACT

Background. *Neisseria gonorrhoeae* is a facultatively anaerobic microorganism which is extremely demanding to the composition of a nutrient media and cultivation conditions. In a situation of the increasing shortage and cost of foreign components for the preparation of solid nutrient media, it is important to study the possibility of growing hard-to-cultivate microorganisms on domestically produced nutrient media.

The aim of the study. To evaluate the growth of gonococcus colonies on two types of solid nutrient media – chocolate agar with growth and selective additives prepared using imported reagents and chocolate agar with growth additives manufactured by "Gem LTD" (Moscow, Russian Federation).

Materials and methods. A reference strain of *N. gonorrhoeae* NCTC 12700/ ATCC 49226 and two types of chocolate agar (the first one – prepared in the State Scientific Center of Dermatovenereology and Cosmetology using imported components and the other one – from the domestic manufacturer "Gem LTD") were used in the research.

Results. The equivalence of the growth properties of both studied types of nutrient media when cultivating pure gonococcus was revealed.

Conclusions. Ready-to-use chocolate agar with growth additives produced by "Gem LTD" can be successfully used in the laboratory for the cultivation of *N. gonorrhoeae* pure culture. Primary isolation of *N. gonorrhoeae* strains from clinical material is more appropriate to carry out on a medium that suppresses the growth of foreign microflora due to the inclusion of antibiotic additive. The organization of production of domestic bacteriological media for microorganisms with high nutrient requirements reduces the dependence of domestic microbiology on import and ensures their rapid delivery to laboratories.

Key words: *Neisseria gonorrhoeae*, nutrient medium, laboratory diagnostics, chocolate agar, selective supplement, Isovitalex, VCAT, Martin and Lewis inhibitor

Received: 16.02.2023
Accepted: 13.06.2023
Published: 11.07.2023

For citation: Nosov N.Yu., Shagabieva Yu.Z., Shpilevaya M.V., Solomka V.S. Comparison of the effectiveness of solid nutrient medium in the *in vitro* cultivation of *Neisseria gonorrhoeae* isolates. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(3): 90-95. doi: 10.29413/ABS.2023-8.3.9

ВВЕДЕНИЕ

Возбудитель гонококковой инфекции *Neisseria gonorrhoeae* является факультативно анаэробным микроорганизмом, требовательным к составу питательных сред и условиям культивирования. В принятой Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) «Глобальной стратегии сектора здравоохранения по инфекциям, передаваемым половым путём, 2016–2021» [1] гонорея указывается в качестве одной из трёх наиболее важных инфекций, передаваемых половым путём (ИППП), борьба с которыми требует неотложных и согласованных действий на межгосударственном уровне. Возбудитель гонококковой инфекции также был включён в «Список ВОЗ приоритетных возбудителей заболеваний для НИОКР в области создания новых антибиотиков» с высоким уровнем приоритетности [2]. Актуальность гонококковой инфекции определяется её способностью вызывать высокую заболеваемость среди лиц репродуктивного возраста с выраженным негативным воздействием на фертильность и повышать риск ко-инфицирования другими ИППП. Важно также отметить отсутствие средств специфической профилактики и прогрессирующую устойчивость *N. gonorrhoeae* к антимикробным препаратам [3].

Выделение чистой культуры гонококка – классический культуральный метод, который до сих пор является «золотым стандартом» диагностики гонореи. Принципиальным преимуществом метода является выделение жизнеспособной культуры *Neisseria gonorrhoeae*, которая используется для проведения дальнейших молекулярно-биологических и генетических исследований, а также для оценки чувствительности микроорганизма к антимикробным препаратам, проводимой бактериологическим методом [4, 5].

Культуральная среда для выделения *N. gonorrhoeae* включает основу агар, предоставляющую питательные вещества в форме казеина и пептонов, фосфатный буфер для поддержания pH и кукурузный крахмал для нейтрализации токсичных жирных кислот, которые могут присутствовать в агаре. Гемоглобин из бычьей крови обеспечивает доставку X-фактора (гемин). Обогащающая добавка Isovitalex является источником витаминов, аминокислот, коэнзимов, глюкозы, ионов железа и других факторов, улучшающих рост нейссерий. Селективная среда отличается от обычной культуральной среды тем, что содержит противомикробные агенты (например, ванкомицин, колистин и нистатин или другой противогрибковый агент), которые ингибируют рост других бактерий и грибов, не подавляя рост гонококков. Использование селективных сред способствует изоляции чистой культуры нейссерии, т. к. анатомический источник образца также обычно содержит другие виды бактерий, хотя было показано, что в редких случаях некоторые штаммы гонококков могут быть чувствительны к используемым концентрациям ванкомицина [6]. Среда для выделения *N. gonorrhoeae*

должна быть недорогой, но отличаться специфичностью и чувствительностью.

В ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» (ГНЦДК) Минздрава России в связи с практической реализацией в России международной программы GASP (Gonococcal Antimicrobial Surveillance Programme) [7] в 2008 г. был разработан пакет «Стандартных операционных процедур» (СОП), включающий «Стандартные операционные процедуры по проведению видовой идентификации возбудителя гонореи» [8]. В документе предложены среды для первичного выделения *N. gonorrhoeae* из клинических образцов и для последующего культивирования с целью определения антибиотикорезистентности. Для выделения *N. gonorrhoeae* используют шоколадный агар на основе GC Medium Agar Base. В соответствии с СОП, при приготовлении неселективной культуральной среды к основе GC Medium Agar Base добавляются бычий гемоглобин и ростовая добавка Isovitalex. Для получения селективного агара дополнительно вносится добавка VCAT (ингибитор Мартина и Льюиса), содержащая ванкомицин, колистин, анизомицин и триметоприм.

В связи с введением экономических санкций в отношении Российской Федерации со стороны США, стран Евросоюза и ряда других государств закупка продукции для бактериологических высокотехнологичных питательных сред ограничена, поэтому представляется актуальным поиск отечественных импортзамещающих питательных сред. Одной из отечественных компаний, осуществляющих промышленный выпуск готовых питательных сред с составом, пригодным для выращивания культур возбудителя гонококковой инфекции, является ООО «Гем» (Москва).

Целью настоящего исследования была оценка эффективности роста колоний *N. gonorrhoeae* на двух видах шоколадного агара – производства ООО «Гем» (специализированный агар для культивирования *N. gonorrhoeae*) и среды, приготовленной из реагентов импортного производства в соответствии с СОП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для выращивания культуры *N. gonorrhoeae* использовали два вида шоколадного агара – производства компании ООО «Гем» и приготовленного согласно инструкции в СОП по проведению видовой идентификации возбудителя гонореи, разработанной в ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России.

Шоколадный агар производства компании ООО «Гем» представляет собой плотную питательную среду, приготовленную в соответствии с требованиями ТУ 9385-003-16665457-2013 [9]. В состав агара входит дефибринированная овечья кровь, которая обогащает среду железосодержащим пигментом гемом (фактор роста X). Термостабильный гемин высвобождается из эритроцитов, когда кровь добавляется к основе

шоколадного агара при температуре около 80 °С. Для улучшения ростовых свойств питательной среды в охлаждённый до температуры 45–50 °С шоколадный агар дополнительно вносится термолабильный фактор V (НАД, никотинамидадениндинуклеотид), который участвует в окислительно-восстановительных реакциях. Готовая к использованию среда разливается в чашки Петри диаметром 90 мм. Чашки со средой герметично упаковываются в полиэтиленовые пакеты и хранятся в сухом защищённом от света месте при температуре 2–8 °С в течение 2 месяцев.

При приготовлении шоколадного агара в ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России в соответствии с СОП используются компоненты, имеющие импортное происхождение: GC Medium Agar Base производится индийскими или американскими фирмами (Pronadisa, Thermo Fisher Scientific, Becton Dickinson); гемоглобин бычий лиофилизированный (Hemoglobin Bovine), Isovitalex и VCAT закупаются преимущественно у американского поставщика Becton Dickinson. Приготовление навесок и автоклавирование основы агара и гемоглобина проводятся на базе лабораторного центра ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России; добавки вносятся непосредственно перед заливкой чашек. Используются чашки диаметром 90 мм, которые после заливки и подсушивания упаковываются в полиэтиленовые пакеты и хранятся при температуре 2–8 °С до 3 недель.

Для контроля качества сред использовали эталонный штамм *N. gonorrhoeae* NCTC 12700/ATCC 49226, рекомендованный для тестирования чувствительности к антибиотикам [10]. Штамм хранился в криосреде при температуре –80 °С и за сутки до исследования со среды хранения был посеян в чашки Петри со средой, приготовленной в соответствии с СОП.

Из ночной культуры эталонного штамма готовили солевую суспензию, эквивалентную стандарту McFarland 0,5 – 10^8 колониеобразующих единиц в мл (КОЕ/мл), а на её основе – тестовые инокуляты 10^4 , 10^3 и 10^2 КОЕ/мл. Посев каждого инокулята осуществляли на 3 чашки шоколадного агара каждого из производителей в объёме 0,1 мл, что соответствовало 10^3 , 10^2 и 10 КОЕ. Для контроля стерильности по 3 чашки с шоколадным агаром каждого производителя инкубировали без посева.

Характер роста и количество выросших на поверхности агара колоний оценивали через 24 и 48 ч инкубации при 37 °С и повышенном (3–5 %) содержании CO₂. При исследовании осуществляли качественный и количественный контроль роста *N. gonorrhoeae* на питательных средах. Качественный контроль основан на оценке характера роста тестовой культуры. Показателем количественного контроля был выход микробных клеток при посеве тестовых инокулятов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Через 24 ч инкубации на всех трёх чашках с шоколадным агаром производства ООО «Гем» отмечен

рост колоний размером до 0,5 мм в диаметре, не прозрачных, округлой формы. Количество выросших колоний было прямо пропорционально количеству посеянных (рис. 1), а именно: на чашках с посевом 10^3 КОЕ/мл выросло в среднем 750 колоний *N. gonorrhoeae* на чашку, с посевом 10^2 КОЕ/мл – 90 колоний, с посевом 10 КОЕ/мл – 7 колоний. На всех чашках со средой, приготовленной в соответствии с СОП, рост колоний спустя сутки после посева отсутствовал, но через 48 ч колонии нейссерий появились в следующих количествах: на чашках с посевом 10^3 КОЕ/мл их количество выросло в среднем до 950 колоний на чашку; на чашках с посевом 10^2 КОЕ/мл – до 80 колоний; на чашках с посевом 10 КОЕ/мл – до 7 колоний. Независимо от среды культивирования все колонии были серого цвета, с блестящей поверхностью, непрозрачные, выпуклые, округлой формы, 1,5–2 мм в диаметре. Принадлежность микроорганизмов к роду *Neisseria* подтверждалась оксидазным тестом: на выросшие колонии наносили одну каплю реагента тетраметил-пара-фенилендиаминдигидрохлорида, через 10 с колонии приобретали синюю окраску (рис. 2).



РИС. 1.
Колонии *N. gonorrhoeae* на шоколадном агаре производства ООО «Гем» через 24 ч после посева 10 КОЕ на чашку

FIG. 1.
N. gonorrhoeae colonies on chocolate agar manufactured by "Gem LTD" 24 hours after inoculation with 10 CFU per plate

На контрольных чашках, на которых не производился посев, спустя 24 и 48 ч инкубации не отмечался рост посторонней микрофлоры, что подтверждает факт отсутствия контаминации питательных сред на всех этапах приготовления.

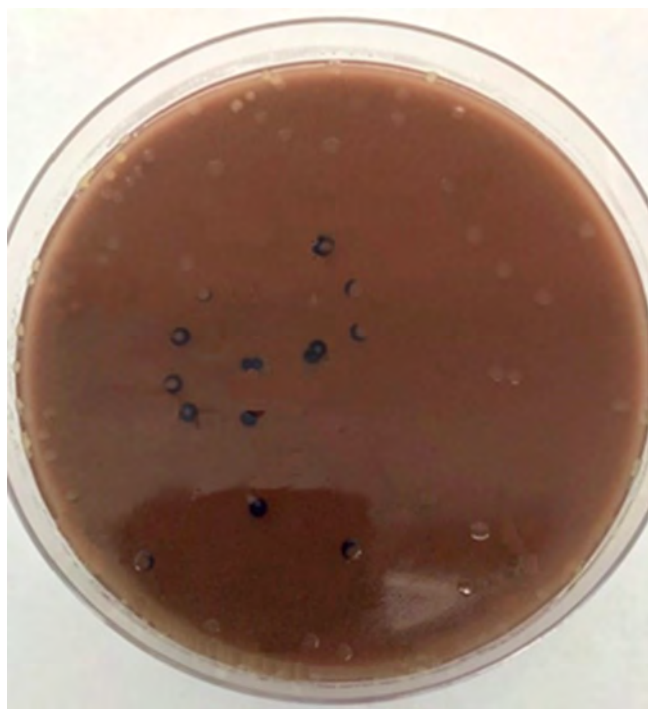


РИС. 2.

Колонии *N. gonorrhoeae* на шоколадном агаре производства ООО «Гем» через 48 ч после посева 100 КОЕ на чашку: оксидазный тест

FIG. 2.

N. gonorrhoeae colonies on chocolate agar manufactured by "Gem LTD" 48 hours after inoculation with 100 CFU per plate: oxidase test

Таким образом, шоколадный агар – как приготовленный в соответствии с СОП, так и производства компании «Гем» – обеспечивает рост и проявление типичных культурально-морфологических свойств гонококка в течение 24–48 ч. Более позднее появление колоний *N. gonorrhoeae* на среде, приготовленной в соответствии с СОП, объясняется наличием селективной добавки VCAT, содержащей антимикробные препараты (ванкомицин, колистин, анизомицин и триметоприм), задерживающие, в том числе, и рост гонококка.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведённое исследование показало равноценность ростовых свойств шоколадного агара, приготовленного как в соответствии с СОП, так и в компании «Гем». Оба вида культуральной среды поддерживают рост тестового штамма гонококка даже при таком низком уровне тестового посева, как 10^2 КОЕ/мл, что важно при выделении чистой культуры гонококка из клинического материала.

Готовый к использованию шоколадный агар с ростовыми добавками производства ООО «Гем» может успешно использоваться в лаборатории для культивирования чистой культуры *N. gonorrhoeae*, в частности для проведения работ по плановому пересеву ко-

лоний в рамках коллекционной или иной лабораторной и экспериментальной деятельности. При добавлении к агару селективных компонентов он может быть испытан на выделение патогенных нейссерий также из клинических образцов. Таким образом, в условиях экономических и иных санкций, приводящих к ограничению ввоза реагентов для приготовления питательных сред зарубежного производства, наличие отечественных сред высокого качества для работ с труднокультивируемыми микроорганизмами, к которым относится *N. gonorrhoeae*, является особо важным для непрерывного осуществления работ по мониторингу антимикробной резистентности.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. World Health Organization. *Global health sector strategy on sexually transmitted infections, 2016–2021*. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-RHR-16.09> [date of access: 11.04.2023].
2. WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed. 27.02.2017. URL: <https://www.who.int/ru/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed/> [date of access: 11.04.2023].
3. Кубанов А.А., Соломка В.С., Рахматулина М.Р., Дерябин Д.Г. Устойчивость *Neisseria gonorrhoeae* к антимикробным препаратам и средства терапии гонококковой инфекции: вчера, сегодня, завтра. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2022; 98(3): 15–23. [Kubanov AA, Solomka VS, Rakhmatulina MR, Deryabin DG. Antimicrobial resistance of *Neisseria gonorrhoeae* and gonococcal infection therapy: Yesterday, today, tomorrow. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2022; 98(3): 15–23. (In Russ.)]. doi: 10.25208/vdv1317
4. Общероссийская общественная организация «Российское общество дерматовенерологов и косметологов», Российское общество акушеров-гинекологов. *Гонококковая инфекция: клинические рекомендации*. 2021. [All-Russian Public Organization "Russian Society of Dermatovenereologists and Cosmetologists", Russian Society of Obstetricians and Gynecologists. *Gonococcal infection: Clinical guidelines*. 2021. (In Russ.)]. URL: <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-gonokokkovaja-infektsija-utvminzdravom-rossii/> [date of access: 11.05.2023].
5. Рэдклиф К. *Европейские стандарты диагностики и лечения заболеваний, передаваемых половым путем*. М.: Медицинская литература; 2021. [Radcliffe K. *European standards for diagnosis and treatment of sexually transmitted diseases*. Moscow: Meditsinskaya literatura; 2021. (In Russ.)].
6. Mirrett S, Reller LB, Knapp JS. *Neisseria gonorrhoeae* strains inhibited by vancomycin in selective media and correlation with auxotype. *J Clin Microbiol*. 1981; 14: 94–99. doi: 10.1128/jcm.14.1.94-99.1981
7. Wi T, Lahra MM, Ndowa F, Bala M, Dillon J-AR, Ramon-Pardo P, et al. Antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*: Global surveillance and a call for international collaborative

action. *PLoS Med.* 2017; 14(7): e1002344. doi: 10.1371/journal.pmed.1002344

8. Кубанова А.А., Кубанов А.А., Фриго Н.В., Полевщикова С.А., Соломка В.С., Лесная И.Н., и др. *Стандартные операционные процедуры по проведению видовой идентификации возбудителя гонореи. Сборник стандартных операционных процедур (СОП № ГОН 003/04; СОП № ГОН 004/04; СОП № ГОН 005/04).* М.: ООО «ДЭК-ПРЕСС»; 2008. [Kubanova AA, Kubanov AA, Frigo NV, Polevshchikova SA, Solomka VS, Lesnaya IN, et al. *Standard operating procedures for species identification of the gonorrhea pathogen. Collection of standard operating procedures (SOP No. GON 003/04; SOP No. GON 004/04; SOP No. GON 005/04).* Moscow: ООО «ДЕКС-ПРЕСС»; 2008. (In Russ.). URL: https://www.cnikvi.ru/upload/files/369_SOP_ident_gonorei.pdf [date of access: 11.04.2023].

9. *Плотная питательная среда для выделения прихотливых микроорганизмов, готовая к использованию, шоколадный агар с ростовыми добавками по ТУ 9385-003-16665457-2013:* Регистрационное удостоверение на медицинское изделие № РЗН 2014/2242 от 31.12.2014. [Dense nutrient medium for the isolation of fastidious microorganisms, ready to use, chocolate agar with growth additives according to TU 9385-003-16665457-2013: Registration certificate for a medical device No. RZN 2014/2242 d.d. from 31.12.2014. (In Russ.). URL: <https://nevacert.ru/reestry/med-reestr/rzn-2014-2242-2796> [date of access: 11.04.2023].

10. CLSI methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically: Approved standard; 9th ed. Wayne, PA; 2014.

Сведения об авторах

Носов Никита Юрьевич – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник отдела лабораторной диагностики ИППП и дерматозов, ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, e-mail: nnosov@cnikvi.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3967-8359>

Шагабиева Юлия Зинуровна – кандидат химических наук, старший научный сотрудник отдела лабораторной диагностики ИППП и дерматозов, ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, e-mail: shagabieva1412@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7595-0276>

Шpilevaya Марина Валентиновна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела лабораторной диагностики ИППП и дерматозов, ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, e-mail: shpilevaya@cnikvi.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9957-4009>

Соломка Виктория Сергеевна – доктор биологических наук, советник директора по науке, ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России; e-mail: solomka@cnikvi.ru, <https://orcid.org/0000-00026841-8599>

Information about the authors

Nikita Yu. Nosov – Cand. Sc. (Biol.), Leading Research Officer at the Department of Laboratory Diagnostics of Sexually Transmitted Infections and Dermatoses, State Scientific Center of Dermatovenereology and Cosmetology, e-mail: nnosov@cnikvi.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3967-8359>

Yulia Z. Shagabieva – Cand. Sc. (Chem.), Senior Research Officer at the Department of Laboratory Diagnostics of Sexually Transmitted Infections and Dermatoses, State Scientific Center of Dermatovenereology and Cosmetology, e-mail: shagabieva1412@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7595-0276>

Marina V. Shpilevaya – Cand. Sc. (Biol.), Senior Research Officer at the Department of Laboratory Diagnostics of Sexually Transmitted Infections and Dermatoses, State Scientific Center of Dermatovenereology and Cosmetology, e-mail: shpilevaya@cnikvi.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9957-4009>

Viktoria S. Solomka – Dr. Sc. (Biol.), Advisor to the Director for Science, State Scientific Center of Dermatovenereology and Cosmetology, e-mail: solomka@cnikvi.ru, <https://orcid.org/0000-00026841-8599>

МОРФОЛОГИЯ, ФИЗИОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ MORPHOLOGY, PHYSIOLOGY AND PATHOPHYSIOLOGY

ВЛИЯНИЕ ОБОНЯТЕЛЬНОГО И ВКУСОВОГО ВОСПРИЯТИЯ НА МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ ГОМЕОСТАЗ У ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ

Самойлова Ю.Г.¹,
Подчиненова Д.В.¹,
Матвеева М.В.¹,
Кудлай Д.А.^{2,3},
Олейник О.А.¹,
Толмачев И.В.¹,
Каверина И.С.¹,
Вачадзе Т.Д.¹,
Коваренко М.А.¹,
Логонова О.А.¹

¹ ФГБОУ ВО «Сибирский государственный
медицинский университет»

Минздрава России (634050, г. Томск,
Московский тракт, 2, Россия)

² ФГАОУ ВО Первый Московский
государственный медицинский
университет имени И.М. Сеченова
Минздрава России
(Сеченовский Университет)

(119991, г. Москва,
ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Россия)

³ ФГБУ «Государственный научный центр
«Институт иммунологии» Федерального
медико-биологического агентства
(115522, г. Москва, Каширское шоссе, 24,
Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Подчиненова Дарья Васильевна,
e-mail: darvas_42@mail.ru

РЕЗЮМЕ

В настоящее время ожирение представляет собой серьёзную глобальную проблему общественного здравоохранения. В результате в последние десятилетия наблюдается рост интереса к изучению влияния этого заболевания на функционирование центральной нервной системы. К одному из наименее изученных аспектов можно отнести влияние, которое ожирение оказывает на сенсорные системы.

Системы обоняния и вкуса тесно связаны с различными жизненно важными функциями, такими как активация защитных механизмов организма, стимуляция пищеварительных рефлексов. Кроме того, известно, что данные сенсорные системы играют важную роль в механизмах потребления пищи за счёт регуляции аппетита и насыщения, влияя на выбор продуктов и, следовательно, участвуют в развитии ожирения. Ряд клинических исследований продемонстрировали, что пациенты с ожирением чаще страдают от гипосмии по сравнению с худыми людьми того же возраста.

Причины, по которым существует эта взаимосвязь, во многом остаются неясными. Целью данного обзора является оценка имеющихся данных по этой тематике и определение новых перспективных областей для дальнейших исследований. Обзор проведён в базах PubMed за 2017–2023 гг.

Ключевые слова: ожирение, обоняние, вкус, сенсорные системы

Для цитирования: Самойлова Ю.Г., Подчиненова Д.В., Матвеева М.В., Кудлай Д.А., Олейник О.А., Толмачев И.В., Каверина И.С., Вачадзе Т.Д., Коваренко М.А., Логонова О.А. Влияние обонятельного и вкусового восприятия на метаболический гомеостаз у пациентов с ожирением. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(3): 96-105. doi: 10.29413/ABS.2023-8.3.10

Статья поступила: 13.02.2023

Статья принята: 15.06.2023

Статья опубликована: 11.07.2023

THE IMPACT OF OLFATORY AND GUSTATORY PERCEPTION ON METABOLIC HOMEOSTASIS IN OBESE PATIENTS

Samoilova Iu.G.¹,
Podchinenova D.V.¹,
Matveeva M.V.¹,
Kudlay D.A.^{2,3},
Oleynik O.A.¹,
Tolmachev I.V.¹,
Kaverina I.S.¹,
Vachadze T.D.¹,
Kovarenko M.A.¹,
Loginova O.A.¹

¹ Siberian State Medical University
(Moskovsky trakt 2, Tomsk 634050,
Russian Federation)

² I.M. Sechenov First Moscow State
Medical University of the Ministry
of Health Care of Russian Federation
(Sechenov University)
(Trubetskaya str. 8 building 2,
Moscow 119991, Russian Federation)

³ National Research Center – Institute
of Immunology, Federal Medical
and Biological Agency of Russia
(Kashirskoe highway 24, Moscow 115522,
Russian Federation)

Corresponding author:
Daria V. Podchinenova,
e-mail: darvas_42@mail.ru

ABSTRACT

Obesity is currently a major global public health problem. As a result, in recent decades there has been a growing interest in studying the impact of this disease on the functioning of the central nervous system. One of the least understood aspects is the impact that obesity has on sensory systems.

The olfactory and gustatory systems are closely related to various vital functions, such as the nocifensors activation, the stimulation of digestive reflexes. In addition, these sensory systems are known to play an important role in the mechanisms of food consumption through the regulation of appetite and satiety, influencing food choice and, therefore, they are involved in the development of obesity. A number of clinical studies have shown that obese patients are more likely to suffer from hyposmia compared to lean people of the same age.

The reasons why this relationship exists remain largely unclear. The aim of this review is to assess the available data on this topic and to identify new promising areas for further research. The review was conducted in the PubMed databases for 2017–2023.

Key words: obesity, olfaction, taste, sensory systems

For citation: Samoilova Iu.G., Podchinenova D.V., Matveeva M.V., Kudlay D.A., Oleynik O.A., Tolmachev I.V., Kaverina I.S., Vachadze T.D., Kovarenko M.A., Loginova O.A. The impact of olfactory and gustatory perception on metabolic homeostasis in obese patients. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(3): 96–105. doi: 10.29413/ABS.2023-8.3.10

Received: 13.02.2023
Accepted: 15.06.2023
Published: 11.07.2023

Ожирение – это сложное многофакторное заболевание, определяемое избыточной жировой массой, которая представляет риск для здоровья [1]. Являясь серьёзной проблемой общественного здравоохранения во всём мире и одним из основных факторов, определяющих инвалидизацию и смертность, ожирение повышает риск развития хронических неинфекционных заболеваний, таких как сахарный диабет 2-го типа и метаболический синдром, артериальная гипертензия и многие другие.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), более 1 млрд человек в мире страдают ожирением – 650 млн взрослых, 340 млн подростков и 39 млн детей. Это число продолжает расти и, по оценкам экспертов, к 2025 г. около 167 млн человек – взрослых и детей – будут иметь какие-либо осложнения ожирения.¹

Долгое время последствия для центральной нервной системы, к которым могут приводить нарушения обмена веществ, игнорировались. В 1950-х годах начали изучаться последствия сахарного диабета для функций мозга, и было отмечено, что этот орган также страдает от гипергликемии, что приводит к развитию поведенческих и когнитивных изменений. Совсем недавно было изучено его влияние на сенсорные системы [2].

Помимо того, что головной мозг является центром идентификации запахов пищи, он имеет рецепторы к большинству гормонов, нейропептидов и питательных веществ, ответственных за пищевое поведение. Последствия модификаций гомеостаза организма, перегрузки питательными веществами и изменения сенсорных систем в развитии и поддержании ожирения до сих пор не выяснены.

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Вкус и обоняние – это полимодальные сенсорные системы, обеспечивающие коммуникацию со многими структурами головного мозга, которые регулируют важнейшие висцеральные функции, включая метаболизм, а также эндокринную, сердечно-сосудистую, дыхательную и иммунную системы.

В повседневной жизни вкус и обоняние считаются относительно не важными для многих людей. В действительности нарушения в данной сфере могут даже не распознаваться самими пациентами [3].

Продолжающаяся пандемия COVID-19 вызвала интерес к изучению вкуса и обоняния, но даже в этом случае anosmia и dysgeusia считаются любопытными симптомами, которые в лучшем случае могут помочь в ранней дифференциальной диагностике доброкачественных инфекций дыхательных путей [4] или стать вероятным признаком последующего вовлечения центральной нервной системы (ЦНС), связанного с так называемым Long-COVID, являясь проявлением когнитивных нарушений [5].

По данным исследований, потеря обоняния при COVID-19 встречалась в диапазоне от 11 до 84 % случаев; такой разброс обусловлен использованием различных диагностических методик [6]. При этом психофизическое тестирование надёжнее, чем результаты, полученные путём субъективной оценки [7, 8].

Таким образом, фактическая распространённость этих расстройств вряд ли может быть изучена, потому что пациенты могут не сообщать о бессимптомном заболевании или не знать о наличии данных отклонений [8].

У большинства пациентов с COVID-19 вкус и обоняние нарушены, что представляет собой лишь небольшую часть диффузной хемосенсорной неадекватности. Дисрегуляция хемосенсорных систем может лежать в основе гораздо более высокого уровня смертности от острого респираторного дистресс-синдрома COVID-19 по сравнению с острым респираторным синдромом различного происхождения.

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ НАРУШЕНИЯМИ ВКУСА, ОБОНЯНИЯ И СОМАТИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Несмотря на то, что обонятельные и/или вкусовые нарушения стали широко исследоваться в связи с пандемией COVID-19, они также выявляются при различных физиологических и патологических состояниях, таких как старение [9], нейродегенеративные заболевания [10, 11], аутоиммунные [12, 13] и онкологические [14] заболевания, дисметаболические расстройства [15–18].

Следует отметить, что некоторые из вышеупомянутых заболеваний, которые могут коррелировать с нарушением вкуса/обоняния, являются факторами риска смертельного исхода вирусной инфекции SARS-CoV-2, например, ожирение [19], пожилой возраст, сердечно-сосудистые заболевания, деменция, сахарный диабет и хронические заболевания печени или почек [20, 21].

При хронических неинфекционных заболеваниях, таких как артериальная гипертензия, сахарный диабет или рак, постоянно сообщалось об ухудшении вкуса и/или обоняния. Это может сигнализировать о диффузной хемосенсорной недостаточности, возможно, ухудшающей прогноз этих пациентов.

В обычных жизненных условиях хеморецепторное нарушение одной системы, похоже, не приводит к прогрессированию хронических неинфекционных заболеваний. Данная неисправность, предположительно, в значительной степени компенсируется другими хемосенсорными механизмами. Однако в условиях стресса, например, во время пневмонии COVID-19, а также метаболического дисбаланса [22, 23] эта система может стать жизненно важной для того, чтобы головной мозг мог организовать эффективный функциональный гомеостатический ответ, который может значительно увеличить продолжительность жизни. Это означает, что нарушение нескольких хемосенсорных систем может привести к тяжёлым последствиям во время ряда заболеваний [23].

¹ <https://www.who.int/news/item/04-03-2022-world-obesity-day-2022-accelerating-action-to-stop-obesity>

ВЛИЯНИЕ ХЕМОСЕНСОРНЫХ СИСТЕМ НА МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ В ОРГАНИЗМЕ

Обоняние или нарушения вкуса могут быть количественными или качественными [24] и предположительно оказывают влияние на пищевое и социальное поведение, настроение, а также на качество жизни и работоспособность [25].

В действительности все клетки организма человека могут обнаруживать присутствие различных молекул в окружающей среде, но лишь немногие могут использовать данную способность для информирования ЦНС об организации адаптивных нервных или нейроэндокринных реакций, которые могут повлиять на весь организм.

Помимо обоняния и вкуса, другие клетки отслеживают широкий спектр химических веществ внутри нашего организма: каротидные тельца, одиночные хеморецепторные клетки, лёгочные нейроэндокринные клетки и enteroхромафиновые клетки [26].

Хемосенсорная система обоняния, вероятно, является наиболее изученной. Восприятие запахов может происходить через слизистую носа (ортоназальное восприятие) или через ротовую полость (ретроназальное восприятие) [27] через семитрансмембранные G-белковые рецепторы (GPCR, G protein-coupled receptors).

Примечательно, что аналогичные рецепторы выражены во многих других тканях [28] и глубоко вовлечены, среди прочего, в ангиогенез и модуляцию сосудистого тонуса [29], а также в регулирование метаболизма липидов и глюкозы [30].

Кроме того, рецепторы многих гормонов присутствуют в обонятельной слизистой оболочке, включая рецепторы инсулина, лептина, орексина, холецистокинина, адипонектина, нейропептида Y (НПУ) и грелина в дополнение к транспортёрам глюкозы [31].

Дисфункция каротидного тельца/глоссофарингеального нерва также постулируется в потенциальном патогенезе нереспираторных заболеваний, таких как метаболический синдром, сахарный диабет 2-го типа и артериальная гипертензия [23, 32, 33].

В исследованиях последних лет выдвигалась гипотеза о том, что вагальная дисфункция играет роль в развитии ожирения и метаболического синдрома [34], но в целом в клинической практике в настоящее время вовлечению хемосенсорных систем в эти заболевания уделяется мало внимания. Возможное объяснение заключается в том, что функции этих систем не считаются жизненно необходимыми для человека и, следовательно, их исследование занимает незначительное положение в рамках рутинного медицинского обследования [23].

Возможно, необходимо рассмотреть два поразительно противоположных заболевания: кахексию (которая включает в себя увеличение расходов энергии в состоянии покоя, анорексию) и ожирение.

Эти многофакторные синдромы имеют общие биохимические характеристики. Помимо изменения потребления пищи, присутствуют аналогичные метаболические изменения, такие как резистентность к инсулину, потеря мышечной

ткани, изменение расхода энергии (при обоих заболеваниях, повышенное или уменьшенное в зависимости от пациента), повышенный липолиз, нерегулируемый избыточный белковый катаболизм, хроническое воспаление [35], дисрегуляция иммунной системы [36, 37]. У большинства пациентов присутствуют аналогичные множественные эндокринные дисфункции и, в частности, повышение уровня периферического серотонина [38]. Как центральный, так и периферический уровень этого гормона из enteroхромафиновых клеток является основным компонентом регуляции метаболизма [39]. Все эти параметры в значительной степени находятся под контролем хемосенсорных систем. Причинно-следственные отношения ещё не установлены, но их стоит изучить.

ВЛИЯНИЕ ВКУСОВОЙ РЕЦЕПЦИИ НА НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ АППЕТИТА

Языковые вкусовые рецепторы отвечают на различные вкусовые стимулы выделением различных комбинаций нейропептидов. Эти пептиды распознаются рецепторами, расположенными на самих клетках вкусовой почки для межклеточной коммуникации (аутокринной/паракринной) или на соседних афферентных сенсорных нервных волокнах для передачи вкусовой информации в головной мозг [40]. Примерами нейропептидов, вырабатываемых клетками вкусовых рецепторов, являются глюкагон, глюкагоноподобный пептид-1 (GLP-1, glucagon-like peptide 1), холецистокинин (ХЦК), НПУ, пептид тирозин-тирозин (ПТТ), вазоактивный кишечный пептид, грелин и галанин [40]. Хотя аденозинтрифосфат (АТФ) является основным нейромедиатором, передающим сигналы на афферентные нервные волокна, эти пептиды могут функционировать как котрансммиттеры, формирующие физиологический ответ на различные стимулы [41].

Некоторые из этих пептидов играют известную роль в потреблении пищи и утилизации энергии, что позволяет предположить, что восприятие питательных веществ в ротовой полости может влиять на метаболизм всего организма через нейронные и эндокринные пути. Когда эти гормоны попадают во внеклеточное пространство lamina propria, они могут воздействовать на соседние клетки (паракринные) или проникать в кишечные капилляры и лимфатические сосуды для воздействия на другие периферические органы (эндокринные) [42].

Однако до сих пор остаётся неясным, действительно ли эти пептиды вкусовых рецепторов вызывают эндокринные эффекты, попадая в кровоток и воздействуя на другие органы [41]. Интересно, что пептидные рецепторы на вкусовых клетках также могут быть мишенью для пептидов, вырабатываемых в кишечнике, жировой ткани или других тканях [41]. Было показано, что лептиновые рецепторы на вкусовых клетках реагируют на содержание системного лептина, вызывая снижение чувствительности к сладким стимулам без влияния на реакцию на кислые, солёные и горькие вещества [43]. Это позволяет предположить, что высвобождение

постингестивного гормона способно регулировать периферический вкусовой аппарат, например, путём модуляции реакции на сладкие стимулы [41].

Исследования на животных и людях демонстрируют обратную взаимосвязь между чувствительностью к жирным кислотам и потреблением жиров [42].

Распознавание липидчувствительными рецепторами кишечника жирных кислот запускает сигнальные каскады, которые приводят к высвобождению таких гормонов, как GLP-1, ХЦК и ПТТ [42]. Однако у лиц с ожирением чувствительность к пищевым жирам в ротовой полости и желудочно-кишечном тракте ослаблена [42]. Десенсибилизация этих рецепторов в ответ на хроническое потребление пищевого жира может быть потенциальным механизмом, с помощью которого эти рецепторы становятся менее чувствительными к потребляемому жиру. Таким образом, нарушение распознавания жирных кислот в желудочно-кишечном тракте может способствовать нарушению реакции насыщения, что приводит к переяданию и ожирению.

Таким образом, в будущем необходимо изучить, как изменяются эти вкусовые рецепторы и их сигнальные пути при нарушенном метаболизме и какие сигнальные молекулы могут быть направлены на восстановление функции вкусовых рецепторов.

ОЖИРЕНИЕ И НАРУШЕНИЕ АФФЕРЕНТНОЙ ПРОВОДИМОСТИ

В дополнение к нарушению передачи питательных веществ, при ожирении также наблюдаются изменения в реакциях блуждающего нерва на гормоны, регулирующие аппетит [42, 44]. У мышей с ожирением, питающихся высокожировой диетой, ответ блуждающего нерва на лептин снижен [42, 45], а M. Covasa и R. Ritter в 2000 г. продемонстрировали снижение чувствительности к действию ХЦК в моделях ожирения на крысах [42, 46]. В исследовании D. Daly и соавт. (2011) длительное кормление мышей высокожировой диетой привело к уменьшению механочувствительности кишечных афферентов, а также к снижению возбудимости мембран нейронов узлового ганглия [42, 47]. Таким образом, нарушения афферентной возбудимости блуждающего нерва могут быть механизмом потери чувствительности к гормонам.

Как и афференты блуждающего нерва, первичные афференты энтеральной нервной системы (ЭНС) также способны воспринимать гормоны кишечника, такие как GLP-1, GLP-2, ХЦК, ПТТ, благодаря их близкому расположению к энтероэндокринным клеткам (ЭЭК) и экспрессии соответствующих рецепторов [48]. ЭНС представляет собой сеть нервов и глиальных клеток, организованных в два основных сплетения: подслизистое сплетение, расположенное между подслизистой оболочкой и круговой мышцей, и миентериальное сплетение, расположенное между круговой и продольной мышцами, – и функционирует для регуляции моторики желудка.

Изменения в ЭНС во время питания высокожировой диетой также привели к снижению чувствительности к га-

строинтестинальным гормонам. E. Grasset и соавт. (2017) обнаружили, что отсутствие реакции на GLP-1 у мышей, питающихся высокожировой диетой, связано с обилием определённого набора кишечных бактерий, которые нарушают GLP-1-индуцированную продукцию оксида азота в энтеральных нейронах, что препятствует активации оси «кишечник – головной мозг – периферическое высвобождение» для контроля секреции инсулина [49].

Кроме того, эти пептиды могут активировать сенсорные афферентные нервные волокна. Вагальные нервные волокна не проецируются в просвет кишечника, но было показано, что они реагируют на питательные вещества, включая глюкозу, аминокислоты и липиды, в пост-абсорбционном режиме [50]. Дополнительная регуляция их нейронной сигнализации стимулированными питательными веществами, гормонами, поступающими из кишечника, подтверждается наличием рецепторов кишечных пептидов на афферентных волокнах (таких как рецепторы ССК и GLP-1R) и зависимостью эффектов опорожнения желудка и насыщения ХЦК от вагальной сигнализации [51].

В заключение следует отметить, что восприятие рецепторами питательных веществ в кишечнике и реакция блуждающих нервов на них служат важными медиаторами энергетического гомеостаза и представляют собой отдельные этапы, на которых питание высокожировой диетой и ожирение могут нарушить правильное функционирование.

ОЦЕНКА ФУНКЦИЙ ВКУСА И ОБОНЯНИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

К сожалению, количественное тестирование чувств вкуса и обоняния проводится в клинической практике редко. Без диагностики точность хемосенсорной жалобы пациента не может быть окончательно установлена. Действительно, большинство людей неточны в оценке характера и степени своего ощущения различных вкусов и запахов, и может произойти значительное восстановление функции, часто без осведомлённости пациентов [52]. Например, в исследовании H. Tomita и соавт. (2002) только 18 % пациентов с двусторонней потерей вкуса после перерезки обоих нервов *chorda tympani* знали о своём дефиците [52, 53]. Без тестирования почти невозможно обнаружить расстройства вкуса и обоняния [52, 54], как и определить, является ли воспринимаемое снижение функции нормальным для возраста и пола пациента [52, 55]. Без тестирования эффективность фармакологических, хирургических или других терапевтических вмешательств не может быть точно установлена.

Как показала количественная оценка, нарушение запахов является более распространённым, чем нарушение вкуса [52]. На самом деле, большинство пациентов, которые клинически жалуются на нарушение вкуса, имеют патологию, связанную с функцией обоняния [52]. Вкус продуктов, который часто интерпретируется как «вкус», в значительной степени зависит от летучих веществ, которые достигают обонятельных рецепторов через носоглотку во время глотания [52].

Наряду со сладкими, кислыми, горькими, солёными, пикантными («умами»), вероятно, и меловые или металлические ощущения в ротовой полости являются обонятельными [52].

ВЗАИМОСВЯЗЬ НАРУШЕНИЙ ВКУСА, ОБОНЯНИЯ И ОЖИРЕНИЯ

Снижение восприятия вкусов и запахов вызывает высокое потребление вкусной пищи, что либо приведёт к ожирению, либо усугубит существующее [19, 56, 57], хотя не стоит игнорировать последствия компонента пищевой зависимости, особенно для сладкой и жирной пищи [19, 58].

В обзоре A.S. Khan и соавт. (2020) было продемонстрировано, что лица с ожирением имеют более низкую чувствительность к кисло-сладкому вкусу по сравнению со здоровыми добровольцами [19]. Мыши с ожирением, вызванным 10-недельной высокожирной диетой, имели сниженную вкусовую чувствительность к ним [19, 59]. Подобные результаты были получены в отношении горьких и солёных вкусов у пациентов с ожирением [19].

Снижение чувствительности к различным вкусовым раздражителям может быть связано с неполноценным функционалом вкусовых рецепторов/сенсоров, вызванным ожирением [59], генетическим полиморфизмом [19, 59] или эпигенетическими паттернами [19, 60].

Аналогичная ситуация характерна и для обонятельной функции. Так, обонятельный порог увеличивается с ростом массы тела у лиц, страдающих ожирением [19, 61]. Z. Patel и соавт. сообщили, что высокий индекс массы тела (ИМТ) был связан с субъективной обонятельной дисфункцией у пациентов с ожирением [62].

Снижение восприятия запаха при ожирении является многокомпонентным явлением, которое включает в себя нарушения в работе не только эпителиальных рецепторов носа, но и различных областей мозга, таких как лимбическая система, таламус и пириформная кора, а также миндалина, которые проецируются на орбитофронтальную кору [19, 63].

Помимо вышеупомянутых факторов, приводящих к снижению восприятия вкуса и запаха, нельзя не упомянуть о роли цитокин-индуцированного (генерализованного или специфического) воспаления при ожирении.

В исследовании A. Kaufman и соавт. показано, что повышение уровня фактора некроза опухолей альфа (TNF- α , tumor necrosis factor α) в области сосочков языка у мышей с ожирением было связано со значительным уменьшением количества клеток вкусовых почек и их предшественников [64]. Более того, TNF- α -null мыши были защищены от вызванного ожирением снижения числа клеток вкусовых почек, а введение экзогенного TNF- α приводило вкусовые почки к дегенерации [64]. Делеция Sel1L (Suppressor/Enhancer of Lin-12-like), специфичная для жировой ткани, у мышей, содержащихся на диете с высоким содержанием жира, привела к снижению уровня жировой ткани и не показала ни увеличения концентрации TNF- α , ни каких-либо признаков атро-

фии клеток вкусовой почки. Эти наблюдения ясно показывают, что TNF- α , высвобождаемый из гиперплазированной/воспалённой жировой ткани при ожирении, может вызывать потерю вкусового восприятия. Более того, было обнаружено, что воспаление также уменьшает продолжительность жизни зрелых клеток вкусовой почки.

Также было продемонстрировано, что хемосенсорное восприятие у млекопитающих регулируется бактериальными метаболитами, а микробиота слизистой языка может также участвовать в формировании вкуса, влияя на приём пищи и метаболизм [65, 66]. Недавнее исследование микробиома человека показало, что комменсальные бактерии разработали стратегии стимулирования хемосенсорных рецепторов и запуска функций клеток хозяина [65]. Таким образом, микробиота языка может влиять на метаболические системы через взаимодействие с хемосенсорными рецепторами, подобно тому, как этот процесс происходит в кишечнике [67, 68].

Сообщается, что у детей с ожирением значительно снижена вкусовая дискриминация (уровень распознавания вкусов) и выявлено меньшее количество грибовидных сосочков, что сопровождается снижением α -разнообразия микробиоты оболочки языка, что может влиять на вкусовое восприятие [66]. Так, в исследованиях с участием здоровых людей было показано, что микробиота слизистой языка была связана с функцией вкуса, тем самым оказывая влияние на диетические привычки, такие как предпочтение солёных хлебобулочных изделий, продуктов, богатых насыщенными жирами [66].

Микробиота слизистой языка, один из важных компонентов микробиома полости рта, отличается высокой стабильностью выборки и более доступна для исследований, что делает её перспективным объектом для исследований.

Кроме того, было показано, что нарушения в микробиоте слизистой языка могут приводить к повышению уровней различных маркеров хронического воспаления, а значит тесно ассоциированы с развитием ряда хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ), таких как ожирение, сахарный диабет 2-го типа, сердечно-сосудистая патология [66, 69, 70].

Однако количество исследований, изучающих ассоциации между механизмами развития метаболических нарушений и микробиоты слизистой языка, ограничено.

Учитывая вышеперечисленное, можно предположить, что микробиота оболочки языка станет новым, простым и неинвазивным биологическим маркером, который может внести вклад в диагностические и прогностические исследования ожирения и других ХНИЗ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, дальнейшее изучение нарушений функции обоняния и вкуса, связанных с ожирением, является актуальным и, возможно, позволит прогнозировать риски развития метаболических нарушений и проводить их коррекцию до реализации фенотипа ожирения в будущем.

Конфликт интересов

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

Источник финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. World Health Organization. *WHO European Regional Obesity Report 2022*. 2022.
2. Rebolledo Solleiro D, Solleiro Villavicencio H, Velasco M, Roldán Roldán G. Obesidad, síndrome metabólico y percepción olfativa. *Revista de Neurología*. 2020; 70(02): 53. doi: 10.33588/rn.7002.2019204
3. Lötsch J, Kringel D, Hummel T. Machine learning in human olfactory research. *Chem Senses*. 2019; 44(1): 11-22. doi: 10.1093/chemse/bjy067
4. Menni C, Valdes AM, Freidin MB, Sudre CH, Nguyen LH, Drew DA, et al. Real-time tracking of self-reported symptoms to predict potential COVID-19. *Nat Med*. 2020; 26(7): 1037-1040. doi: 10.1038/s41591-020-0916-2
5. Мартынов М.Ю., Боголепова А.Н., Ясаманова А.Н. Эндотелиальная дисфункция при COVID-19 и когнитивные нарушения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021; 121(6): 93-99. [Martynov MYu, Bogolepova AN, Yasamanova AN. Endothelial dysfunction in COVID-19 and cognitive impairment. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021; 121(6): 93-99. (In Russ.)]. doi: 10.17116/jnevro202112106193
6. Асфандиярова Н.С. Постковидный синдром. *Клиническая медицина*. 2021; 99(7-8): 429-435. [Asfandiyarova NS. Post-COVID-19 syndrome. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2021; 99(7-8): 429-435. (In Russ.)]. doi: 10.30629/0023-2149-2021-99-7-8-429-435
7. Bordin A, Mucignat-Caretta C, Gaudio P, Pendolino AL, Leoni D, Scarpa B, et al. Comparison of self-reported symptoms and psychophysical tests in coronavirus disease 2019 (COVID-19) subjects experiencing long-term olfactory dysfunction: A 6-month follow-up study. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2021; 11(11): 1592-1595. doi: 10.1002/alr.22828
8. Hummel T, Podlessek D. Clinical assessment of olfactory function. *Chem Senses*. 2021; 46: bjab053. doi: 10.1093/chemse/bjab053
9. Seubert J, Laukka EJ, Rizzuto D, Hummel T, Fratiglioni L, Bäckman L, et al. Prevalence and correlates of olfactory dysfunction in old age: A population-based study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2017; 72(8): 1072-1079. doi: 10.1093/gerona/glx054
10. Goverover Y, Chen MH, Costa SL, Chiaravallotti ND, DeLuca J. Smell as a clinical-marker for functional limitations in multiple sclerosis: A pilot study. *Mult Scler Relat Disord*. 2020; 46: 102508. doi: 10.1016/j.msard.2020.102508
11. Marin C, Vilas D, Langdon C, Alobid I, López-Chacón M, Haehner A, et al. Olfactory dysfunction in neurodegenerative diseases. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2018; 18(8): 42. doi: 10.1007/s11882-018-0796-4
12. Amital H, Agmon-Levin N, Shoenfeld N, Arnson Y, Amital D, Langevitz P, et al. Olfactory impairment in patients with the fibromyalgia syndrome and systemic sclerosis. *Immunol Res*. 2014; 60(2-3): 201-207. doi: 10.1007/s12026-014-8573-5
13. Bombini MF, Peres FA, Lapa AT, Sinicato NA, Quental BR, Pincelli Á de SM, et al. Olfactory function in systemic lupus erythematosus and systemic sclerosis. A longitudinal study and review of the literature. *Autoimm Rev*. 2018; 17(4): 405-412. doi: 10.1016/j.autrev.2018.02.002
14. Spencer AS, da Silva Dias D, Capelas ML, Pimentel F, Santos T, Neves PM, et al. Managing severe dysgeusia and dysosmia in lung cancer patients: A systematic scoping review. *Front Oncol*. 2021; 11: 774081. doi: 10.3389/fonc.2021.774081
15. Zhou T, Yang K, Thapa S, Liu H, Wang B, Yu S. Differences in symptom burden among cancer patients with different stages of cachexia. *J Pain Symptom Manage*. 2017; 53(5): 919-926. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2016.12.325
16. Falkowski B, Duda-Sobczak A, Araszkiewicz A, Chudzinski M, Urbas M, Gajewska E, et al. Insulin resistance is associated with impaired olfactory function in adult patients with type 1 diabetes: A cross-sectional study. *Diabetes Metab Res Rev*. 2020; 36(6): e3307. doi: 10.1002/dmrr.3307
17. Catamo E, Tornese G, Concas MP, Gasparini P, Robino A. Differences in taste and smell perception between type 2 diabetes mellitus patients and healthy controls. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2021; 31(1): 193-200. doi: 10.1016/j.numecd.2020.08.025
18. Faour M, Magnan C, Gurden H, Martin C. Olfaction in the context of obesity and diabetes: Insights from animal models to humans. *Neuropharmacol*. 2022; 206: 108923. doi: 10.1016/j.neuropharm.2021.108923
19. Khan AS, Hichami A, Khan NA. Obesity and COVID-19: Oronaso-sensory perception. *J Clin Med*. 2020; 9(7): 2158. doi: 10.3390/jcm9072158
20. Singh AK, Gillies CL, Singh R, Singh A, Chudasama Y, Coles B, et al. Prevalence of co-morbidities and their association with mortality in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2020; 22(10): 1915-1924. doi: 10.1111/dom.14124
21. Kim D, Adeniji N, Latt N, Kumar S, Bloom PP, Aby ES, et al. Predictors of outcomes of COVID-19 in patients with chronic liver disease: US multi-center study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021; 19(7): 1469-1479.e19. doi: 10.1016/j.cgh.2020.09.027
22. Bentsen MA, Mirzadeh Z, Schwartz MW. Revisiting how the brain senses glucose – And why. *Cell Metab*. 2019; 29(1): 11-17. doi: 10.1016/j.cmet.2018.11.001
23. Caretta A, Mucignat-Caretta C. Not only COVID-19: Involvement of multiple chemosensory systems in human diseases. *Front Neural Circuits*. 2022; 16: 862005. doi: 10.3389/fncir.2022.862005
24. Ercoli T, Masala C, Pinna I, Orofino G, Solla P, Rocchi L, et al. Qualitative smell/taste disorders as sequelae of acute COVID-19. *Neurol Sci*. 2021; 42(12): 4921-4926. doi: 10.1007/s10072-021-05611-6
25. Luke L, Lee L, Jegatheeswaran L, Philpott C. Investigations and outcomes for olfactory disorders. *Curr Otorhinolaryngol Rep*. 2022; 10(4): 377-384. doi: 10.1007/s40136-022-00438-x
26. Zhou T, Matsunami H. Lessons from single-cell transcriptome analysis of oxygen-sensing cells. *Cell Tissue Res*. 2018; 372(2): 403-415. doi: 10.1007/s00441-017-2682-0
27. Červený K, Janoušková K, Vaněčková K, Zavázalová Š, Funda D, Astl J, et al. Olfactory evaluation in clinical medical practice. *J Clin Med*. 2022; 11(22): 6628. doi: 10.3390/jcm11226628

28. Maßberg D, Hatt H. Human olfactory receptors: Novel cellular functions outside of the nose. *Physiol Rev.* 2018; 98(3): 1739-1763. doi: 10.1152/physrev.00013.2017
29. Dalesio NM, Barreto Ortiz SF, Pluznick JL, Berkowitz DE. Olfactory, taste, and photo sensory receptors in non-sensory organs: It just makes sense. *Front Physiol.* 2018; 9: 1673. doi: 10.3389/fphys.2018.01673
30. Zhang S, Li L, Li H. Role of ectopic olfactory receptors in glucose and lipid metabolism. *Br J Pharmacol.* 2021; 178(24): 4792-4807. doi: 10.1111/bph.15666
31. Julliard AK, al Koborssy D, Fadool DA, Palouzier-Paulignan B. Nutrient sensing: Another chemosensitivity of the olfactory system. *Front Physiol.* 2017; 8: 468. doi: 10.3389/fphys.2017.00468
32. Kim LJ, Polotsky VY. Carotid body and metabolic syndrome: Mechanisms and potential therapeutic targets. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(14): 5117. doi: 10.3390/ijms21145117
33. Sacramento JF, Andrzejewski K, Melo BF, Ribeiro MJ, Obeso A, Conde SV. Exploring the mediators that promote carotid body dysfunction in type 2 diabetes and obesity related syndromes. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(15): 5545. doi: 10.3390/ijms21155545
34. Berthoud H, Neuhuber WL. Vagal mechanisms as neuro-modulatory targets for the treatment of metabolic disease. *Ann NY Acad Sci.* 2019; 1454(1): 42-55. doi: 10.1111/nyas.14182
35. Zwickl H, Zwickl-Traxler E, Pecherstorfer M. Is neuronal histamine signaling involved in cancer cachexia? Implications and perspectives. *Front Oncol.* 2019; 9: 1409. doi: 10.3389/fonc.2019.01409
36. Antuna-Puente B, Fellahi S, McAvoy C, Fève B, Bastard JP. Interleukins in adipose tissue: Keeping the balance. *Mol Cell Endocrinol.* 2022; 542: 111531. doi: 10.1016/j.mce.2021.111531
37. Laviano A, Koverech A, Seelaender M. Assessing pathophysiology of cancer anorexia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2017; 20(5): 340-345. doi: 10.1097/MCO.0000000000000394
38. Crane JD, Palanivel R, Mottillo EP, Bujak AL, Wang H, Ford RJ, et al. Inhibiting peripheral serotonin synthesis reduces obesity and metabolic dysfunction by promoting brown adipose tissue thermogenesis. *Nat Med.* 2015; 21(2): 166-172. doi: 10.1038/nm.3766
39. Yabut JM, Crane JD, Green AE, Keating DJ, Khan WI, Steinberg GR. Emerging roles for serotonin in regulating metabolism: New implications for an ancient molecule. *Endocr Rev.* 2019; 40(4): 1092-1107. doi: 10.1210/er.2018-00283
40. Wilk K, Korytek W, Pelczyńska M, Moszak M, Bogdański P. The effect of artificial sweeteners use on sweet taste perception and weight loss efficacy: A review. *Nutrients.* 2022; 14(6): 1261. doi: 10.3390/nu14061261
41. Depoortere I. Taste receptors of the gut: Emerging roles in health and disease. *Gut.* 2014; 63(1): 179-190. doi: 10.1136/gutjnl-2013-305112
42. Raka F, Farr S, Kelly J, Stoianov A, Adeli K. Metabolic control via nutrient-sensing mechanisms: Role of taste receptors and the gut-brain neuroendocrine axis. *Am J Physiol Endocrinol Metabol.* 2019; 317(4): E559-E572. doi: 10.1152/ajpendo.00036.2019
43. Тимашева Я.Р., Балхиярова Ж.Р., Кочетова О.В. Современное состояние исследований в области ожирения: генетические аспекты, роль микробиома и предрасположенность к COVID-19. *Проблемы эндокринологии.* 2021; 67(4): 20-35. [Timasheva YR, Balkhiyarova ZR, Kochetova OV. Current state of the obesity research: Genetic aspects, the role of microbiome, and susceptibility to COVID-19. *Problems of Endocrinology.* 2021; 67(4): 20-35. (In Russ.)] doi: 10.14341/probl12775
44. Daly DM, Park SJ, Valinsky WC, Beyak MJ. Impaired intestinal afferent nerve satiety signalling and vagal afferent excitability in diet induced obesity in the mouse. *J Physiol.* 2011; 589(11): 2857-2870. doi: 10.1113/jphysiol.2010.204594
45. de Lartigue G, Barbier de la Serre C, Espero E, Lee J, Raybould HE. Diet-induced obesity leads to the development of leptin resistance in vagal afferent neurons. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2011; 301(1): E187-E195. doi: 10.1152/ajpendo.00056.2011
46. Covasa M, Ritter RC. Adaptation to high-fat diet reduces inhibition of gastric emptying by CCK and intestinal oleate. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2000; 278(1): R166-R170. doi: 10.1152/ajpregu.2000.278.1.R166
47. Daly DM, Park SJ, Valinsky WC, Beyak MJ. Impaired intestinal afferent nerve satiety signalling and vagal afferent excitability in diet induced obesity in the mouse. *J Physiol.* 2011; 589(11): 2857-2870. doi: 10.1113/jphysiol.2010.204594
48. Pedersen J, Pedersen NB, Brix SW, Grunddal KV, Rosenkilde MM, Hartmann B, et al. The glucagon-like peptide 2 receptor is expressed in enteric neurons and not in the epithelium of the intestine. *Peptides.* 2015; 67: 20-28. doi: 10.1016/j.peptides.2015.02.007
49. Grasset E, Puel A, Charpentier J, Collet X, Christensen JE, Tercé F, et al. A specific gut microbiota dysbiosis of type 2 diabetic mice induces GLP-1 resistance through an enteric NO-dependent and gut-brain axis mechanism. *Cell Metab.* 2017; 25(5): 1075-1090. e5. doi: 10.1016/j.cmet.2017.04.013
50. Shirazi-Beechey SP, Daly K, Al-Rammahi M, Moran AW, Bravo D. Role of nutrient-sensing taste 1 receptor (T1R) family members in gastrointestinal chemosensing. *Br J Nutr.* 2014; 111(S1): S8-S15. doi: 10.1017/S0007114513002286
51. Steinert RE, Beglinger C. Nutrient sensing in the gut: interactions between chemosensory cells, visceral afferents and the secretion of satiation peptides. *Physiol Behav.* 2011; 105(1): 62-70. doi: 10.1016/j.physbeh.2011.02.039
52. Doty RL. Measurement of chemosensory function. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg.* 2018; 4(1): 11-28. doi: 10.1016/j.wjorl.2018.03.001
53. Tomita H, Ikeda M. Clinical use of electrogustometry: Strengths and limitations. *Acta Otolaryngol.* 2002; 122(4): 27-38. doi: 10.1080/00016480260046391
54. Doty RL, Crastopol B. Correlates of chemosensory malingering. *Laryngoscope.* 2010; 120(4): 707-711. doi: 10.1002/lary.20827
55. Doty RL, Kamath V. The influences of age on olfaction: A review. *Front Psychol.* 2014; 5: 20. doi: 10.3389/fpsyg.2014.00020
56. Deglaire A, Méjean C, Castetbon K, Kesse-Guyot E, Hercberg S, Schlich P. Associations between weight status and liking scores for sweet, salt and fat according to the gender in adults (The Nutrinet-Santé study). *Eur J Clin Nutr.* 2015; 69(1): 40-46. doi: 10.1038/ejcn.2014.139
57. Bartoshuk LM, Duffy VB, Hayes JE, Moskowitz HR, Snyder DJ. Psychophysics of sweet and fat perception in obesity: Problems, solutions and new perspectives. *Philosoph Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2006; 361(1471): 1137-1148. doi: 10.1098/rstb.2006.1853
58. Sarkar S, Kochhar KP, Khan NA. Fat addiction: Psychological and physiological trajectory. *Nutrients.* 2019; 11(11): 2785. doi: 10.3390/nu11112785
59. Khan AS, Keast R, Khan NA. Preference for dietary fat: From detection to disease. *Prog Lipid Res.* 2020; 78: 101032. doi: 10.1016/j.plipres.2020.101032

60. Khan AS, Hichami A, Khan NA. Taste perception and its effects on oral nutritional supplements in younger life phases. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2018; 21(5): 411-415. doi: 10.1097/MCO.0000000000000492
61. Tomassini Barbarossa I, Ozdener MH, Melis M, Love-Gregory L, Mitreva M, Abumrad NA, et al. Variant in a common odorant-binding protein gene is associated with bitter sensitivity in people. *Behav Brain Res*. 2017; 329: 200-204. doi: 10.1016/j.bbr.2017.05.015
62. Patel ZM, DelGaudio JM, Wise SK. Higher body mass index is associated with subjective olfactory dysfunction. *Behav Neurol*. 2015; 2015: 1-4. doi: 10.1155/2015/675635
63. Ramos-Lopez O, Riezu-Boj JI, Milagro FI, Zulet MA, Santos JL, Martinez JA. Associations between olfactory pathway gene methylation marks, obesity features and dietary intakes. *Genes Nutr*. 2019; 14(1): 11. doi: 10.1186/s12263-019-0635-9
64. Kaufman A, Choo E, Koh A, Dando R. Inflammation arising from obesity reduces taste bud abundance and inhibits renewal. *PLOS Biol*. 2018; 16(3): e2001959. doi: 10.1371/journal.pbio.2001959
65. Roura E, Depoortere I, Navarro M. Review: Chemosensing of nutrients and non-nutrients in the human and porcine gastrointestinal tract. *Animal*. 2019; 13(11): 2714-2726. doi: 10.1017/S1751731119001794
66. Li Y, Cui J, Liu Y, Chen K, Huang L, Liu Y. Oral, tongue-coating microbiota, and metabolic disorders: A novel area of interactive research. *Front Cardiovasc Med*. 2021; 8: 730203. doi: 10.3389/fcvm.2021.730203
67. Самойлова Ю.Г., Олейник О.А., Кудлай Д.А., Саган Е.В., Денисов Н.С. Патогенетическая взаимосвязь микробиоты ротовой полости и ожирения у детей и подростков. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2021; 66(5): 38-41. [Samoilova YuG, Oleynik OA, Kudlay DA, Sagan EV, Denisov NS. Pathogenetic relationship of oral microbiota and obesity in children and adolescents. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii*. 2021; 66(5): 38-41. (In Russ.)]. doi: 10.21508/1027-4065-2021-66-5-38-41
68. Steensels S, Cools L, Avau B, Vancleef L, Farré R, Verbeke K, et al. Supplementation of oligofructose, but not sucralose, decreases high-fat diet induced body weight gain in mice independent of gustducin-mediated gut hormone release. *Mol Nutr Food Res*. 2017; 61(3): 1600716. doi: 10.1002/mnfr.201600716
69. Pignatelli P, Fabietti G, Ricci A, Piattelli A, Curia MC. How periodontal disease and presence of nitric oxide reducing oral bacteria can affect blood pressure. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(20): 7538. doi: 10.3390/ijms21207538
70. Hsu PC, Wu HK, Huang YC, Chang HH, Lee TC, Chen YP, et al. The tongue features associated with type 2 diabetes mellitus. *Medicine*. 2019; 98(19): e15567. doi: 10.1097/MD.00000000000015567

Сведения об авторах

Самойлова Юлия Геннадьевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии с курсом эндокринологии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: samoilova_y@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2667-4842>

Подчиненова Дарья Васильевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии с курсом эндокринологии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: darvas_42@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6212-4568>

Матвеева Мария Владимировна – доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии с курсом эндокринологии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: matveeva.mariia@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9966-6686>

Кудлай Дмитрий Анатольевич – доктор медицинских наук, член-корр. РАН, профессор кафедры фармакологии Института фармации, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); ведущий научный сотрудник лаборатории персонализированной медицины и молекулярной иммунологии № 71, ФГБУ «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства, e-mail: d624254@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-1878-4467>

Олейник Оксана Алексеевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии с курсом эндокринологии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: oleynikoa@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2915-384X>

Толмачев Иван Владиславович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры медицинской и биологической кибернетики, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: ivantolm@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2888-5539>

Каверина Ирина Сергеевна – научный сотрудник научно-образовательной лаборатории «Бионические цифровые платформы», ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: kaverina.is@ssmu.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9748-482X>

Вачадзе Тамара Джамбуловна – ординатор кафедры педиатрии с курсом эндокринологии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: vtooma@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6384-1972>

Коваренко Маргарита Анатольевна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры педиатрии с курсом эндокринологии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: grun-wald@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5012-0364>

Логинова Ольга Александровна – ординатор кафедры общей врачебной практики и поликлинической терапии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: olgaprk2307@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-8836-0814>

Information about the authors

Iuliia G. Samoilova – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatrics with a Course of Endocrinology, Siberian State Medical University, e-mail: samoilova_y@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2667-4842>

Daria V. Podchinenova – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor at the Department of Pediatrics with a Course of Endocrinology, Siberian State Medical University, e-mail: darvas_42@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6212-4568>

Mariia V. Matveeva – Dr. Sc. (Med.), Professor at the Department of Pediatrics with a Course of Endocrinology, Siberian State Medical University, e-mail: matveeva.mariia@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9966-6686>

Dmitry A. Kudlay – Dr. Sc. (Med.), Corresponding Member of the RAS, Professor at the Department of Pharmacology, Institute of Pharmacy, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care of Russian Federation (Sechenov University); Leading Research Officer at the Laboratory of Personalized Medicine and Molecular Immunology No. 71, National Research Center – Institute of Immunology, Federal Medical and Biological Agency of Russia, e-mail: d624254@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-1878-4467>

Oxana A. Oleynik – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor at the Department of Pediatrics with a Course of Endocrinology, Siberian State Medical University, e-mail: oleynikoa@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2915-384X>

Ivan V. Tolmachev – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor at the Department of Medical and Biological Cybernetics, Siberian State Medical University, e-mail: ivantolm@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2888-5539>

Irina S. Kaverina – Research Officer at the Scientific and Educational Laboratory “Bionic Digital Platforms”, Siberian State Medical University, e-mail: kaverina.is@ssmu.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9748-482X>

Tamara D. Vachadze – Resident at the Department of Pediatrics with a Course of Endocrinology, Siberian State Medical University, e-mail: vtooma@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6384-1972>

Margarita A. Kovarenko – Cand. Sc. (Med.), Teaching Assistant at the Department of Pediatrics with a Course of Endocrinology, Siberian State Medical University, e-mail: grun-wald@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5012-0364>

Olga A. Loginova – Resident at the Department of General Medicine and Outpatient Therapy, Siberian State Medical University, e-mail: olgaprk2307@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-8836-0814>

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ АМИНОКИСЛОТ С РАЗВЕТВЛЁННЫМИ БОКОВЫМИ ЦЕПЯМИ (ВСАА) ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ САРКОПЕНИИ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Курмаев Д.П.,
Булгакова С.В.,
Тренева Е.В.,
Четверикова И.С.,
Косарева О.В.,
Шаронова Л.А.,
Долгих Ю.А.

ФГБОУ ВО «Самарский
государственный медицинский
университет» Минздрава России
(443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89,
Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Тренева Екатерина Вячеславовна,
e-mail: eka1006@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

В связи с высокой распространённостью саркопении среди пациентов пожилого и старческого возраста актуальными являются ранняя своевременная профилактика и лечение саркопении и её осложнений. Для сохранения мышечной силы и массы при старении могут применяться пищевые добавки белков. Представляет научный интерес возможность применения аминокислот с разветвлённой цепью (ВСАА, branched-chain amino acids) в лечении и профилактике саркопении у гериатрических пациентов. ВСАА способствуют синтезу и замедляют деградацию белков мышечной ткани, участвуют в процессах регуляции чувствительности тканей к инсулину, утилизации аммиака, цикле трикарбоновых кислот и т. д.

Стратегия поиска. Поиск научных статей для обзора литературы производился в базах «PubMed» и «PubMed Central». Критерием выбора являлись научные статьи, опубликованные в период до декабря 2022 г. включительно. Ключевые слова для поиска: «branched-chain amino acids», «ВСАА», «body composition», «sarcopenia», «aging». В список статей был включён Консенсус Европейской рабочей группы по саркопении второго пересмотра (European Working Group on Sarcopenia in Older People 2, EWGSOP2) 2019 г.

Выводы. Возможность применения ВСАА у пожилых и старых пациентов для профилактики и лечения саркопении является актуальной темой, которая продолжает активно изучаться. Эффективность добавок ВСАА в рацион питания является спорной при условии ежедневного потребления достаточного количества белка. С другой стороны, добавление ВСАА может быть оправдано в тех случаях, когда невозможно потреблять достаточное количество высококачественного белка с пищей. Необходимы дополнительные исследования по этой теме.

Ключевые слова: аминокислоты с разветвлённой цепью, ВСАА, геронтология, композиционный состав тела, саркопения, старение, метаболизм

Для цитирования: Курмаев Д.П., Булгакова С.В., Тренева Е.В., Четверикова И.С., Косарева О.В., Шаронова Л.А., Долгих Ю.А. Возможности применения аминокислот с разветвлёнными боковыми цепями (ВСАА) для лечения и профилактики саркопении у пациентов пожилого и старческого возраста (обзор литературы). *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(3): 106-114. doi: 10.29413/ABS.2023-8.3.11

Статья поступила: 30.01.2023

Статья принята: 31.05.2023

Статья опубликована: 11.07.2023

POSSIBILITIES OF USING BRANCHED-CHAIN AMINO ACIDS FOR THE TREATMENT AND PREVENTION OF SARCOPENIA IN ELDERLY AND OLD PATIENTS (LITERATURE REVIEW)

Kurmayev D.P.,
Bulgakova S.V.,
Treneva E.V.,
Chetverikova I.S.,
Kosareva O.V.,
Sharonova L.A.,
Dolgikh Yu.A.

Samara State Medical University
(Chapaevskaya str. 89, Samara 443099,
Russian Federation)

Corresponding author:
Ekaterina V. Treneva,
e-mail: eka1006@yandex.ru

ABSTRACT

Due to the high prevalence of sarcopenia among elderly and old patients, early prevention and treatment of sarcopenia and its complications are relevant. Protein supplements can be used to maintain muscle strength and mass during aging. The possibility of using branched-chain amino acids (BCAAs) in the treatment and prevention of sarcopenia in geriatric patients is of scientific interest. BCAAs promote the synthesis and inhibit the degradation of muscle tissue proteins, are involved in the regulation of tissue sensitivity to insulin, ammonia utilization, the tricarboxylic acid cycle, etc.

Search strategy. *The search for scientific articles for literature review was carried out in the PubMed and PubMed Central databases. The selection criterion was scientific articles published up to December 2022. We used the following search keywords: "branched-chain amino acids", "BCAA", "body composition", "sarcopenia", "aging". The 2019 European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2) Consensus was included in the list of articles.*

Conclusions. *The possibility of using BCAAs in elderly and old patients for the prevention and treatment of sarcopenia is a relevant topic that continues to be actively studied. The effectiveness of BCAA supplementation in the diet is debatable as long as sufficient protein is consumed daily. On the other hand, BCAA supplementation may be justified in cases where it is not possible to consume enough high-quality protein in the diet. More research is needed on this topic.*

Key words: *branched-chain amino acids, BCAA, gerontology, body composition, sarcopenia, aging, metabolism*

For citation: Kurmayev D.P., Bulgakova S.V., Treneva E.V., Chetverikova I.S., Kosareva O.V., Sharonova L.A., Dolgikh Yu.A. Possibilities of using branched-chain amino acids for the treatment and prevention of sarcopenia in elderly and old patients (literature review). *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(3): 106-114. doi: 10.29413/ABS.2023-8.3.11

Received: 30.01.2023
Accepted: 31.05.2023
Published: 11.07.2023

ВВЕДЕНИЕ

В связи с высокой распространённостью саркопении среди пациентов пожилого и старческого возраста актуальными являются ранняя своевременная профилактика и лечение саркопении и её осложнений [1]. Питание, наряду с физическими нагрузками и лечением хронических неинфекционных заболеваний, играет важную роль в комплексной профилактике и лечении саркопении. Для увеличения силы и массы скелетной мускулатуры питание должно полностью компенсировать не только энергетические потребности основного обмена веществ, но и дополнительные расходы энергии и метаболитов при физической нагрузке [2]. Для сохранения мышечной силы и массы при старении могут применяться пищевые добавки белков. Кроме того, представляет интерес добавление в рацион питания аминокислот с разветвлённой цепью (BCAA, branched-chain amino acids), которые способствуют синтезу белков мышечной ткани, замедляют деградацию белков мышечной ткани, участвуют в процессах регуляции чувствительности тканей к инсулину, утилизации аммиака, цикле трикарбоновых кислот и т. д. [3].

BCAA (валин, лейцин и изолейцин) являются распространёнными аминокислотами у человека и животных, составляя примерно 35 % незаменимых аминокислот у большинства млекопитающих. Функциональные R-группы всех трёх BCAA разветвлены (отсюда и их название), малы и гидрофобны, что делает их важнейшими компонентами большинства белков. В совокупности на BCAA приходится около 18 % всех аминокислот и 63 % гидрофобных аминокислот в белке. Молярное относительное содержание BCAA по отношению друг к другу почти всегда составляет приблизительно 1,6 : 2,2 : 1,0 (Вал : Лей : Ил), что отражает взаимосвязанный характер их синтеза и окисления [4]. BCAA не только используются для синтеза белка организмом, но также играют важную роль в сигнальных путях [5]. BCAA вызывают анаболическую реакцию синтеза мышечного белка и стимулируют рост мышечной массы [6]. Наряду со скелетными мышцами, белая жировая ткань также участвует в метаболизме BCAA в организме [7].

В целом BCAA играют несколько важных метаболических и физиологических ролей, кроме субстратов для синтеза белков.

Так, S. Gancheva и соавт. (2018) полагают, что BCAA играют ключевую роль в межорганных метаболических взаимодействиях, а нарушение регуляции катаболизма BCAA может играть значительную роль в ряде метаболических заболеваний [8].

F. Vanweert и соавт. (2022) в литературном обзоре показали, что нарушение катаболизма BCAA играет большую роль в развитии резистентности к инсулину у людей с ожирением и сахарным диабетом 2-го типа (СД2). У этих пациентов уровни BCAA значительно повышены в плазме крови и тканях [9].

Многие данные об эффектах BCAA были получены в результате исследований на грызунах. Некоторые зарубежные исследования показали, что BCAA у крыс мо-

гут ограничивать скорость распада белка скелетных мышц, и, таким образом, добавки BCAA в рацион могут способствовать гипертрофии мускулатуры крыс [10, 11]. О.В. Туртикова и соавт. (2014) выполнили экспериментальную работу на лабораторных крысах. Исследовался эффект введения BCAA на *m. gastrocnemius medialis* крыс в течение 30-дневного периода восстановления после 16-недельной алкогольной интоксикации. Применение BCAA способствовало более эффективному восстановлению размеров быстрых мышечных волокон, привело к полному восстановлению содержания фосфорилированной p90RSK и существенно не повлияло на общие пролиферативные процессы и миоцеллярное число в медиальной икроножной мышце крыс [12]. Однако, по мнению R.R. Wolfe (2017), результаты исследований на грызунах имеют сомнительную обобщаемость для людей. В частности, крысы обладают гораздо меньшим процентом массы скелетных мышц по сравнению с людьми. Кроме того, процессы, связанные с регуляцией синтеза и распада мышечного белка, отличаются от процессов у людей как на стадии инициации, так и на стадии трансляции [13].

При оценке эффективности добавок BCAA для увеличения мышечной массы и силы у людей необходимо учитывать различные факторы, на фоне которых происходит приём BCAA. Есть ряд аспектов, которые могут влиять на результаты, включая питание (общее потребление макроэлементов и энергии), наличие или отсутствие силовых тренировок, время приёма BCAA, факт употребления других аминокислот, демографические данные, протоколы измерений и т. д. [3].

Представляет интерес возможность применения BCAA в лечении и профилактике саркопении у гериатрических пациентов.

БИОХИМИЧЕСКИЕ И ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ BCAA

BCAA (аминокислоты с разветвлённой цепью) – это лейцин, валин, изолейцин. BCAA являются наиболее гидрофобными из аминокислот и играют важную роль в структуре глобулярных белков, а также во взаимодействии трансмембранных доменов мембранных белков с фосфолипидными бислоями. Эволюционное появление BCAA в природе объясняется их первичной ролью в структуре белка, а не вторичной метаболической ролью. BCAA обычно составляют примерно 20–25 % большинства пищевых белков [14]. С. Nie и соавт. (2018) показали, что BCAA действуют как сигнальные молекулы, регулирующие метаболизм глюкозы, липидов и белков [15]. BCAA уникальны тем, что в значительной степени обходят метаболизм первого прохождения в печени, и утилизация их происходит в основном в митохондриях скелетных миоцитов. Первые этапы их катаболизма являются общими для всех трёх аминокислот, включая аминотрансферазу BCAA (BCAT, BCAA-aminotransferase) и дегидрогеназу альфа-кетокислот с разветвлённой цепью (BCKD, branched-

chain alpha-keto acid dehydrogenase). Их дальнейший метаболизм использует различные пути для получения различных конечных продуктов (глюкозы и/или кетонных тел) [14]. В отличие от других аминокислот, ВСАА в основном метаболизируются в мышечной ткани, где они служат предшественниками других аминокислот и энергетическим субстратом. При наличии гипераммониемии метаболизм ВСАА в мышечной ткани изменяется и способствует детоксикации аммиака путём образования глутамина [16]. Также в тканях головного мозга ВСАА используются в качестве альтернативного пути детоксикации аммиака [17].

Мышечная гипертрофия является результатом увеличения количества миофибриллярных белков (актина, миозина, тропонина и т. д.). Скорость синтеза повышается при силовых упражнениях и увеличении приёма белка с пищей [18].

E.L. Glynn и соавт. (2010) показали, что положительный эффект от добавления белков в рацион питания включает увеличение синтеза и/или подавление распада мышечного белка [19].

Рост массы скелетных мышц происходит в результате положительного баланса мышечного белка, т. е. преобладания синтеза над распадом [2].

G. Biolo и соавт. (1997) было отмечено, что добавки ВСАА увеличивали анаболизм, приводя к положительному балансу мышечного белка при незначительном изменении распада как в покое, так и после физической нагрузки [20]. По мнению I. Rieu и соавт. (2006), из трёх ВСАА лейцин является наиболее заметным ключевым регулятором синтеза мышечного белка [21].

Синтез белка регулируется сетью внутриклеточных сигнальных каскадов, которые модулируют трансляцию мРНК при инициации и удлинении. Важную роль в этой регуляторной сети играет мишень рапамицина (mTOR) или, более точно, комплекс mTOR-1, основной регулятор синтеза белка [4, 22, 23]. Потребление энергии и белка с пищей является основным питательным эффектором комплекса mTOR-1, который действует как «датчик питательных веществ» и, таким образом, увеличивает синтез белков мышечной ткани. ВСАА активируют сигнальные пути, которые сходятся в комплексе mTOR-1 [24]. S. R. Kimball и L. S. Jefferson (2006) подтвердили, что ВСАА и, в частности, лейцин стимулируют mTOR и увеличивают синтез мышечного белка [25].

Отмечена важная роль силовых упражнений как мощного стимулятора mTOR и, как следствие, активатора синтеза мышечного белка [26, 27]. Исследования на людях с C^{13} -меченым лейцином показали, что окисление ВСАА увеличивается в 2–4 раза во время физических упражнений [28]. Катаболизм ВСАА в мышцах увеличивается, а концентрация ВСАА в плазме снижается во время физической тренировки [26].

Кроме стимуляции мышечного анаболизма, ВСАА участвуют в процессах регуляции чувствительности тканей к инсулину. Так, M.S. Yoon (2016) показал, что ВСАА улучшают способность мышечных волокон поглощать глюкозу из плазмы крови и модулировать передачу сигналов инсулина [29]. F. Vanweert и соавт. (2022) подтвер-

дили, что исследования на грызунах и в меньшей степени на людях убедительно свидетельствуют о том, что усиление катаболизма ВСАА улучшает гомеостаз глюкозы при метаболических нарушениях, таких как ожирение и СД2 [9]. L. Breen, S.M. Phillips (2012) считают, что лейцин играет роль так называемого «лейцинового триггера». Эта гипотеза «лейцинового триггера» состоит в том, что необходим некоторый минимальный, пороговый уровень потребления лейцина с пищей, ниже которого стимуляции синтеза мышечных белков не происходит [30]. По мнению O.C. Witard и соавт. (2016), минимальный «пороговый уровень» для лейцина в пищевом рационе составляет 2–3 г в сутки [31].

Однако при чрезмерном употреблении лейцина с пищей дальнейшего увеличения синтеза мышечного белка не происходит [30]. Вероятно, существует верхний порог концентрации ВСАА в плазме крови, по достижении которого действие ВСАА может привести к негативным эффектам [3]. Так, D.E. Lackey и соавт. (2013) полагают, что повышенный уровень ВСАА в крови ассоциируется с резистентностью к инсулину и СД2, что может быть результатом снижения клеточной утилизации и/или неполного окисления ВСАА [7]. С другой стороны, пороговые значения ВСАА и лейцина у пожилых людей ещё чётко не установлены.

Интересным представляется вопрос о необходимости добавок ВСАА к пищевому рациону. По мнению C. Giezenaar и соавт. (2016), добавки лейцина в рацион питания могут способствовать гипертрофии скелетных мышц в тех случаях, когда невозможно потреблять достаточное количество белка [32]. Однако некоторые исследователи считают, что рост мышечной массы зависит не только от ВСАА, но и от достаточного количества других незаменимых аминокислот в пищевом рационе. Так, R.W. Morton и соавт. (2017) в систематическом обзоре и метаанализе показали, что здоровым взрослым людям с целью улучшения силовых показателей и композиционного состава тела на фоне физических тренировок необходимо потреблять с пищей не менее 1,6 г на кг массы тела в сутки полноценного белка, содержащего все девять незаменимых аминокислот [33]. T.A. Churchward-Venne и соавт. (2014) показано, что потребность в незаменимых аминокислотах возрастает в период после интенсивной физической нагрузки [34].

D.L. Plotkin и соавт. (2021) считают, что при наличии адекватного ежедневного потребления белка нет никакой пользы от дополнительных добавок лейцина или в отношении показателей мышечной гипертрофии. Однако в ситуациях, когда нет источника цельного белка или достаточного количества незаменимых аминокислот, более высокая доза лейцина или ВСАА могут замедлить распад и увеличить синтез мышечного белка [3]. Анаболические эффекты цельного пищевого белка зависят от ряда факторов (физические тренировки, нутритивный статус, масса тела и состояние скелетной мускулатуры) [35]. L.S. Macnaughton и соавт. (2016) считают, что оптимальная доза высококачественного белка для стимулирования мышечного анаболизма составляет от 20 до 40 г [36].

Представляет интерес вопрос, отличаются ли уровни незаменимых аминокислот в плазме крови при приёме пищевой протеиновой добавки от тех уровней, которые можно получить после приёма белка с обычной пищей?

В 2014 г. О. Bouillanne и соавт. опубликовано рандомизированное контролируемое исследование, проведённое с участием 66 пожилых людей с недостаточностью питания, поступивших в реабилитационное отделение. Авторами выявлено, что однократная добавка концентрированного порошкового сывороточного протеина, обогащённая лейцином (20 г сывороточного протеина и 2,8 г лейцина), на 50 % больше увеличивает постприандиальную концентрацию незаменимых аминокислот в плазме крови по сравнению с обычным рационом питания [37].

Результаты ряда исследований свидетельствуют о том, что люди молодого и среднего возраста, потребляющие достаточное количество белка с пищей, не получают дополнительной пользы от добавок ВСАА [35, 38–40].

A.F. Aguiar и соавт. (2017) показали, что на фоне тренировок с отягощением в течение 8 недель добавки лейцина в пищевой рацион не повышают массу и силу мышц при потреблении достаточного количества белка (более 1,6 г белка на кг массы тела в сутки) [38]. C.B. Mobley и соавт. (2017) сообщили об отсутствии различий в гипертрофии мышц между группами участников, получавших добавки плацебо, или 3 г одного лейцина, или 25 г сывороточного белка (стандартизированного по содержанию лейцина) в течение 12 недель физических тренировок. Все участники исследования сообщили о потреблении ~1,8 г белка на кг массы тела в сутки, поэтому авторы считают, что приём добавок не принёс никаких дополнительных преимуществ для наращивания мышечной массы. Интересно, что группа, которая потребляла только сывороточный протеин, имела более высокое количество сателлитных клеток, что говорит о повышенном потенциале долгосрочного/последующего роста мышечной массы [40]. I.T. de Andrade и соавт. (2020) показали, что добавление 10 г лейцина в день не увеличивало прирост мышечной массы или силы по сравнению с группой контроля в течение 12 недель тренировок с отягощениями и достаточным поступлением пищевых белков [39]. Таким образом, можно предположить, что добавки ВСАА малоэффективны для увеличения мышечной массы во время тренировок с отягощениями при достаточном потреблении пищевого белка.

С другой стороны, потеря мышечной массы может быть сведена к минимуму с помощью ВСАА во время физических тренировок на фоне ограничения калорийности питания. S. Mettler и соавт. (2010) считают, что повышенное потребление протеиновых добавок приводит к поддержанию мышечной массы во время тренировок с отягощениями и ограничением калорийности диеты [41]. Однако это исследование проводилось с участием спортсменов, и его результаты должны быть интерпретированы на пожилых людях с осторожностью.

Кроме того, по мнению D.L. Plotkin и соавт. (2021), сомнительно, будет ли добавка ВСАА усиливать рост мышц на фоне ограничения энергии. Цельный высококачественный белок превосходит ВСАА по эффективности, поэтому отсутствует логическое обоснование для приёма ВСАА вместо более полноценного источника белка, независимо от энергетического статуса [3].

ВСАА И САРКОПЕНИЯ У ГЕРИАТРИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ

Саркопения часто ассоциирована с недостаточным питанием независимо от того, связано ли оно с низким потреблением пищи (голодание, неспособность есть), сниженной биодоступностью питательных веществ (диарея, рвота) или высокими потребностями в питательных веществах (хронические воспалительные заболевания, онкопатология или органная недостаточность с кахексией) [1]. Поэтому оптимальное питание необходимо для гериатрических пациентов с саркопенией, поскольку наличие строительных блоков, необходимых для восстановления мышечной массы, имеет решающее значение [42]. Чтобы остановить и, возможно, обратить вспять потерю мышечной массы и функции с возрастом, рядом авторов рекомендуются тренировки с отягощениями, оптимизация потребления белка и устранение дефицита витамина D [1, 43, 44]. Рекомендации по питанию для пожилых людей (> 65 лет) предполагают увеличение ежедневного потребления белка (1–1,2 г/кг/день; 1,2–1,5 г/кг/день – в случае воспалительных заболеваний), предпочтительно высококачественного (например, сывороточного белка), содержащего большое количество незаменимых аминокислот, таких как лейцин [43, 44].

Рядом авторов отмечено положительное влияние пищевых добавок ВСАА на сохранение силы, массы и функции мышц у гериатрических пациентов. Имеются доказательства потенциальной пользы ВСАА, в частности лейцина, для пожилых людей при лечении саркопении [45–48].

I.F. Kramer и соавт. (2017) провели исследование, чтобы оценить, отличается ли синтез белков мышечной ткани у пожилых мужчин с саркопенией и без саркопении. 15 здоровых мужчин (средний возраст – 69 лет) и 15 мужчин с саркопенией (средний возраст – 81 год) получали однократно обогащённую лейцином добавку сывороточного протеина (21 г белка). Концентрацию базального и постприандиального мышечного белка измеряли с использованием стабильных изотопов и сбора образцов крови и биопсии мышц. После приёма обогащённой лейцином добавки сывороточного протеина синтез мышечных белков значительно увеличился как в группе с саркопенией, так и в контрольной группе без статистически значимых межгрупповых различий [45].

В метаанализе, опубликованном В. Komar и соавт. (2015), изучалось влияние добавок лейцина в пищевой рацион на антропометрические и композиционные параметры состава тела у пожилых людей и лиц, склонных

к саркопении. Добавление лейцина значительно увеличивало прирост массы тела (1,02 кг; 95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 0,19–1,85; $p = 0,02$), тощей массы тела (0,99 кг; 95% ДИ: 0,43–1,55; $p = 0,0005$) и индекса массы тела (0,33 кг/м²; 95% ДИ: 0,13–0,53; $p = 0,001$) по сравнению с соответствующими контрольными группами. Что касается общей массы тела и тощей массы, приём лейцина оказался более эффективным в подгруппе участников исследования с выраженной саркопенией. Однако добавление лейцина не повлияло на все остальные исследуемые параметры композиционного состава тела. Авторы пришли к выводу, что приём различных белковых продуктов, содержащих не менее 2 г лейцина в день, независимо от тренировок оказывал благотворное влияние на показатели состава тела у лиц, склонных к саркопении [46].

М.К. Park и соавт. (2022) показано положительное влияние добавок ВСАА на лечение саркопении после инсульта. Известно, что после инсульта повреждения головного мозга активируют системный катаболический путь, а структурные изменения мышц приводят к быстрому уменьшению мышечной массы. Кроме того, гиподинамия из-за слабости и неправильного питания, вызванного дисфагией, ускоряет потерю мышечной массы. Авторы оценивали функциональный статус, связанный с инсультом, используя корейскую версию модифицированного индекса Бартел (K-MBI, Korean version of Modified Barthel Index), балансовую шкалу Берга (BBS, Berg Balance Scale), тест оценки функциональной категории передвижения (FAC, Functional Ambulation Categories) и ручной функциональный тест (MFT, Manual Function Test), которые хорошо зарекомендовали себя у пациентов с инсультом. Функцию глотания оценивали с использованием шкалы функциональной дисфагии (FDS, Functional Dysphagia Scale) и шкалы проникающей аспирации (PAS, Penetration-Aspiration Scale) на основе результатов видеофлюороскопического исследования глотания (VFSS, Videofluoroscopic Swallow Study). В результате группа пациентов с добавками ВСАА в пищевой рацион показала увеличение силы хвата кисти и индекса скелетной мышечной массы. Передвижение, повседневная активность и функция глотания улучшились. Авторы полагают, что имеется потенциальная польза добавок ВСАА в обеспечении функционального улучшения за счёт увеличения индекса скелетной мышечной массы. Результаты исследования свидетельствуют о том, что комплексное реабилитационное вмешательство в сочетании с добавками ВСАА может быть полезным вариантом в критический период постинсультного неврологического восстановления [47].

Важное значение имеет правильная дозировка добавок ВСАА в пищевой рацион гериатрических пациентов. Например, C.S. Katsanos и соавт. (2006) отметили, что добавление 1,7 г лейцина в пищевой рацион пожилым людям не привело к активации синтеза мышечного белка. Однако ежедневная добавка 2,8 г лейцина оказалось достаточной для этой цели [48]. К аналогичным выводам пришли L. Breen, S.M. Phillips (2011). Авторы считают, что из-за эффектов возрастной анаболической

резистентности пожилым людям требуются более высокие дозы лейцина, чем молодым, чтобы максимизировать реакцию синтеза мышечных белков. Более того, даже на фоне старения анаболическая резистентность у пожилых людей может уменьшаться на фоне физических тренировок и потребления более высоких доз белка и/или лейцина [30].

Хотя точная этиология возрастной анаболической резистентности на фоне старения ещё полностью не выяснена, она, вероятно, является результатом взаимодействия многих факторов на уровне мышечной, нервной, сердечно-сосудистой и других систем организма [1, 49]. Снижение количества мотонейронов, анаболических гормонов и усиление хронического воспаления, вероятно, способствуют снижению чувствительности к анаболическим стимулам при старении [3].

Ряд авторов считают, что пожилые люди могут увеличить синтез мышечного белка, потребляя дополнительное количество лейцина, равное ~3 г в сутки, или ~30–35 г высококачественного белка в пищевом рационе [44, 50–52].

J.E. Morley и соавт. (2010) советуют для преодоления анаболической резистентности стареющих мышц и увеличения синтеза белков скелетных мышц употреблять при каждом приёме пищи и по крайней мере два раза в день 25–30 г высококачественного белка и до 2,8–3 г лейцина (минимальная рекомендуемая доза лейцина – 78,5 мг/кг массы тела в сутки) [44]. Рекомендуемое ежедневное количество белка может быть эффективно достигнуто при комбинированном использовании добавок высококачественного белка, ВСАА (в том числе лейцина) и витамина D [43]. По мнению R.W. Morton и соавт. (2017), при условии соблюдения требований к общему потреблению белка нет никакой очевидной пользы от дополнительного потребления ВСАА, поскольку для роста мышечной массы требуется полный набор незаменимых аминокислот [33].

ВЫВОДЫ

Возможность применения ВСАА у пожилых и старых пациентов для профилактики и лечения саркопении является актуальной темой, которая продолжает активно изучаться. Эффективность добавок ВСАА в рацион питания является спорной при условии ежедневного потребления достаточного количества белка. С другой стороны, добавление ВСАА может быть оправдано в тех случаях, когда невозможно потреблять достаточное количество высококачественного белка с пищей. Однако необходимы дополнительные исследования по этой теме у пожилых и старых людей.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Cruz-Jentoft AJ, Guelistan B, Bauer J, Boirie Y, Bruyère C, derholm T, Cooper C, et al. Sarcopenia: Revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019; 48: 16-31. doi: 10.1093/ageing/afy169
2. Tipton KD, Hamilton DL, Gallagher JJ. Assessing the role of muscle protein breakdown in response to nutrition and exercise in humans. *Sports Med*. 2018; 48(Suppl 1): 53-64. doi: 10.1007/s40279-017-0845-5
3. Plotkin DL, Delcastillo K, Van Every DW, Tipton KD, Aragon AA, Schoenfeld BJ. Isolated leucine and branched-chain amino acid supplementation for enhancing muscular strength and hypertrophy: A narrative review. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*. 2021; 31(3): 292-301. doi: 10.1123/ijsnem.2020-0356
4. Neinast M, Murashige D, Arany Z. Branched chain amino acids. *Annu Rev Physiol*. 2019; 81: 139-164. doi: 10.1146/annurev-physiol-020518-114455
5. Doestzada M, Zhernakova DV, van den Munckhof I, Wang D, Kurilshikov A, Chen L, et al. Systematic analysis of relationships between plasma branched-chain amino acid concentrations and cardiometabolic parameters: An association and Mendelian randomization study. *BMC Med*. 2022; 20(1): 485. doi: 10.1186/s12916-022-02688-4
6. Ko CH, Wu SJ, Wang ST, Chang YF, Chang CS, Kuan TS, et al. Effects of enriched branched-chain amino acid supplementation on sarcopenia. *Aging (Albany NY)*. 2020; 12(14): 15091-15103. doi: 10.18632/aging.103576
7. Lackey DE, Lynch CJ, Olson KC, Mostaedi R, Ali M, Smith WH, et al. Regulation of adipose branched-chain amino acid catabolism enzyme expression and cross-adipose amino acid flux in human obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2013; 304(11): E1175-E1187. doi: 10.1152/ajpendo.00630.2012
8. Gancheva S, Jelenik T, Alvarez-Hernandez E, Roden M. Interorgan metabolic crosstalk in human insulin resistance. *Physiol Rev*. 2018; 98: 1371-1415. doi: 10.1152/physrev.00015.2017
9. Vanweert F, Schrauwen P, Phielix E. Role of branched-chain amino acid metabolism in the pathogenesis of obesity and type 2 diabetes-related metabolic disturbances BCAA metabolism in type 2 diabetes. *Nutr Diabetes*. 2022; 12(1): 35. doi: 10.1038/s41387-022-00213-3
10. Buse MG. In vivo effects of branched chain amino acids on muscle protein synthesis in fasted rats. *Horm Metab Res*. 1981; 13(9): 502-505. doi: 10.1055/s-2007-1019316
11. Garlick PJ, Grant I. Amino acid infusion increases the sensitivity of muscle protein synthesis in vivo to insulin. Effect of branched-chain amino acids. *Biochem J*. 1988; 254(2): 579-584. doi: 10.1042/bj2540579
12. Турткова О.В., Лысенко Е.А., Немировская Т.Л., Шенкман Б.С. Влияние смеси аминокислот с разветвленной боковой цепью на восстановление атрофированных скелетных мышц крыс. *Авиакосмическая и экологическая медицина*. 2014; 48(6): 53-58. [Turtikova OV, Lysenko EA, Nemirovskaya TL, Shenkman BS. Effect of branched-chain amino acids mixture on repair of atrophied rats' skeletal muscles. *Aerospace and Environmental Medicine*. 2014; 48(6): 53-58. (In Russ.)].
13. Wolfe RR. Branched-chain amino acids and muscle protein synthesis in humans: Myth or reality? *J Int Soc Sports Nutr*. 2017; 14: 30. doi: 10.1186/s12970-017-0184-9
14. Brosnan JT, Brosnan ME. Branched-chain amino acids: enzyme and substrate regulation. *J Nutr*. 2006; 136(Suppl 1): 207S-211S. doi: 10.1093/jn/136.1.207S
15. Nie C, He T, Zhang W, Zhang G, Ma X. Branched chain amino acids: beyond nutrition metabolism. *Int J Mol Sci*. 2018; 19: 954. doi: 10.3390/ijms19040954
16. Dam G, Ott P, Aagaard NK, Vilstrup H. Branched-chain amino acids and muscle ammonia detoxification in cirrhosis. *Metab Brain Dis*. 2013; 28(2): 217-220. doi: 10.1007/s11011-013-9377-3
17. Ott P, Clemmesen O, Larsen FS. Cerebral metabolic disturbances in the brain during acute liver failure: From hyperammonemia to energy failure and proteolysis. *Neurochem Int*. 2005; 47(1-2): 13-18. doi: 10.1016/j.neuint.2005.04.002
18. Joanisse S, Lim C, McKendry J, McLeod JC, Stokes T, Phillips SM. Recent advances in understanding resistance exercise training-induced skeletal muscle hypertrophy in humans. *F1000Res*. 2020; 9: F1000 Faculty Rev-141. doi: 10.12688/f1000research.21588.1
19. Glynn EL, Fry CS, Drummond MJ, Dreyer HC, Dhanani S, Volpi E, et al. Muscle protein breakdown has a minor role in the protein anabolic response to essential amino acid and carbohydrate intake following resistance exercise. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2010; 299(2): R533-540. doi: 10.1152/ajpregu.00077.2010
20. Biolo G, Tipton KD, Klein S, Wolfe RR. An abundant supply of amino acids enhances the metabolic effect of exercise on muscle protein. *Am J Physiol*. 1997; 273(1 Pt 1): E122-E129. doi: 10.1152/ajpendo.1997.273.1.E122
21. Rieu I, Balage M, Sornet C, Giraudet C, Pujos E, Grizard J, et al. Leucine supplementation improves muscle protein synthesis in elderly men independently of hyperaminoacidaemia. *J Physiol*. 2006; 575(Pt 1): 305-315. doi: 10.1113/jphysiol.2006.110742
22. Caron E, Ghosh S, Matsuoka Y, Ashton-Beaucage D, Therrien M, Lemieux S, et al. A comprehensive map of the mTOR signaling network. *Mol Syst Biol*. 2010; 6: 453. doi: 10.1038/msb.2010.108
23. Laplante M, Sabatini DM. mTOR signaling in growth control and disease. *Cell*. 2012; 149(2): 274-293. doi: 10.1016/j.cell.2012.03.017
24. Blomstrand E, Eliasson J, Karlsson HK, Köhnke R. Branched-chain amino acids activate key enzymes in protein synthesis after physical exercise. *J Nutr*. 2006; 136(Suppl 1): 269S-273S. doi: 10.1093/jn/136.1.269S
25. Kimball SR, Jefferson LS. Signaling pathways and molecular mechanisms through which branched-chain amino acids mediate translational control of protein synthesis. *J Nutr*. 2006; 136(Suppl 1): 227S-231S. doi: 10.1093/jn/136.1.227S
26. Holeček M. Muscle amino acid and adenine nucleotide metabolism during exercise and in liver cirrhosis: Speculations on how to reduce the harmful effects of ammonia. *Metabolites*. 2022; 12(10): 971. doi: 10.3390/metabo12100971
27. Burd NA, Beals JW, Martinez IG, Salvador AF, Skinner SK. Food-first approach to enhance the regulation of post-exercise skeletal muscle protein synthesis and remodeling. *Sports Med*. 2019; 49(Suppl 1): 59-68. doi: 10.1007/s40279-018-1009-y
28. Wolfe RR, Goodenough RD, Wolfe MH, Royle GT, Nadel ER. Isotopic analysis of leucine and urea metabolism in exercising humans. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1982; 52: 458-466. doi: 10.1152/jappl.1982.52.2.458

29. Yoon MS. The emerging role of branched-chain amino acids in insulin resistance and metabolism. *Nutrients*. 2016; 8(7): 405. doi: 10.3390/nu8070405
30. Breen L, Phillips SM. Nutrient interaction for optimal protein anabolism in resistance exercise. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2012; 15(3): 226-232. doi: 10.1097/MCO.0b013e3283516850
31. Witard OC, Wardle SL, Macnaughton LS, Hodgson AB, Tipton KD. Protein considerations for optimising skeletal muscle mass in healthy young and older adults. *Nutrients*. 2016; 8(4): 181. doi: 10.3390/nu8040181
32. Giezenaar C, Chapman I, Luscombe-Marsh N, Feinle-Bisset C, Horowitz M, Soenen S. Ageing is associated with decreases in appetite and energy intake – A meta-analysis in healthy adults. *Nutrients*. 2016; 8(1): 28. doi: 10.3390/nu8010028
33. Morton RW, Murphy KT, McKellar SR, Schoenfeld BJ, Henselmans M, Helms E, et al. A systematic review, meta-analysis and meta-regression of the effect of protein supplementation on resistance training-induced gains in muscle mass and strength in healthy adults. *Br J Sports Med*. 2018; 52(6): 376-384. doi: 10.1136/bjsports-2017-097608
34. Churchward-Venne TA, Breen L, Di Donato DM, Hector AJ, Mitchell CJ, Moore DR, et al. Leucine supplementation of a low-protein mixed macronutrient beverage enhances myofibrillar protein synthesis in young men: A double-blind, randomized trial. *Am J Clin Nutr*. 2014; 99(2): 276-286. doi: 10.3945/ajcn.113.068775
35. Schoenfeld BJ, Aragon AA. How much protein can the body use in a single meal for muscle-building? Implications for daily protein distribution. *J Int Soc Sports Nutr*. 2018; 15: 10. doi: 10.1186/s12970-018-0215-1
36. Macnaughton LS, Wardle SL, Witard OC, McGlory C, Hamilton DL, Jeromson S, et al. The response of muscle protein synthesis following whole-body resistance exercise is greater following 40 g than 20 g of ingested whey protein. *Physiol Rep*. 2016; 4(15): e12893. doi: 10.14814/phy2.12893
37. Bouillanne O, Neveux N, Nicolis I, Curis E, Cynober L, Aussel C. Long-lasting improved amino acid bioavailability associated with protein pulse feeding in hospitalized elderly patients: A randomized controlled trial. *Nutrition*. 2014; 30(5): 544-550. doi: 10.1016/j.nut.2013.10.006
38. Aguiar AF, Grala AP, da Silva RA, Soares-Caldeira LF, Pacagnelli FL, Ribeiro AS, et al. Free leucine supplementation during an 8-week resistance training program does not increase muscle mass and strength in untrained young adult subjects. *Amino Acids*. 2017; 49(7): 1255-1262. doi: 10.1007/s00726-017-2427-0
39. De Andrade IT, Gualano B, Hevia-Larraín V, Neves-Junior J, Cajueiro M, Jardim F, et al. Leucine supplementation has no further effect on training-induced muscle adaptations. *Med Sci Sports Exerc*. 2020; 52(8): 1809-1814. doi: 10.1249/MSS.0000000000002307
40. Mobley CB, Mumford PW, McCarthy JJ, Miller ME, Young KC, Martin JS, et al. Whey protein-derived exosomes increase protein synthesis and hypertrophy in C2–C12 myotubes. *J Dairy Sci*. 2017; 100(1): 48-64. doi: 10.3168/jds.2016-11341
41. Mettler S, Mitchell N, Tipton KD. Increased protein intake reduces lean body mass loss during weight loss in athletes. *Med Sci Sports Exerc*. 2010; 42(2): 326-337. doi: 10.1249/MSS.0b013e3281b2ef8e
42. Bauer J, Biolo G, Cederholm T, Cesari M, Cruz-Jentoft AJ, Morley JE, et al. Evidence-based recommendations for optimal dietary protein intake in older people: a position paper from the PROT-AGE Study Group. *J Am Med Dir Assoc*. 2013; 14(8): 542-559. doi: 10.1016/j.jamda.2013.05.021
43. Cereda E, Pisati R, Rondanelli M, Caccialanza R. Whey protein, leucine- and vitamin-D-enriched oral nutritional supplementation for the treatment of sarcopenia. *Nutrients*. 2022; 14(7): 1524. doi: 10.3390/nu14071524
44. Morley JE, Argiles JM, Evans WJ, Bhasin S, Cella D, Deutz NE, et al. Nutritional recommendations for the management of sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc*. 2010; 11(6): 391-396. doi: 10.1016/j.jamda.2010.04.014
45. Kramer IF, Verdijk LB, Hamer HM, Verlaan S, Luiking YC, Kouw IWK, et al. Both basal and post-prandial muscle protein synthesis rates, following the ingestion of a leucine-enriched whey protein supplement, are not impaired in sarcopenic older males. *Clin Nutr*. 2017; 36(5): 1440-1449. doi: 10.1016/j.clnu.2016.09.023
46. Komar B, Schwingshackl L, Hoffmann G. Effects of leucine-rich protein supplements on anthropometric parameter and muscle strength in the elderly: A systematic review and meta-analysis. *J Nutr Health Aging*. 2015; 19(4): 437-446. doi: 10.1007/s12603-014-0559-4
47. Park MK, Lee SJ, Choi E, Lee S, Lee J. The effect of branched chain amino acid supplementation on stroke-related sarcopenia. *Front Neurol*. 2022; 13: 744945. doi: 10.3389/fneur.2022.744945
48. Katsanos CS, Kobayashi H, Sheffield-Moore M, Aarsland A, Wolfe RR. A high proportion of leucine is required for optimal stimulation of the rate of muscle protein synthesis by essential amino acids in the elderly. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2006; 291(2): E381-E387. doi: 10.1152/ajpendo.00488.2005
49. Wilkinson DJ, Piasecki M, Atherton PJ. The age-related loss of skeletal muscle mass and function: Measurement and physiology of muscle fibre atrophy and muscle fibre loss in humans. *Ageing Res Rev*. 2018; 47: 123-132. doi: 10.1016/j.arr.2018.07.005
50. Koopman R, Walrand S, Beelen M, Gijsen AP, Kies AK, Boirie Y, et al. Dietary protein digestion and absorption rates and the subsequent postprandial muscle protein synthetic response do not differ between young and elderly men. *J Nutr*. 2009; 139(9): 1707-1713. doi: 10.3945/jn.109.109173
51. Pennings B, Groen B, de Lange A, Gijsen AP, Zorenc AH, Senden JM, et al. Amino acid absorption and subsequent muscle protein accretion following graded intakes of whey protein in elderly men. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2012; 302(8): E992-E999. doi: 10.1152/ajpendo.00517.2011
52. Symons TB, Sheffield-Moore M, Wolfe RR, Paddon-Jones D. A moderate serving of high-quality protein maximally stimulates skeletal muscle protein synthesis in young and elderly subjects. *J Am Diet Assoc*. 2009; 109(9): 1582-1586. doi: 10.1016/j.jada.2009.06.369

Сведения об авторах

Курмаев Дмитрий Петрович – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры эндокринологии и гериатрии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: geriatry@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4114-5233>

Булгакова Светлана Викторовна – доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой эндокринологии и гериатрии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: osteoporosis63@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0027-1786>

Тренева Екатерина Вячеславовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры эндокринологии и гериатрии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: eka1006@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0097-7252>

Четверикова Ирина Сергеевна – аспирант кафедры эндокринологии и гериатрии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: chetverikova_irina@list.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7519-7360>

Косарева Ольга Владиславовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры эндокринологии и гериатрии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: o.v.kosareva@samsmu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5754-1057>

Шаронова Людмила Александровна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры эндокринологии и гериатрии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: l.a.sharonova@samsmu.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8827-4919>

Долгих Юлия Александровна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры эндокринологии и гериатрии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: yu.a.dolgikh@samsmu.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6678-6411>

Information about the authors

Dmitry P. Kurmayev – Cand. Sc. (Med.), Teaching Assistant at the Department of Endocrinology and Geriatrics, Samara State Medical University, e-mail: geriatry@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4114-5233>

Svetlana V. Bulgakova – Dr. Sc. (Med.) Docent, Head of the Department of Endocrinology and Geriatrics, Samara State Medical University, e-mail: osteoporosis63@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0027-1786>

Ekaterina V. Treneva – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor at the Department of Endocrinology and Geriatrics, Samara State Medical University, e-mail: eka1006@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0097-7252>

Irina S. Chetverikova – Postgraduate at the Department of Endocrinology and Geriatrics, Samara State Medical University, e-mail: chetverikova_irina@list.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7519-7360>

Olga V. Kosareva – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor at the Department of Endocrinology and Geriatrics, Samara State Medical University, e-mail: o.v.kosareva@samsmu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5754-1057>

Lyudmila A. Sharonova – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor at the Department of Endocrinology and Geriatrics, Samara State Medical University, e-mail: l.a.sharonova@samsmu.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8827-4919>

Yulia A. Dolgikh – Cand. Sc. (Med.), Teaching Assistant at the Department of Endocrinology and Geriatrics, Samara State Medical University, e-mail: yu.a.dolgikh@samsmu.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6678-6411>

НЕВРОЛОГИЯ И НЕЙРОХИРУРГИЯ NEUROLOGY AND NEUROSURGERY

НЕКОТОРЫЕ ПРОБЛЕМНЫЕ ВОПРОСЫ РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С ПОСЛЕДСТВИЯМИ ИНСУЛЬТА НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

Меметов С.С.^{1,2},
Сафроненко В.А.²,
Захарченко Ю.И.³,
Даниленко Л.П.^{2,4},
Ким В.В.^{1,2},
Макаренко А.С.²,
Гришин Д.В.²

¹ ГБУ РО «Госпиталь для ветеранов войн»
(344037, г. Ростов-на-Дону,
ул. 26-я линия, 27, Россия)

² ФГБОУ ВО «Ростовский
государственный медицинский
университет» Минздрава России
(344022, г. Ростов-на-Дону,
пер. Нахичеванский, 29, Россия)

³ ФГБОУ ВО «Кубанский государственный
медицинский университет»
Минздрава России (350063, г. Краснодар,
ул. им. Митрофана Седина, 4, Россия)

⁴ Ростовская клиническая больница,
ФГБУЗ «Южный окружной
медицинский центр Федерального
медико-биологического агентства»
(344023, г. Ростов-на-Дону,
ул. Пешкова, 34, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Ким Вячеслав Владиславович,
e-mail: livfan1347@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Острые нарушения мозгового кровообращения являются одной из основных причин тяжёлой инвалидности в современном обществе. Отечественные и зарубежные исследователи отмечают наметившуюся тенденцию к омоложению контингента больных инсультом, что в свою очередь значительно повышает актуальность лечения и реабилитации этой категории лиц на различных этапах.

Цель исследования. Изучить социально-гигиеническую характеристику контингента лиц, перенёвших инсульт, и определить их потребность в мероприятиях по медицинской реабилитации в раннем восстановительном периоде.

Материалы и методы. Изучена социально-гигиеническая характеристика 109 пациентов, перенёвших инсульт в 2020 и 2021 гг. и проходивших реабилитацию в условиях специализированного отделения реабилитации ФГБУЗ «Южный окружной медицинский центр Федерального медико-биологического агентства», и определена их потребность в мероприятиях по медицинской реабилитации с использованием аналитического метода, метода экспертных оценок и анкетирования.

Результаты. Среднестатистический портрет пациента с перенесённым инсультом в раннем восстановительном периоде выглядит следующим образом: это мужчина в возрасте от 61 до 70 лет с высшим или средним специальным образованием, неработающий, проживающий в городе. До 30 % лиц, перенёвших инсульт, признаются инвалидами, среди которых преобладают лица с более тяжёлой инвалидностью (I и II группы) – до 90 %. Проведение реабилитационных мероприятий в остром периоде в стационаре и раннем восстановительном периоде в амбулаторно-поликлиническом учреждении осуществляется на достаточно низком уровне. Процент осмотра пациентов мультидисциплинарной реабилитационной командой колеблется от 17,4 до 10,1 %.

Заключение. Доступность мероприятий по медицинской реабилитации в условиях специализированного реабилитационного центра достаточно ограничена; более половины исследуемого контингента (52,3 %) испытывали проблемы при получении направления, около половины респондентов (46,8 %) ожидали направление до 6 месяцев, что свидетельствует о необходимости расширения сети подобных учреждений на региональном уровне.

Ключевые слова: инсульт, трудоспособность, инвалидность, реабилитация, медицинская реабилитация, реабилитационное отделение, стационар, поликлиника

Для цитирования: Меметов С.С., Сафроненко В.А., Захарченко Ю.И., Даниленко Л.П., Ким В.В., Макаренко А.С., Гришин Д.В. Некоторые проблемные вопросы реабилитации пациентов с последствиями инсульта на современном этапе. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(3): 115-120. doi: 10.29413/ABS.2023-8.3.12

Статья поступила: 15.11.2022

Статья принята: 26.05.2023

Статья опубликована: 11.07.2023

SOME PROBLEMATIC ISSUES OF REHABILITATION OF PATIENTS WITH THE STROKE CONSEQUENCES AT THE PRESENT STAGE

Memetov S.S.^{1,2},
Safronenko V.A.²,
Zakharchenko Yu.I.³,
Danilenko L.P.^{2,4},
Kim V.V.^{1,2},
Makarenko A.S.²,
Grishin D.V.²

¹ Hospital for Military Veterans
(26ya Liniya str. 27, Rostov-on-Don 344037,
Russian Federation)

² Rostov State Medical University
(Nakhichevskiy lane 29, Rostov-on-Don
344022, Russian Federation)

³ Kuban State Medical University
(Mitrofana Sedina str. 4, Krasnodar 350063,
Russian Federation)

⁴ Rostov Clinical Hospital,
Southern District Medical Center
of the Federal Medical and Biological
Agency (Peshkova str. 34, Rostov-on-Don
344023, Russian Federation)

Corresponding author:
Vyacheslav V. Kim,
e-mail: livfan1347@gmail.com

ABSTRACT

Background. Acute cerebrovascular disorders are one of the main causes of severe disability in modern society.

Russian and foreign researchers register the emerging trend towards rejuvenation of the patients with stroke, which, in turn, significantly increases the relevance of the treatment and rehabilitation of these patients at various stages.

The aim. To study the social and hygienic characteristics of the stroke patients and to determine their need for medical rehabilitation in the early recovery period.

Materials and methods. We studied the social and hygienic characteristics of 109 patients who had stroke in 2020 and 2021 and underwent rehabilitation in the specialized rehabilitation department of the Southern District Medical Center of the Federal Medical and Biological Agency, and determined their need for medical rehabilitation using the analytical method, the method of expert assessments and questionnaires.

Results. The average portrait of a patient with a stroke in the early recovery period is as follows: this is a man aged 61 to 70 years with a higher or secondary specialized education, unemployed, living in the city. Up to 30 % of stroke survivors were recognized as disabled; among which, the persons with more severe disability (groups I and II) predominate – up to 90 %. Implementation of rehabilitation measures in the acute period in the hospital and in the early recovery period in the outpatient clinic is carried out at a fairly low level. The percentage of patients being examined by a multidisciplinary rehabilitation team ranges from 17.4 to 10.1 %.

Conclusion. The availability of medical rehabilitation measures in a specialized rehabilitation center is quite limited; more than half of the surveyed contingent (52.3 %) experienced problems in obtaining a referral to treatment, about half of the respondents (46.8 %) waited up to 6 months for a referral, which indicates the need to expand the network of such institutions at the regional level.

Key words: stroke, disability, rehabilitation, medical rehabilitation, rehabilitation department, hospital, out-patient clinic

For citation: Memetov S.S., Safronenko V.A., Zakharchenko Yu.I., Danilenko L.P., Kim V.V., Makarenko A.S., Grishin D.V. Some problematic issues of rehabilitation of patients with the stroke consequences at the present stage. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(3): 115-120. doi: 10.29413/ABS.2023-8.3.12

Received: 15.11.2022

Accepted: 26.05.2023

Published: 11.07.2023

ВВЕДЕНИЕ

Обоснование

Приоритетными национальными задачами в сфере здравоохранения на современном этапе являются: укрепление здоровья населения; развитие профилактики болезней; снижение и предупреждение инвалидности; внедрение высокоэффективных медицинских технологий; развитие реабилитации [1–3].

Для улучшения ситуации с сохранением здоровья граждан необходимо обеспечить качественный прорыв в системе здравоохранения за счёт разработки инновационных технологий в сфере профилактики, диагностики и лечения заболеваний, включая реабилитацию [4–6].

Наиболее актуальной медико-социальной проблемой на современном этапе остаётся инсульт. Заболеваемость инсультом в Российской Федерации составляет 3–4 случая на 1000 населения в год. При этом летальность от данного заболевания в остром периоде достигает 35 %. В течение первых 5 лет после перенесённого инсульта умирают 44 % пациентов. Количество людей, перенёвших инсульт, ежегодно в России составляет более 1 млн человек, из которых 80 % являются инвалидами. К трудовой деятельности после перенесённого инсульта возвращается только до 25 % пациентов, такое же количество остаются инвалидами до конца своей жизни [7, 8].

Острые нарушения мозгового кровообращения являются одной из основных причин тяжёлой инвалидности в современном обществе [9].

На современном этапе ряд отечественных и зарубежных исследователей отмечают наметившуюся тенденцию к омоложению контингента больных инсультом, что в свою очередь значительно повышает актуальность лечения и реабилитации этой категории лиц на различных этапах [10, 11].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить социально-гигиеническую характеристику контингента лиц, перенёвших инсульт, и определить их потребность в мероприятиях по медицинской реабилитации в ранний восстановительный период.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами изучена социально-гигиеническая характеристика 109 пациентов, перенёвших инсульт в 2020 и 2021 гг. и проходивших реабилитацию в условиях специализированного отделения реабилитации ФГБУЗ «Южный окружной медицинский центр Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУЗ ЮОМЦ ФМБА России), и определена их потребность в мероприятиях по медицинской реабилитации с использованием аналитического метода, метода экспертных оценок и анкетирования. С помощью аналитического метода были описаны социально-гигиенические особенности исследуемого контингента лиц. Методом экспертных оценок и анкетирования изучена и оценена доступность реабилитационных мероприятий указанного контингента.

Методом экспертных оценок и анкетирования изучена и оценена доступность реабилитационных мероприятий указанного контингента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

В отделение медицинской реабилитации ФГБУЗ ЮОМЦ ФМБА России пациенты поступают в ранний восстановительный период.

Среди пациентов в острой фазе заболевания большая часть исследуемого контингента – 77 (70,6 %) человек – являлись жителями города, проходили лечение в сосудистых отделениях г. Ростова-на-Дону (МБУЗ «Городская больница № 1 им. Н.А. Семашко г. Ростова-на-Дону», МБУЗ «Городская больница скорой медицинской помощи г. Ростова-на-Дону», МБУЗ «Городская больница № 20 г. Ростова-на-Дону»); 32 (29,4 %) человека, являющиеся жителями села, были госпитализированы в центральные районные больницы по месту жительства, а в отдельных случаях, в зависимости от тяжести состояния здоровья и наличия соответствующих показаний, по линии санитарной авиации доставлялись в Региональный сосудистый центр на базе ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница».

По завершении курса стационарного лечения пациенты с последствиями острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) выписывались на дальнейшее амбулаторное лечение у специалистов соответствующего профиля с рекомендациями по проведению реабилитационных мероприятий в специализированных учреждениях. Врачи первичного звена в соответствии с имеющимися у них квотами направляли пациентов в специализированные реабилитационные центры, в которых проводился комплекс реабилитационных мероприятий, разработанный мультидисциплинарной реабилитационной командой (МДРК), с последующей оценкой проведённых мероприятий на втором этапе реабилитации и разработкой плана реабилитационных мероприятий для третьего амбулаторного этапа.

По полу исследуемый контингент распределился следующим образом: мужчины – 75 (68,8 %), женщины – 34 (31,2 %) человека. В возрасте от 31 до 40 лет было 14 (12,9 %) человек, от 41 до 50 лет – 8 (7,3 %), от 51 до 60 лет – 28 (25,7 %), от 61 до 70 лет – 41 (37,6 %), старше 70 лет – 18 (16,5 %). По уровню образования отмечается следующая градация: лица со средним образованием – 25 (22,9 %) человек, со средним специальным образованием – 39 (35,8 %) человек, с высшим образованием – 45 (41,3 %) человек. При этом более половины респондентов – 66 (60,5 %) человек – нигде не работали; 26 (23,9 %) человек были заняты умственным трудом и 17 (15,6 %) – физическим трудом.

У лиц из числа исследуемого контингента зарегистрированы следующие сопутствующие заболевания: атеросклероз сонных артерий (стеноз от 15 до 40–50 %); дислипидемия, артериальная гипертензия (II или III стадии, чаще II стадии) – 95 (87,2 %) человек; сахарный диабет 2-го типа – 23 (21,12 %) человека; фибрилляция

предсердий – 5 (4,6 %) человек. У лиц молодого возраста (31–40 лет), перенёсших ОНМК, были зарегистрированы гемофилия – у 9 (8,3 %) человек, разрыв аневризмы – у 4 (3,7 %).

В соответствии со шкалой инсульта национального института здоровья (NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale), по степени тяжести перенесённого инсульта респонденты распределились следующим образом: более трети пациентов – 37 (33,9 %) человек – набрали от 3 до 8 баллов, что соответствует лёгкой степени тяжести заболевания; более половины – 56 (51,4 %) человек – набрали от 9 до 12 баллов, что соответствует средней степени тяжести; 16 (14,7 %) человек набрали от 13 до 15 баллов, что свидетельствует о тяжёлой степени заболевания.

Сроки временной нетрудоспособности на всех этапах лечения и реабилитации, включая амбулаторный этап, у исследуемого контингента колебались от 1 до 10 месяцев в зависимости от степени тяжести заболевания и выраженности функциональных нарушений органов и систем организма. До 1 месяца трудоспособность была утрачена у 14 (12,8 %) человек, от 2 до 4 месяцев – у 56 (51,4 %), от 5 до 10 месяцев – у 39 (35,8 %). Ввиду отсутствия должного эффекта от проводимых лечебных и реабилитационных мероприятий и наличия стойких выраженных нарушений функций организма 30 (27,5 %) человек были направлены на освидетельствование в бюро медико-социальной экспертизы для определения группы инвалидности и нуждаемости в мерах социальной защиты, включая реабилитацию.

Из общего числа лиц, признанных инвалидами (30 человек), лиц в возрасте 31–40 лет было 3 (10,0 %) человека, в возрасте 41–50 лет – 3 (10,0 %), в возрасте 51–60 лет – 16 (53,3 %), в возрастной группе 61–70 лет – 6 (20 %), старше 70 лет – 2 (6,7 %). Большей части из них – 14 (46,7 %) человек – была установлена I группа инвалидности, 13 (43,3 %) – II группа инвалидности, 3 (10 %) – III группа инвалидности, то есть для исследуемого контингента характерны более тяжёлые группы инвалидности (I и II) что подчёркивает социальную значимость данной проблемы. Необходимо отметить, что 6 (20,0 %) человек из числа признанных инвалидами продолжали трудовую деятельность, 24 (80,0 %) человека не работали.

Среди лиц, поступивших на реабилитацию в специализированное реабилитационное отделение в ранний восстановительный период, по результатам реабилитационной диагностики, проведённой МДРК, были установлены следующие нарушения функций организма: параличи – у 26 (23,9 %) человек, парезы – у 108 (99,1 %), нарушения функции ходьбы – у 91 (83,5 %), когнитивные нарушения – у 79 (72,5 %), эпилепсия – у 8 (7,3 %), сенсорные нарушения – у 6 (5,5 %), нарушения высших мозговых функций (речь, гнозис, праксис) – у 51 (46,8 %). Следует отметить, что, как правило, у одного пациента имело место сочетание нескольких нарушений вышеуказанных функций различной степени выраженности, требующих соответствующей коррекции.

При проведении реабилитационной диагностики МДРК проводилось анкетирование исследуемого кон-

тингента с целью изучения возможного проведения реабилитационных мероприятий в остром периоде на первом этапе и в раннем восстановительном периоде на втором этапе. Следует отметить, что в анкетировании пациентов принимали участие близкие родственники и лица, непосредственно осуществляющие уход. В частности, на вопрос № 1 «Проводились ли в отношении Вас реабилитационные мероприятия в период пребывания в стационаре?» положительно ответили только 33 (30,3 %) человека, отрицательно – 39 (35,8 %) человек, затруднились ответить на этот вопрос 37 (33,9 %) человек. На вопрос № 2 «Осматривались ли Вы МДРК в стационаре?» положительно ответили только 19 (17,4 %) человек; большая часть респондентов – 51 (46,8 %) человек – ответили на него отрицательно; 39 (35,8 %) человек затруднились на него ответить. На вопрос № 3 «Проводились ли в отношении Вас реабилитационные мероприятия в амбулаторно-поликлинических условиях?» положительно ответили 35 (32,1 %) человек, отрицательно – 38 (34,9 %), затруднились ответить 36 (33,0 %) человек. На вопрос № 4 «Осматривались ли Вы МДРК в поликлинике?» только 11 (10,1 %) человек ответили положительно, 68 (63,4 %) ответили отрицательно и 30 (27,5 %) затруднились ответить на этот вопрос.

Пятый вопрос анкеты касался проблемы получения направления в специализированное реабилитационное отделение. Примечательно, что более половины респондентов – 57 (52,3 %) человек – испытывали различные проблемы с получением данного направления; 31 (28,4 %) человек ответил на него отрицательно, 21 (19,3 %) человек затруднился ответить на этот вопрос. В то же время большая часть респондентов – 51 (46,8 %) человек – отметили, что им пришлось ожидать направления на реабилитацию в специализированное отделение до 6 месяцев, 32 (29,4 %) – до 3 месяцев, 26 (23,8 %) человек получили направление в течение 1 месяца.

По результатам осмотра МДРК определяется комплекс показанных реабилитационных мероприятий каждому пациенту с учётом его индивидуальных особенностей и реабилитационного диагноза, включающий в себя медикаментозную терапию (ноотропы, ботулотоксин при выраженной спастике, гипотензивные препараты, статины), физиотерапию (магнитотерапия, коррекция нарушения двигательной функции, роботизированная механотерапия, воздействие низкочастотным импульсным электростатическим полем, включая массаж поражённых конечностей), лечебную физкультуру при заболеваниях центральной нервной системы и головного мозга, метод функциональной программируемой электростимуляции мышц, механотерапию нижних конечностей, активно-пассивную механотерапию верхних и нижних конечностей, коррекцию ходьбы и равновесия. Параллельно с применением вышеуказанных технологий с каждым пациентом индивидуально работал клинический психолог. Длительность пребывания пациентов в специализированном реабилитационном отделении колеблется от 9 до 14 койко-дней в зависимости от тяжести состояния здоровья пациента. Безус-

ловно, за столь короткий промежуток времени трудно достичь значительного улучшения состояния здоровья у постинсультных больных в раннем восстановительном периоде. Вместе с тем проводимый комплекс реабилитационных мероприятий позволяет стабилизировать состояние здоровья пациента, предупредить дальнейшее прогрессирование двигательных расстройств и, самое главное, разработать на основании объективной оценки план дальнейших реабилитационных мероприятий и определиться с их объёмом. Среди исследуемого контингента отмечается высокая потребность в мероприятиях по медицинской реабилитации. В частности, в восстановительной терапии в амбулаторно-поликлинических условиях нуждаются 82 (75,2 %) человека, в диспансерном наблюдении на момент выписки из реабилитационного отделения нуждались 93 (85,3 %) человека; в отношении остальных 16 (14,7 %) человек вопрос диспансерного наблюдения будет решаться после прохождения курса восстановительного лечения в условиях круглосуточного стационара. В медикаментозном лечении нуждались 108 (99,1 %) человек, 1 человек категорически отказался от лекарственной терапии, оформив информированный добровольный отказ. В лечении в условиях круглосуточного стационара нуждается 100 (91,7 %) человек: необходимо отметить, что большинство респондентов нуждались в плановой госпитализации в специализированное отделение. Как правило, сроки плановой госпитализации колебались от 1 до 2 месяцев. 16 (14,7 %) человек нуждались в неотложной медицинской помощи, и вопрос их госпитализации решался в течении 1–2 суток, в связи с чем в отношении них был отложен и вопрос о диспансерном наблюдении. В физиотерапии нуждаются 105 (96,3 %) человек, в лечебной физкультуре – 103 (94,5 %), в психотерапевтической помощи – 61 (56,0 %), в восстановлении речевых функций (занятия с логопедом) – 51 (46,8 %), в санаторно-курортном лечении – 21 (19,3 %). Также обращает на себя внимание высокая потребность в восстановительном лечении в условиях специализированных реабилитационных центров – 105 (96,3 %) человек. Вместе с тем следует отметить, что доступность этого вида реабилитационных услуг, с учётом полученных нами данных по результатам анкетирования, весьма ограниченная, что, безусловно, оказывает отрицательное влияние на достижение максимального эффекта от мероприятий по комплексной реабилитации пациентов с последствиями инсульта и требует своего разрешения на региональном уровне.

На основании вышеизложенного можно сделать следующие выводы:

1. Среднестатистический портрет пациента с перенесённым инсультом в раннем восстановительном периоде выглядит следующим образом: это мужчина в возрасте от 61 до 70 лет с высшим или средним специальным образованием, неработающий, проживающий в городе.
2. До 30 % лиц, перенёвших инсульт, признаются инвалидами, среди которых преобладают лица с более тяжёлой инвалидностью (I и II группы) – до 90 %.

3. Проведение реабилитационных мероприятий в остром периоде в стационаре и в раннем восстановительном периоде в амбулаторно-поликлиническом учреждении осуществляется на достаточно низком уровне. Процент осмотра пациентов МДПК колеблется от 17,4 % до 10,1 % в стационаре и амбулаторно-поликлинических учреждениях соответственно.

4. Доступность мероприятий по медицинской реабилитации в условиях специализированного реабилитационного центра достаточно ограничена: более половины исследуемого контингента (52,3 %) испытывали проблемы при получении направления, около половины респондентов (46,8 %) ожидали направление до 6 месяцев, что свидетельствует о необходимости расширения сети подобных учреждений на региональном уровне.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Асташова Ю.В. Применение методов персонифицированного маркетинга к сегментации потребителей старшего возраста (на примере индустрии гостеприимства). *Евразийский международный научно-аналитический журнал*. 2015; 1: 200-202. [Astashova YuV. Application of personified marketing methods for segmentation of senior consumers (the case of hospitality industry). *Eurasian International Scientific-Analytical Edition*. 2015; 1: 200-202. (In Russ.)].
2. Пузин С.Н., Грибова Э.П., Быковская Т.Ю., Шургая М.А., Захарченко Ю.И. Совершенствование медико-социальной реабилитации инвалидов вследствие цереброваскулярных заболеваний. *Вестник Всероссийского общества специалистов по медико-социальной экспертизе, реабилитации и реабилитационной индустрии*. 2020; 1: 14-22. [Puzin SN, Gribova EP, Bykovskaya TYu, Shurgaya MA, Zakharchenko Yul. Improving medical and social rehabilitation of people with disabilities due to cerebrovascular diseases. *Vestnik Vserossiyskogo obshchestva spetsialistov po mediko-sotsial'noy ekspertize, reabilitatsii i reabilitatsionnoy industrii*. 2020; 1: 14-22. (In Russ.)]. doi: 10.17238/issn1999-2351.2020.2.14-22
3. Меметов С.С., Шаркунов Н.П., Чепракова Э.В., Ким В.В. Некоторые особенности медико-социальной реабилитации лиц, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, на муниципальном уровне. *Вестник Всероссийского общества специалистов по медико-социальной экспертизе, реабилитации и реабилитационной индустрии*. 2019; 3: 92-100. [Memetov SS, Sharkunov NP, Cheprakova EV, Kim VV. Some features of medical and social rehabilitation of persons who have suffered acute cerebrovascular accident at the municipal level. *Vestnik Vserossiyskogo obshchestva spetsialistov po mediko-sotsial'noy ekspertize, reabilitatsii i reabilitatsionnoy industrii*. 2019; 3: 92-100. (In Russ.)]. doi: 10.17238/issn1999-2351.2019.3.92-100
4. Ковальчук В.В., Богатырева М.Д., Минуллин Т.И. Современные аспекты реабилитации больных, перенесших инсульт.

Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014; 114(6): 101-105. [Koval'chuk VV, Bogatyreva MD, Minullin TI. Current aspects of rehabilitation of stroke patients. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2014; 114(6): 101-105. (In Russ.)].

5. Харитонов Ю.Н., Майоров Д.Б. Совершенствование системы социальной поддержки инвалидов в России на современном этапе. *Новая наука: от идеи к результату*. 2016; 10(1): 204-207. [Kharitonov YuN, Maiorov DB. Improving the system of social support for the disabled in Russia at the present stage. *Novaya nauka: ot idei k rezul'tatu*. 2016; 10(1): 204-207. (In Russ.)].

6. Меметов С.С., Шаркунов Н.П. Некоторые аспекты обеспечения инвалидов пожилого и старческого возраста техническими средствами реабилитации на современном этапе. *Успехи геронтологии*. 2019; 32(1-2): 211-214. [Memetov SS, Sharkunov NP. Some aspects of rehabilitation of disabled persons of the elderly and senior age at the present stage. *Advances in Gerontology*. 2019; 32(1-2): 211-214. (In Russ.)].

7. Маслова Н.Н., Агафонов К.И., Агафонова М.А., Раков А.М. Инсульт – мультидисциплинарная проблема. *Врач*. 2017; 9: 22-

25. [Maslova NN, Agafonov Kim Agafonova MA, Rakov AM. Stroke is a multidisciplinary problem. *Vrach*. 2017; 9: 22-25. (In Russ.)].

8. Мухаметзянов А.М. Медико-экономические аспекты инвалидности вследствие цереброваскулярных болезней в г. Уфе. *Фундаментальные исследования*. 2014; 10(5): 941-944. [Mukhametzyanov AM. Medical and economic aspects of disability due to cerebrovascular diseases in Ufa. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2014; 10(5): 941-944. (In Russ.)].

9. Johnson BT, Acabchuk RL. What are the keys to a longer, happier life? Answers from five decades of health psychology research. *Soc Sci Med*. 2018; 196: 218-226. doi: 10.1016/j.socsci-med.2017.11.001

10. Ormstad H, Eilertsen G. A biopsychosocial model of fatigue and depression following stroke. *Med Hypotheses*. 2015; 85: 835-841. doi: 10.1016/j.mehy.2015.10.001

11. Sampaio-Baptista C, Sanders ZB, Johansen-Berg H. Structural plasticity in adulthood with motor learning and stroke rehabilitation. *Ann Rev Neurosci*. 2018; 41: 25-40. doi: 10.1146/annurev-neuro-080317-062015

Сведения об авторах

Меметов Сервир Сеитязяевич – доктор медицинских наук, профессор, заместитель начальника по клинической и экспертной работе, ГБУ РО «Госпиталь для ветеранов войн»; профессор кафедры организации здравоохранения и общественного здоровья (с курсом информационных компьютерных технологий в здравоохранении и медицине) № 2, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: memetov.57@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6804-0717>

Сафроненко Виктория Александровна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней № 1, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: v.chugunova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3010-8587>

Захарченко Юрий Иванович – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения ФПК и ППС, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: 8918247760@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8456-082X>

Даниленко Лина Павловна – аспирант кафедры организации здравоохранения и общественного здоровья (с курсом информационных компьютерных технологий в здравоохранении и медицине) № 2, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России; врач-невролог отделения реабилитации, ФГБУЗ «Южный окружной медицинский центр Федерального медико-биологического агентства», e-mail: liqqqq85@icloud.com, <https://orcid.org/0000-0002-6844-4877>

Ким Вячеслав Владиславович – врач-статистик, ГБУ РО «Госпиталь для ветеранов войн»; аспирант кафедры организации здравоохранения и общественного здоровья (с курсом информационных компьютерных технологий в здравоохранении и медицине) № 2, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: livfan1347@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-8803-7048>

Макаренко Артём Сергеевич – ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: dr-makarenko@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1730-1267>

Гришин Дмитрий Владиславович – студент 5-го курса педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: Dima_grishin_1980@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1255-8314>

Information about the authors

Servir S. Memetov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Deputy Head for Clinical and Expert Work, Hospital for Military Veterans; Professor at the Department of Healthcare Organization and Public Health (with the course of information and computer technologies in healthcare and medicine) No. 2, Rostov State Medical University, e-mail: memetov.57@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6804-0717>

Victoria A. Safronenko – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor at the Department of Internal Diseases No. 1, Rostov State Medical University e-mail: v.chugunova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3010-8587>

Yuri I. Zakharchenko – Dr. Sc. (Med.), Docent, Professor at the Department of Public Health and Healthcare, Kuban State Medical University, e-mail: 8918247760@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8456-082X>

Lina P. Danilenko – Postgraduate at the Department of Healthcare Organization and Public Health (with the course of information and computer technologies in healthcare and medicine) No. 2, Rostov State Medical University; Neurologist at the Rehabilitation Unit, Southern District Medical Center of the Federal Medical and Biological Agency, e-mail: liqqqq85@icloud.com, <https://orcid.org/0000-0002-6844-4877>

Vyacheslav V. Kim – Medical Statistician, Hospital for Military Veterans; Postgraduate at the Department of Healthcare Organization and Public Health (with the course of information and computer technologies in healthcare and medicine) No. 2, Rostov State Medical University, e-mail: livfan1347@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-8803-7048>

Artem S. Makarenko – Teaching Assistant at the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Rostov State Medical University, e-mail: dr-makarenko@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1730-1267>

Dmitry V. Grishin – 5th year Student at the Pediatric Faculty, Rostov State Medical University, e-mail: Dima_grishin_1980@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1255-8314>

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ СОСУДИСТОЙ ДЕМЕНЦИИ

Иванова Л.А.

Иркутская государственная
медицинская академия
последипломного образования –
филиал ФГБОУ ДПО «Российская
медицинская академия непрерывного
профессионального образования»
Минздрава России (664079, г. Иркутск,
Юбилейный, 100, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Иванова Людмила Александровна,
e-mail: ivanova.l@bk.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Прогнозируется увеличение количества людей пожилого возраста с когнитивными расстройствами, в том числе с деменцией.

Цель исследования. Изучение факторов риска развития сосудистой деменции.

Методы. Обследованы 39 пациентов с сосудистой деменцией (F01 по МКБ-10); средний возраст – $75,2 \pm 9,9$ года. Группу сравнения составили 167 человек, посещающие школы памяти, у которых выявлено снижение когнитивных функций (средний возраст – $70,01 \pm 3,03$ года. По шкале MMSE (Mini Mental State Examination) умеренная степень деменции выявлена в 56,4 % случаев, тяжёлая – в 43,6 %; в группе сравнения в 94 % случаев отмечены лёгкие и в 6 % – умеренные когнитивные нарушения.

Результаты. В группе сосудистой деменции статистически значимо чаще выявлялись: ишемическая болезнь сердца (ИБС) в возрасте 70–79 лет ($57,1 \%$; $p = 0,000$) и в группе в целом ($56,4 \%$; $p = 0,000$); сахарный диабет в возрасте 60–69 лет (100% ; $p = 0,005$); артериальная гипертензия (АГ) в возрасте 70–79 лет (100% ; $p = 0,000$) и в группе в целом ($87,2 \%$; $p = 0,000$). В группе сравнения частота индекса массы тела (ИМТ) более 25 была статистически значимо выше в возрасте 70–79 лет (60% ; $p = 0,000$), 80 лет и старше ($64,3 \%$; $p = 0,037$) и в группе в целом ($68,9 \%$; $p = 0,000$). Среди лиц с умеренными когнитивными расстройствами статистически значимо чаще встречались: ИБС в возрасте 60–69 лет (10% ; $p = 0,001$), сахарный диабет в возрасте 70–79 лет (40% ; $p = 0,025$) и в группе в целом (50% ; $p = 0,033$), ИМТ более 25 в возрасте 80 лет и старше (70% ; $p = 0,000$) и в группе в целом (100% ; $p = 0,000$). Общим фактором риска как для пациентов с сосудистой деменцией, так и для группы с умеренными когнитивными расстройствами оказался возраст 80 лет и старше ($20,5 \%$ ($p = 0,027$) и 70% ($p = 0,005$) соответственно).

Заключение. Факторы риска развития когнитивных нарушений – ИБС, АГ, сахарный диабет, избыточная масса тела – являются потенциально обратимыми; их своевременное выявление позволит уменьшить развитие когнитивных расстройств и деменции.

Ключевые слова: когнитивные нарушения, сосудистая деменция, факторы риска, профилактика

Статья поступила: 30.12.2021

Статья принята: 16.05.2023

Статья опубликована: 11.07.2023

Для цитирования: Иванова Л.А. Факторы риска развития сосудистой деменции. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(3): 121-129. doi: 10.29413/ABS.2023-8.3.13

RISK FACTORS FOR VASCULAR DEMENTIA

Ivanova L.A.

Irkutsk State Medical Academy
of Postgraduate Education – Branch
Campus of the Russian Medical Academy
of Continuing Professional Education
(Yubileyniy 100, Irkutsk 664079,
Russian Federation)

Corresponding author:

Lyudmila A. Ivanova,
e-mail: ivanova.l@bk.ru

ABSTRACT

Background. An increase in the number of older people with cognitive disorders, including dementia, is expected.

The aim. To study the risk factors for vascular dementia.

Material and methods. 39 patients with vascular dementia (ICD-10 diagnosis code F01) were examined. The comparison group consisted of 167 people. According to the MMSE (Mini Mental State Examination) scale, moderate dementia was detected in 56.4 % of cases, severe – in 43.6 %; in the comparison group, 94 % had mild and 6 % – moderate cognitive impairment.

Results. In the vascular dementia group, the following risk factors were registered significantly more often: ischemic heart disease – at the age of 70–79 years (57.1 %; $p = 0.000$) and in the group as a whole (56.4 %; $p = 0.000$); diabetes mellitus – at the age of 60–69 years (100 %; $p = 0.005$); arterial hypertension – at the age of 70–79 years (100 %; $p = 0.000$) and in the group as a whole (87.2 %; $p = 0.000$). In the comparison group, the frequency of body mass index over 25 was significantly higher at the age of 70–79 years (60 %; $p = 0.000$), 80 years and older (64.3 %; $p = 0.037$) and in the group as a whole (68.9 %; $p = 0.000$). Among people with moderate cognitive impairment, the following risk factors were significantly more common: coronary heart disease – at the age of 60–69 years (10 %; $p = 0.001$); diabetes mellitus – at the age of 70–79 years (40 %; $p = 0.025$) and in the group as a whole (50 %; $p = 0.033$), the frequency of body mass index over 25 – at the age of 80 years and older (70 %; $p = 0.000$) and in the group as a whole (100 %; $p = 0.000$).

Conclusion. Risk factors for the development of cognitive disorders (coronary heart disease, hypertension, diabetes mellitus, overweight) are potentially reversible; their timely detection can reduce the development of cognitive disorders and dementia.

Key words: cognitive impairment, vascular dementia, risk factors, prevention

Received: 30.12.2021

Accepted: 16.05.2023

Published: 11.07.2023

For citation: Ivanova L.A. Risk factors for vascular dementia. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(3): 121-129. doi: 10.29413/ABS.2023-8.3.13

Нарушение памяти является особенностью лиц пожилого возраста; сохранность интеллектуального функционирования относится к актуальной проблеме. Прогнозируется увеличение количества пожилых людей и нарастание когнитивных расстройств, в том числе слабоумия [1–4]. Изменения высших функций в связи с заболеваниями головного мозга влияют на все сферы жизни (социальную, профессиональную, бытовую) и могут вызывать дезадаптацию [5–8]. Однако уже при выраженных нарушениях когнитивных функций возможность оказания помощи пациентам ограничена в связи с необратимостью патологических процессов [9, 10].

Среди причин развития когнитивных расстройств лидирующее место занимают цереброваскулярные и нейродегенеративные заболевания, при этом сосудистая деменция находится на втором месте по частоте развития слабоумия, уступая лидирующее положение болезни Альцгеймера [11, 12]. В связи с масштабом распространения, трудностью терапии слабоумия коррекция факторов риска позволит уменьшить распространение деменции на 8,5 % к 2050 году [13].

Модифицируемыми факторами риска формирования деменции являются артериальная гипертензия, злоупотребление алкоголем, курение, депрессия, сахарный диабет, заболевания сердца, избыточная масса тела [13]. Повышение артериального давления в среднем возрасте увеличивает риск развития деменции в течение 18-летнего периода наблюдения на 60 % [14]. Если артериальная гипертензия сохраняется в возрасте 60 лет, риск развития деменции увеличивается до 100 %. Препараты, контролирующие артериальное давление, рекомендованы для профилактики деменции [15].

Пациенты с сахарным диабетом подвержены развитию деменции в 2 раза чаще; риск развития слабоумия связан с продолжительностью и тяжестью диабета [16–18]. Считается, что больные с сахарным диабетом 2-го типа могут иметь повышение уровня амилоида [19, 20].

Ожирение связано с повышением риска развития деменции в позднем возрасте на 30 % [21]. При ожирении чаще формируется атрофия головного мозга [22]. Метаболический синдром также способствует когнитивным расстройствам [23].

Сохранности когнитивных способностей способствуют образование, профессиональная деятельность, активный досуг [24]. Невысокий уровень образования, достигнутый в юности, увеличивает риск формирования деменции в 1,72 раза; защитная роль высокого уровня образования позволит снизить возможность развития деменции на 4 % [25]. Риск развития слабоумия на 40 % выше у пожилых людей и на 20 % – у овдовевших по сравнению с женатыми; напротив, социальные контакты, особенно в пожилом возрасте, увеличивают когнитивный резерв [26, 27].

Повышение информированности о профилактике модифицируемых факторов риска оказывает положительное влияние на распространённость когнитивного снижения. Так, информация о факторах риска формирования деменции, полученная с помощью интернета, мотивировала 55,6 % пользователей изменить образ жизни

и 27 % – посетить врача для лечения имеющихся заболеваний [28].

Таким образом, оказание своевременной помощи пациентам с сосудистой деменцией имеет тесную связь с ранней диагностикой, профилактикой и лечением когнитивных и сопутствующих им расстройств в пожилом и старческом возрасте, осведомлённостью о факторах риска их формирования [29, 30].

Целью исследования явилось изучение факторов риска развития сосудистой деменции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучены 39 пациентов с сосудистой деменцией (F01 по МКБ-10): мужчин – 18, женщин – 21; средний возраст на момент обследования – $75,2 \pm 9,9$ года. Пациенты проходили обследование и лечение в общих отделениях ОГКУЗ «Иркутская областная клиническая психиатрическая больница № 1». Сосудистая постинсультная деменция диагностирована у 7 (17,9 %) пациентов, сосудистая подкорковая деменция – у 32 (82,1 %). Диагноз «сосудистая деменция» был подтверждён диагностическими критериями сосудистых когнитивных расстройств [31]. Нейропсихологическое исследование проводилось по шкалам краткого исследования психического статуса – Mini Mental State Examination (MMSE), Монреальской когнитивной шкале (MoCA, Montreal Cognitive Assessment). В исследование были включены пациенты с умеренной (11–19 баллов по шкале MMSE) и тяжёлой деменцией (10 и менее баллов). На основании данных анамнеза пациентов, результатов клинического обследования была изучена частота факторов риска развития сосудистой деменции: артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, сахарного диабета 2-го типа, производился расчёт индекса массы тела.

Из исследования исключались пациенты с органическим амнестическим синдромом, делирием, галлюцинаторно-параноидным синдромом, болезнью Альцгеймера, эпилепсией, токсической, лекарственной, метаболической энцефалопатией, соматической патологией в стадии декомпенсации, травмами головного мозга.

Группу сравнения составили посетители семинаров и школ по профилактике нарушений памяти в рамках выставки «Сибздоровоохранение» и на базе Центра профилактической медицины «Здоровье» (Иркутск), у которых выявлено снижение когнитивных функций ($n = 167$; мужчин – 11, женщин – 156; средний возраст – $70,01 \pm 3,03$ года). Исследование по выявлению когнитивных нарушений и факторов риска проведено методом опроса с использованием анкеты путём письменного заполнения. Анкета включала жалобы на снижение памяти и другие когнитивные дисфункции, социально-демографическую характеристику, данные о наличии соматической патологии (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет); производился расчёт индекса массы тела. При нейропсихологическом исследовании использованы шкалы MMSE, MoCA. В исследование были включены пациенты с лёг-

кими (24–27 баллов по шкале MMSE) и умеренными (20–23 балла) когнитивными расстройствами.

Настоящее исследование проведено в соответствии с положениями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации по вопросам медицинской этики с соблюдением прав, интересов и личного достоинства участников. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом (Комитетом по этике научных исследований ИГМАПО – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; выписка из протокола № 1 от 24.01.2019). Все обследуемые, проходившие диагностику когнитивных функций в школе памяти, подписывали добровольное информированное согласие на представление своих данных. Получено информированное согласие на предоставление данных у родственников пациентов с сосудистой деменцией.

Статистический анализ результатов исследования проведён с использованием пакета программ Statistica 10.0 for Windows (StatSoft Inc., США). Для статистических расчётов использовались критерий χ^2 Пирсона, критерий Фишера (в случае, если $n < 4$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В группе пациентов с сосудистой деменцией по шкале MMSE тяжесть деменции соответствовала умеренной степени выраженности (11–19 баллов, среднее значение – $14,5 \pm 1,3$ балла) у 22 (56,4 %) человек, тяжёлой (0–10 баллов, среднее значение – $6,7 \pm 2,5$ балла) – у 17 (43,6 %). По шкале MoCA у всех пациентов выявлено снижение шкальной оценки (среднее значение – $13,3 \pm 1,1$ балла).

Среди пациентов с сосудистой деменцией артериальная гипертензия II–III стадии выявлена в 87,2 % случаев; ишемическая болезнь сердца (ИБС) – в 56,4 %, в том числе стабильная стенокардия II–III функционального класса (ФК) – в 33,3 %, атеросклероз коронарных артерий – в 15,4 %; фибрилляция предсердий – в 7,7 %. ИБС осложнялась хронической сердечной недостаточностью II ФК в 41 % случаев, III ФК – в 15,4 %. Сахарный диабет 2-го типа выявлен в 15,4 % случаев. Средняя длительность наблюдения артериальной гипертензии составила $16,3 \pm 2,4$ года, ишемической болезни сердца – $13,8 \pm 1,9$ года, сахарного диабета – $14,6 \pm 3,8$ года. Индекс массы тела более 25 определялся у 6 (15,4 %) больных сосудистой деменцией.

По данным МРТ-исследований у пациентов с постинсультной сосудистой деменцией выявлены очаговые изменения лобно-теменной локализации обоих полушарий, височно-затылочной области в базальных ядрах левого полушария, зрительном бугре; субкортикальные очаги лейкоареоза в передних отделах мозга, белом веществе лобных долей, базальных ядрах, зрительном бугре (84,6 %). У пациентов с сосудистой подкорковой деменцией лейкоареоз в передних, лобных и задних отделах головного мозга встречался в 35,9 % случаев, с частично или тотально сливающимися очагами в базальных ядрах, лобных долях, области зрительного бугра

левого полушария – в 25,6 %, в области таламуса с двусторонней локализацией – в 20,5 %.

В группе сравнения ($n = 167$) в результате нейропсихологического исследования по шкале MMSE выявлены лёгкие когнитивные нарушения (24–27 баллов) у 157 (94 %) человек, умеренные когнитивные нарушения (23 балла) – у 10 (6 %); по шкале MoCA снижение показателей отмечено у всех посетителей, среднее значение составило $22,1 \pm 1,1$ балла. Артериальная гипертензия II–III стадии выявлена в 44,3 % случаев, ИБС – в 7,8 %, сахарный диабет 2-го типа – в 10,2 %, индекс массы тела более 25 – в 68,9 %.

В результате проведённого сравнительного исследования средний возраст пациентов с сосудистой деменцией выше, чем в группе сравнения, однако различия не были статистически значимыми (табл. 1). Мужчины статистически значимо чаще встречались в группе сосудистой деменции (46,2 %; $\chi^2 = 40,9207$; $p = 0,000$), женщины – в группе сравнения (93,4 %; $\chi^2 = 40,9207$; $p = 0,000$). Сравнительный анализ возрастных периодов выявил статистически значимо большее количество обследуемых в школах памяти в возрасте 60–69 лет (46,7 %; $\chi^2 = 20,1697$; $p = 0,000$) в сравнении с пациентами с сосудистой деменцией (7,7 %). Напротив, в группе сосудистой деменции статистически значимо чаще преобладал возраст 70–79 лет (71,7 %; $\chi^2 = 9,1407$; $p = 0,003$) и 80 лет и старше (20,5 %; $\chi^2 = 4,8764$; $p = 0,027$). Пациенты с сосудистой деменцией характеризовались более высокими значениями среднего образования, чем в группе сравнения (51,3 % и 17,9 % соответственно; $\chi^2 = 78,0598$; $p = 0,000$). Напротив, среди лиц, посещающих школы памяти, было статистически значимо больше, чем среди пациентов с сосудистой деменцией, людей со средне-специальным (67,1 % и 28,2 % соответственно; $\chi^2 = 19,8466$; $p = 0,000$) и высшим образованием (29,9 % и 20,5 % соответственно; без статистической разницы). Статистически значимо чаще в группе с сосудистой деменцией встречались вдовы и вдовцы (76,9 %; $\chi^2 = 60,1253$; $p = 0,000$). Напротив, в группе сравнения статистически значимо чаще люди находились в браке (78,4 %; $\chi^2 = 52,3227$; $p = 0,000$). Отсутствие инвалидности статистически значимо чаще встречалось в группе посетителей школ памяти по сравнению с группой сосудистой деменции (89,8 % и 17,9 % соответственно; $\chi^2 = 90,088$; $p = 0,000$). Среди пациентов первую группу инвалидности в связи с диагнозом сосудистая деменция имели 38,5 %, в группе сравнения – 1 (0,6 %) человек; и она была оформлена в связи с общим заболеванием ($\chi^2 = 63,2701$; $p = 0,000$). Вторую группу инвалидности имели 43,7 % пациентов с сосудистой деменцией ($\chi^2 = 47,6778$; $p = 0,000$) и 4,2 % в группе сравнения; в обоих случаях – в связи с общим заболеванием. Третья группа инвалидности была оформлена у 8 (4,8 %) человек, посещающих школу памяти.

Проведено сравнительное исследование факторов риска у пациентов с сосудистой деменцией и в лиц группы сравнения (табл. 2). У пациентов с сосудистой деменцией частота ИБС была статистически значимо выше, чем в группе сравнения, в возрасте 70–79 лет (57,1 % и 10,7 % соответственно; $\chi^2 = 24,642$; $p = 0,000$) и в груп-

ТАБЛИЦА 1
СОЦИАЛЬНО-ДЕМОГРАФИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
ПАЦИЕНТОВ С СОСУДИСТОЙ ДЕМЕНЦИЕЙ И ГРУППЫ
СРАВНЕНИЯ

TABLE 1
SOCIO-DEMOGRAPHIC CHARACTERISTICS OF PATIENTS
WITH VASCULAR DEMENTIA AND COMPARISON GROUP

Признаки	Группа сосудистой деменции (n = 39)		Группа сравнения (n = 167)		p
	абс.	%	абс.	%	
Средний возраст	75,2 ± 9,9		70,01 ± 3,03		0,617
Мужчины	18	46,2	11	6,6	0,000 ($\chi^2 = 40,9207$)
Женщины	21	53,8	156	93,4	0,000 ($\chi^2 = 40,9207$)
60–69 лет	3	7,7	78	46,7	0,000 ($\chi^2 = 20,1697$)
70–79 лет	28	71,7	75	44,9	0,003 ($\chi^2 = 9,1407$)
80 лет и старше	8	20,5	14	8,4	0,027 ($\chi^2 = 4,8764$)
Образование					
Среднее	20	51,3	3	17,9	0,000 ($\chi^2 = 78,0598$)
Средне-специальное	11	28,2	112	67,1	0,000 ($\chi^2 = 19,8466$)
Высшее	8	20,5	50	29,9	0,239 ($\chi^2 = 1,3890$)
Неполное высшее	–	–	2	1,2	–
Семейное положение					
В браке	7	17,9	131	78,4	0,000 ($\chi^2 = 52,3227$)
В разводе	2	5,1	10	5,9	0,836 ($\chi^2 = 0,0426$)
Вдовство	30	76,9	26	15,6	0,000 ($\chi^2 = 60,1253$)
Инвалидность					
Нет	7	17,9	150	89,8	0,000 ($\chi^2 = 90,088$)
1-я группа	15	38,5	1	0,6	0,000 ($\chi^2 = 63,2701$)
2-я группа	17	43,7	7	4,2	0,000 ($\chi^2 = 47,6778$)
3-я группа	–	–	8	4,8	–

пе в целом (56,4 % и 7,8 % соответственно; $\chi^2 = 53,005$; $p = 0,000$). Частота сахарного диабета у пациентов с сосудистой деменцией была статистически значимо выше в возрасте 60–69 лет (100 % и 15,4 % соответственно; $p = 0,005$) и без статистических различий – в возрасте 70–79 лет (10,7 % и 6,7 % соответственно). Частота индекса массы тела более 25 статистически значимо чаще выявлялась в группе сравнения в возрасте 70–79 лет (60 %; $p = 0,000$), 80 лет и старше (64,3 %; $p = 0,037$) и в группе в целом (68,9 %; $\chi^2 = 37,3068$; $p = 0,000$). Наибольшая частота индекса массы тела более 25 была в возрасте 60–69 лет как у пациентов с сосудистой деменцией (100 %), так и в группе сравнения (78,2 %). Артериальная гипертензия у пациентов с сосудистой деменцией статистически значимо чаще отмечена в группе в целом (87,2 %; $\chi^2 = 23,2547$; $p = 0,000$) и в возрасте 70–79 лет (100 %; $\chi^2 = 42,377$; $p = 0,000$), чем в группе сравнения (44,3 % и 28 % соответственно).

Результаты исследования факторов риска у пациентов с сосудистой деменцией и в группе сравнения с умеренными когнитивными нарушениями представлены в таблице 3.

Среди пациентов с сосудистой деменцией статистически значимо больше было лиц в возрасте 70–79 лет (71,7 %; $p = 0,004$); напротив, в группе с умеренными когнитивными нарушениями – в возрасте 80 лет и старше (70 %; $\chi^2 = 9,1764$; $p = 0,002$). Средне-специальное образование статистически значимо чаще имели лица с умеренными когнитивными нарушениями (70 %; $\chi^2 = 5,9823$; $p = 0,014$). Индекс массы тела более 25 чаще выявлялся во всех исследуемых возрастных периодах в группе с умеренными когнитивными нарушениями, в том числе со статистически значимой разницей – в возрасте 80 лет и старше (70 %; $p = 0,000$) и в группе в целом (100 %; $\chi^2 = 25,9135$; $p = 0,000$). Артериальная гипертензия статистически значимо чаще регистрировалась у пациен-

ТАБЛИЦА 2
ФАКТОРЫ РИСКА У ПАЦИЕНТОВ С СОСУДИСТОЙ
ДЕМЕНЦИЕЙ И В ГРУППЕ СРАВНЕНИЯ

TABLE 2
RISK FACTORS IN PATIENTS WITH VASCULAR DEMENTIA
AND IN THE COMPARISON GROUP

Возраст	Группа сравнения (n = 167)		Группа сосудистой деменции (n = 39)		p	
	абс.	%	абс.	%		
ИБС						
	60–69 лет	5/78	6,4	1/3	33,3	0,209
	70–79 лет	8/75	10,7	16/28	57,1	0,000 ($\chi^2 = 24,642$)
	80 лет и старше	–	–	5/8	62,5	–
	Итого	13/167	7,8	22/39	56,4	0,000 ($\chi^2 = 53,005$)
Сахарный диабет						
	60–69 лет	12/78	15,4	3/3	100	0,005
	70–79 лет	5/75	6,7	3/28	10,7	0,375
	80 лет и старше	–	–	–	–	–
	Итого	17/167	10,2	6/39	15,4	0,353
Индекс массы тела более 25						
	60–69 лет	61/78	78,2	3/3	100	0,488
	70–79 лет	45/75	60	2/28	7,1	0,000
	80 лет и старше	9/14	64,3	1/8	12,5	0,037
	Итого	115/167	68,9	6/39	15,4	0,000 ($\chi^2 = 37,3068$)
Артериальная гипертензия						
	60–69 лет	43/78	55,1	3/3	100	0,254
	70–79 лет	21/75	28	28/28	100	0,000 ($\chi^2 = 42,377$)
	80 лет и старше	10/14	71,4	3/8	37,5	0,1836
	Итого	74/167	44,3	34/39	87,2	0,000 ($\chi^2 = 23,2547$)

тов с сосудистой деменцией в возрасте 70–79 лет (71,8 %; $p = 0,004$), в группе с умеренными когнитивными нарушениями – в возрасте 80 лет и старше (70 %; $p = 0,000$). В группе сравнения с умеренными когнитивными нарушениями ИБС со статистически значимой разницей чаще выявлена в возрасте 60–69 лет (10 %; $p = 0,001$), у пациентов с сосудистой деменцией – в возрасте 70–79 лет (41 %). Сахарный диабет среди обследуемых с умеренными когнитивными нарушениями статистически значительно чаще отмечался в возрасте 70–79 лет (40 %; $p = 0,025$) и в группе в целом (50 %; $\chi^2 = 5,4780$; $p = 0,033$).

У всех пациентов с сосудистой деменцией среди психопатологических нарушений выявлялись психомоторная замедленность, трудность переключения внимания, нарушение оперативной памяти. Дизрегуляторные нарушения в виде трудностей в принятии решений и планировании встречались в 84,6 % случаев, конфабуляции – в 43,6 %, элементы амнестической афазии – в 28,2 %. У 43,6 % пациентов выявлялась депрессивная симптома-

тика в виде сниженного настроения с тоскливым оттенком, безразличия, апатии. Клиника сосудистой деменции характеризовалась мерцанием симптомов с усилением спутанного помрачения сознания в вечернее и ночное время, нарушением пространственного и временного гнозиса, психопатоподобными нарушениями поведения в виде раздражительности и агрессии. В 15,4 % случаев психотическая симптоматика включала бред малого размаха и эпизоды зрительного галлюциноза. Все пациенты были не критичны к своему состоянию.

Терапия пациентов с сосудистой деменцией в условиях психиатрического стационара с целью симптоматического улучшения когнитивных функций и поддержания их повседневной активности включала использование мемантина; из нейропротективных препаратов были использованы этилметилгидроксипиридина сукцинат (79,5 %), депротеинизированный гемодериват крови телят (69,2 %), винпоцетин (69,2 %), аминифенилмасляной кислоты гидрохлорид (48,7 %), церебролизина кон-

ТАБЛИЦА 3
ФАКТОРЫ РИСКА У ПАЦИЕНТОВ С СОСУДИСТОЙ
ДЕМЕНЦИЕЙ И В ГРУППЕ СРАВНЕНИЯ С УМЕРЕННЫМИ
КОГНИТИВНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ

TABLE 3
RISK FACTORS IN PATIENTS WITH VASCULAR DEMENTIA
AND IN THE COMPARISON GROUP WITH MODERATE
COGNITIVE IMPAIRMENT

Факторы риска	Группа сосудистой деменции (n = 39)		Группа сравнения – умеренные когнитивные нарушения (n = 10)		p
	абс.	%	абс.	%	
Средний возраст	75,2 ± 9,9		78,3 ± 6,3		0,793
Мужчины	18	46,2	3	30	0,126
Женщины	21	53,8	7	70	0,290
60–69 лет	3	7,7	1	10	0,612
70–79 лет	28	71,7	2	20	0,004
80 лет и старше	8	20,5	7	70	0,002 ($\chi^2 = 9,1764$)
Образование					
Среднее	20	51,3	2	20	0,076
Средне-специальное	11	28,2	7	70	0,014 ($\chi^2 = 5,9823$)
Высшее	8	20,5	1	10	0,403
Семейное положение					
В браке	7	17,9	–	–	–
В разводе	2	5,1	1	10	0,504
Вдовство	30	76,9	9	90	0,335
Инвалидность					
Нет	7	17,9	–	–	–
1-я группа	15	38,5	1	10	0,086
2-я группа	17	43,7	4	40	0,565
3-я группа	–	–	4	40	–
Индекс массы тела более 25					
60–69 лет	3	7,7	1	10	0,612
70–79 лет	2	5,1	2	20	0,180
80 лет и старше	1	2,6	7	70	0,000
Всего	6	15,4	10	100	0,000 ($\chi^2 = 25,9135$)
Артериальная гипертензия					
60–69 лет	3	7,7	1	10	0,612
70–79 лет	28	71,8	2	20	0,004
80 лет и старше	3	7,7	7	70	0,000
Всего	34	87,2	10	100	0,302 ($\chi^2 = 1,4277$)
Ишемическая болезнь сердца					
60–69 лет	1	2,6	1	10	0,001
70–79 лет	16	41,0	2	20	0,066
80 лет и старше	5	12,8	–	–	–
Всего	22	56,4	3	30	0,127
Сахарный диабет					
60–69 лет	3	7,7	1	10	0,612
70–79 лет	3	7,7	4	40	0,025
80 лет и старше	–	–	–	–	–
Всего	6	15,4	5	50	0,033 ($\chi^2 = 5,4780$)

центрат (41 %). Для терапии поведенческих и психотических нарушений применялись антипсихотики хлорпроксен (28,2 %), кветиапин (15,4 %), рисперидон (7,7 %); для терапии аффективных расстройств – антидепрессанты пипофезин (28,2 %), агомелатин и эсциталопрам (по 7,7 %). Противосудорожные средства – вальпроевая кислота (15,4 %), карбамазепин (12,8 %) – были использованы у агитированных пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в результате проведенного исследования изучены факторы риска формирования сосудистой деменции. Среди пациентов с сосудистой деменцией выявлена умеренная степень выраженности деменции в 56,4 % случаев, тяжёлая деменция – в 43,6 %; в группе сравнения диагностированы лёгкие (94 %) и умеренные (6 %) когнитивные нарушения.

Среди пациентов с сосудистой деменцией статистически значимо чаще встречались мужчины (46,2 %; $p = 0,000$), возрастные периоды 70–79 лет (71,7 %; $p = 0,003$) и 80 лет и старше (20,5 %; $p = 0,027$), лица со средним образованием (51,3 %; $p = 0,000$), вдовы и вдовцы (76,9 %; $p = 0,000$). Пациенты имели первую и вторую группы инвалидности (38,5 % ($p = 0,000$) и 43,7 % ($p = 0,000$) соответственно).

В группе сравнения было статистически значимо больше женщин (93,4 %; $p = 0,000$), лиц со средне-специальным (67,1 %; $p = 0,000$) и высшим образованием (29,9 %; без статистической разницы). Посетители школ памяти в 78,4 % случаев находились в браке ($p = 0,000$) и в 89,8 % не имели группы инвалидности ($p = 0,0000$).

Среди факторов риска статистически значимо чаще у пациентов с сосудистой деменцией по сравнению с лицами, посещающими школы памяти, в возрасте 70–79 лет и в группе в целом выявлялась ИБС ($p = 0,000$, $p = 0,000$), в возрасте 60–69 лет – сахарный диабет ($p = 0,005$); частота артериальной гипертензии была статистически значимо выше в возрасте 70–79 лет ($p = 0,000$) и в группе в целом ($p = 0,000$). В группе сравнения частота индекса массы тела более 25 была статистически значимо выше в возрасте 70–79 лет ($p = 0,000$), 80 лет и старше ($p = 0,037$) и в группе в целом ($p = 0,000$), чем у пациентов с сосудистой деменцией.

В группе лиц с умеренными когнитивными нарушениями в сравнении с пациентами с сосудистой деменцией выявлено статистически значимо большее количество исследуемых в возрасте 80 лет и старше ($p = 0,002$), со средне-специальным образованием (70 %; $p = 0,014$); также были статистически значимо выше частота ИБС в возрасте 60–69 лет ($p = 0,001$), сахарного диабета – в возрасте 70–79 лет ($p = 0,025$) и в группе в целом ($p = 0,033$), индекса массы тела больше 25 – в возрасте 80 лет и старше ($p = 0,000$) и в группе в целом ($p = 0,000$). Общим фактором риска как для пациентов с сосудистой деменцией, так и для группы с умеренными когнитивными расстройствами оказался возраст 80 лет и старше ($p = 0,027$ и $p = 0,005$ соответственно).

Клинические особенности пациентов с сосудистой деменцией в условиях психиатрического стационара характеризовались тяжёлыми когнитивными нарушениями, аффективными, психотическими и поведенческими расстройствами, что требовало назначения комбинированной терапии (мемантин, антипсихотик, антидепрессант, нормотимик).

Организация школ здоровья как для пациентов с нарушениями памяти, так и для лиц с факторами риска позволит повысить уровень знаний по предупреждению развития когнитивных расстройств. Факторы риска когнитивного снижения (уровень образования, брачный статус (социальные контакты), сердечно-сосудистые заболевания (ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия), сахарный диабет, избыточная масса тела) являются потенциально обратимыми, и их своевременное выявление позволит уменьшить развитие когнитивных расстройств и деменции.

Конфликт интересов

Автор данной статьи сообщает об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Курбанова М.М., Галаева А.А., Стефановская Е.В., Суворова А.А., Алиханов Н.М. Современные методы диагностики когнитивных нарушений. *Российский семейный врач*. 2020; (1): 35-44. [Kurbanova MM, Galayeva AA, Stefanovskaya YV, Suvorkina AA, Alikhanov NM. Modern methods for the diagnosis of cognitive impairment. *Russian Family Doctor*. 2020; (1): 35-44. (In Russ.)]. doi: 10.17816/RFD18986
2. Ткачева О.Н., Чердак М.А., Мхитарян Э.А. Обследование пациентов с когнитивными нарушениями. *Российский медицинский журнал*. 2017; (25): 1880-1883. [Tkacheva ON, Cherdak MA, Mkhitarayan EA. Examination of patients with cognitive impairments. *RMJ*. 2017; (25): 1880-1883. (In Russ.)].
3. Rodríguez-Sánchez E, Mora-Simón S, Patino-Alonso M. Prevalence of cognitive impairment in individuals aged over 65 in an urban area: DERIVA study. *BMC Neurol*. 2011; 11(1): 147. doi: 10.1186/1471-2377-11-147
4. Ткачева О.Н. (ред.). *Программа профилактики, раннего выявления, диагностики и лечения когнитивных расстройств у лиц пожилого и старческого возраста: методические рекомендации*. М.: Прометей; 2019. [Tkacheva ON (ed.). *Program for the prevention, early detection, diagnosis and treatment of cognitive disorders in the elderly and senile age: guidelines*. Moscow: Prometei; 2019. (In Russ.)].
5. Waldron N, Laws H, James K, Willie-Tyndale D, Holder-Nevins D, Mitchell-Fearon K, et al. The prevalence of cognitive impairment among older adults in Jamaica. *West Indian Med J*. 2015; 2(2): 71-76. doi: 10.7727/wimjopen.2014.003
6. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б., Коберская Н.Н., Мхитарян Э.А. *Деменции: руководство для врачей*; 3-е изд. М.: МЕДпресс-информ; 2011. [Yakhno NN, Zakharov VV, Lokshina AB, Koberskaya NN, Mkhitarayan EA. *Dementia: Guidelines*; 2nd ed. Moscow: MEDpress-inform; 2011. (In Russ.)].
7. Hugo J, Ganguli M. Dementia and cognitive impairment. *Clin Geriatr Med*. 2014; 30(3): 421-442. doi: 10.1016/j.cger.2014.04.001

8. Behrman S, Valkanova V, Allan CL. Diagnosing and managing mild cognitive impairment. *Practitioner*. 2017; 261(1804): 17-20.
9. Sanford A. Mild cognitive impairment. *Clin Geriatr Med*. 2017; 33(3): 325-337. doi: 10.1016/j.cger.2017.02.005
10. Petersen RS, Touchon J. Consensus on mild cognitive impairment: EADC-ADCS. *Res Pract Alzheimers Dis*. 2005; 10: 38-46
11. Емелин А.Ю., Лобзин В.Ю., Воробьев С.В. *Когнитивные нарушения: руководство для врачей*. М., 2019. [Emelin AY, Lobzin VYu, Vorobyov SV. *Cognitive impairment: Guidelines*. Moscow, 2019. (In Russ.)].
12. Локшина А.Б. Тяжелая деменция: диагностика, ведение пациентов, профилактика осложнений. *Российский психиатрический журнал*. 2017; 4: 53-60. [Lokshina AB. Severe dementia: Diagnosis, patient management, prevention of complications. *Russian Journal of Psychiatry*. 2017; 4: 53-60. (In Russ.)].
13. Deckers K, van Boxtel MP, Schiepers OJ, de Vugt M, Muñoz Sánchez JL, Anstey KJ, et al. Target risk factors for dementia prevention: A systematic review and Delphi consensus study on the evidence from observational studies. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2015; 30(3): 234-246. doi: 10.1002/gps.4245
14. McGrath ER, Beiser AS, DeCarli C, Plourde KL, Vasan RS, Greenberg SM, et al. Blood pressure from mid- to late life and risk of incident dementia. *Neurology*. 2017; 89(24): 2447-2454. doi: 10.1212/WNL.0000000000004741
15. SPRINT MIND Investigators for the SPRINT Research Group; Williamson JD, Pajewski NM, Auchus AP, Bryan RN, Chelune G, et al. Effect of intensive vs standard blood pressure control on probable dementia: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2019; 321(6): 553-561. doi: 10.1001/jama.2018.21442
16. Yaffe K, Blackwell T, Kanaya AM, Davidowitz N, Barrett-Connor E, Krueger K. Diabetes, impaired fasting glucose, and development of cognitive impairment in older women. *Neurology*. 2004; 63(4): 658-663. doi: 10.1212/01.wnl.0000134666.64593.ba
17. Lu FP, Lin KP, Kuo HK. Diabetes and the risk of multi-system aging phenotypes: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2009; 4(1): 41-44. doi: 10.1371/journal.pone.0004144
18. Chatterjee S, Peters SA, Woodward M, Mejia Arango S, Batty GD, Beckett N, et al. Type 2 diabetes as a risk factor for dementia in women compared with men: A pooled analysis of 2.3 million people comprising more than 100,000 cases of dementia. *Diabetes Care*. 2016; 39(2): 300-307. doi: 10.2337/dc15-1588
19. Luchsinger JA. Adiposity, hyperinsulinemia, diabetes and Alzheimer's disease: An epidemiological perspective. *Eur J Pharmacol*. 2008; 585(1): 119-129. doi: 10.1016/j.ejphar.2008.02.048
20. Cardoso S, Correia S, Santos RX, Carvalho C, Santos MS, Oliveira CR, et al. Insulin is a two-edged knife on the brain. *J Alzheimers Dis*. 2009; 18(3): 483-507. doi: 10.3233/JAD-2009-1155
21. Albanese E, Launer LJ, Egger M, Prince MJ, Giannakopoulos P, Wolters FJ, et al. Body mass index in midlife and dementia: Systematic review and meta-regression analysis of 589,649 men and women followed in longitudinal studies. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2017; 8: 165-178. doi: 10.1016/j.dadm.2017.05.007
22. Gorospe EC, Dave JK. The risk of dementia with increased body mass index. *Age Ageing*. 2007; 36: 23-29. doi: 10.1093/ageing/af123
23. Bruehl H, Wolf OT, Sweat V, Tirs A, Richardson S, Convit A. Modifiers of cognitive function and brain structure in middle-aged and elderly individuals with type 2 diabetes mellitus. *Brain Res*. 2009; 1280: 186-194. doi: 10.1016/j.brainres.2009.05.032
24. Kajitani S, Sakata K, McKenzie C. Occupation, retirement and cognitive functioning. *Ageing Soc*. 2017; 37: 1568-1596.
25. Prince M, Albanese E, Guerchet M, Prina M. *World Alzheimer Report 2014. Dementia and risk reduction. An analysis of protective and modifiable factors*. 2014.
26. Sommerlad A, Ruegger J, Singh-Manoux A, Lewis G, Livingston G. Marriage and risk of dementia: Systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018; 89(3): 231-238. doi: 10.1136/jnnp-2017-316274
27. Evans IEM, Martyr A, Collins R, Brayne C, Clare L. Social isolation and cognitive function in later life: A systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis*. 2019; 70(s1): S119-S144. doi: 10.3233/JAD-180501
28. Farrow M. User perceptions of a dementia risk reduction website and its promotion of behavior change. *JMIR Res Protoc*. 2013; 2(1): e15. doi: 10.2196/resprot.2372
29. Яхно Н.Н., Ткачев О.Н., Гаврилова С.И., Левин О.С., Боголепова А.Н., Мхитарян Э.А., и др. *Комплексная междисциплинарная и межведомственная программа профилактики, раннего выявления, диагностики и лечения когнитивных расстройств у лиц пожилого и старческого возраста до 2025*. М.; 2018.
30. Красильников Г.Т., Косенко В.Г., Агеев М.И., Шулькин Л.М., Косенко Н.А., Ломакина Г.В. Актуальные диагностические и судебно-психиатрические аспекты сосудистой деменции. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2020; (4): 97-107. [Krasilnikov GT, Kosenko VG, Ageyev MI, Shoulkin LM, Kosenko NA, Lomakina GV. Current diagnostic and forensic psychiatric issues of vascular dementia. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya*. 2020; (4): 97-107. (In Russ.)].
31. Sachdev P, Kalaria R, O'Brien J, Skoog I, Alladi S, Black SE, et al.; International Society for Vascular Behavioral and Cognitive Disorders. Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: A VASCOG statement. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2014; 28(3): 206-218. doi: 10.1097/WAD.0000000000000034

Сведения об авторе

Иванова Людмила Александровна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры психиатрии и наркологии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, e-mail: ivanova.l@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6322-5122>

Information about the author

Lyudmila A. Ivanova – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor at the Department of Psychiatry and Addictology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, e-mail: ivanova.l@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6322-5122>

ОНКОЛОГИЯ ONCOLOGY

БОЛЕЗНЬ КАСТЛЕМАНА. РЕДКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЗАБРЮШИННОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ ОПУХОЛИ У ПАЦИЕНТКИ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

Полянский М.Б.,
Звягин И.Н.,
Петрик В.А.,
Темирбулатов М.В.

ОБУЗ «Курский онкологический
научно-клинический центр
им. Г.Е. Островерхова»
(305524, Курская обл.,
Курский район, Рышковский с/с,
х. Кислино, ул. Елисеева, 1, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Полянский Максим Борисович,
e-mail: polyansky.maks@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Болезнь Кастлемана относится к крайне редким доброкачественным заболеваниям лимфатической системы с приблизительной заболеваемостью 1–9 случаев на 1 000 000. Этиология заболевания остаётся неизвестной; в патогенезе важную роль играет интерлейкин 6 (IL-6). Заболевание имеет две клинические формы: локализованная (до 90 % случаев) – имеет благоприятный прогноз, лечение преимущественно хирургическое; генерализованная (до 10 % случаев) – прогноз менее благоприятный, применяются медикаментозные методы лечения. Диагноз редко устанавливается на дооперационном этапе.

Цель. Представить клинический случай диагностики и лечения опухоли Кастлемана редкой топической локализации.

Результаты. В отделение абдоминальной онкологии ОБУЗ «Курский онкологический научно-клинический центр им. Г.Е. Островерхова» поступила пациентка 66 лет с диагнозом: Объёмное образование забрюшинного пространства справа, выявленное в ходе профилактического осмотра; по данным ультразвукового исследования (УЗИ) и компьютерной томографии (КТ) периферической лимфаденопатии выявлено не было. После обследования пациентке был выставлен предварительный диагноз: Гастроинтестинальная стромальная опухоль (GIST) брыжейки тонкой кишки.

По результатам консилиума было принято решение выполнить оперативное вмешательство – лапароскопическое удаление опухоли под эндотрахеальным наркозом. Для оперативного доступа была выбрана веерообразная расстановка портов. Оперативное вмешательство прошло без осложнений. Интраоперационная кровопотеря составила 50,0 мл. Общее время операции составило 98 минут.

По результатам гистологического заключения был выставлен диагноз: Болезнь Кастлемана, уницентричная форма, гиалиново-сосудистый вариант. Хирургическое вмешательство «en bloc» является стандартом лечения локализованных форм болезни, во всех случаях долгосрочного наблюдения показывает длительный безрецидивный период практически у всех пациентов. При контрольных обследованиях (УЗИ брюшной полости и забрюшинного пространства, КТ брюшной полости с контрастным усилением, КТ грудной клетки) в течение года наблюдения рецидива заболевания не выявлено.

Таким образом, болезнь Кастлемана представляет собой редкое неклональное лимфопролиферативное заболевание неизвестной этиологии. Редкий случай забрюшинной локализации указывает на то, что в случаях с неопределённым характером объёмного поражения брюшной полости в дифференциально-диагностический поиск должна входить болезнь Кастлемана.

Ключевые слова: болезнь Кастлемана, забрюшинная лимфаденопатия, иммунодефицит, гиалиново-сосудистый вариант, интерлейкин 6, компьютерная томография, лапароскопия

Для цитирования: Полянский М.Б., Звягин И.Н., Петрик В.А., Темирбулатов М.В. Болезнь Кастлемана. Редкий клинический случай забрюшинной локализации опухоли у пациентки пожилого возраста. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(3): 130-137. doi: 10.29413/ABS.2023-8.3.14

Статья поступила: 09.01.2023
Статья принята: 30.05.2023
Статья опубликована: 11.07.2023

CASTLEMAN DISEASE. A RARE CLINICAL CASE OF RETROPERITONEAL TUMOR LOCALIZATION IN AN ELDERLY PATIENT

**Polyanskiy M.B.,
Zvyagin I.N.,
Petrik V.A.,
Temirbulatov M.V.**

G.E. Ostroverkhov Kursk Oncology
Scientific and Clinical Center
(Eliseeva str. 1, Kislino khutor 305524,
Ryshkovo, Kursk district, Kursk region,
Russian Federation)

Corresponding author:
Maksim B. Polyanskiy,
e-mail: polyansky.maks@yandex.ru

ABSTRACT

Castleman disease is an extremely rare benign disease of the lymphatic system with an estimated incidence of 1–9 cases per 1,000,000. Its etiology remains unknown; interleukin 6 (IL-6) plays an important role in pathogenesis. Castleman disease has two clinical forms: localized (up to 90 % of cases) with a favorable prognosis, treated predominantly by surgical method; generalized (up to 10 % of cases) with less favorable prognosis, treated by pharmacological therapy. The diagnosis is rarely established at the preoperative stage.

The aim. To present a clinical case of diagnosis and treatment of Castleman tumor of a rare topical localization.

Results. A 66-year-old patient was admitted at the Abdominal Oncology Department of the G.E. Ostroverkhov Kursk Oncology Scientific and Clinical Center. *Diagnosis: Retroperitoneal mass on the right found at the preventive examination; no peripheral lymphadenopathy was detected on ultrasound and computed tomography (CT). After the examination, a preliminary diagnosis was made: Gastrointestinal stromal tumor (GIST) of the small intestine mesentery.*

Based on the results of the case conference, the decision was taken to perform a surgery – laparoscopic removal of the tumor under endotracheal anesthesia. For surgical approach, a fan-shaped arrangement of ports was chosen. The surgery had no complications. Intraoperative blood loss was 50.0 ml. The total operating time was 98 minutes.

According to the results of the histological study, the following diagnosis was made: Castleman disease, unicentric form, hyaline-vascular variant.

En bloc surgery is the standard method for the treatment of localized forms of the Castleman disease. In all cases, long-term follow-up shows a long relapse-free period in almost all patients.

During follow-up examinations (ultrasound of the abdominal cavity and retroperitoneal space, CT of the abdominal cavity with contrast enhancement, CT of the chest), no disease recurrence was detected during the year of observation.

Castleman disease is a rare non-clonal lymphoproliferative disease of unknown etiology. A rare case of its retroperitoneal localization indicates that in cases with an uncertain nature of the peritoneal mass, Castleman disease should be included in the differential diagnostic search.

Key words: Castleman disease, retroperitoneal lymphadenopathy, immunodeficiency, hyaline-vascular variant, interleukin 6, computed tomography, laparoscopy

Received: 09.01.2023
Accepted: 30.05.2023
Published: 11.07.2023

For citation: Polyanskiy M.B., Zvyagin I.N., Petrik V.A., Temirbulatov M.V. Castleman disease. A rare clinical case of retroperitoneal tumor localization in an elderly patient. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(3): 130-137. doi: 10.29413/ABS.2023-8.3.14

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Кастлемана (ангиофолликулярная узловатая гиперплазия) представляет собой редкое доброкачественное лимфопролиферативное заболевание. Впервые данная патология была описана в 1954 г. Бенджамин Кастлеманом как локализованное увеличение лимфатических узлов средостения с характерным увеличением числа фолликулов, инволюцией их центральной части, а также выраженной сосудистой сетью с гиперплазией эндотелия [1].

По данным литературы, заболеваемость составляет 1–9 случаев на 1 000 000 населения. Точных данных о заболеваемости нет; в среднем встречается 1 случай на 150 000 населения. Мужчины и женщины болеют приблизительно с одинаковой частотой, однако точных данных нет. Среди пациентов с диагнозом болезни Кастлемана чаще встречается возрастная группа 40 лет и менее [2]. Точные данные о заболеваемости в Российской Федерации отсутствуют.

Были описаны три основных морфологических варианта опухоли: гиалиново-сосудистый, плазмочитарно-клеточный и смешанный [3]. В настоящее время выделяют 4-й вариант – HHV-8-ассоциированный. Гиалиново-сосудистый вариант характеризуется нарушением архитектуры лимфатического узла за счёт гиперплазии лимфатических фолликулов, уменьшением их размеров, атрофией и гиалинизацией центральных зон, широкой мантийной частью, интрафолликулярной гиперваскуляризацией; внешне данный вариант напоминает «луковицу в разрезе». Митозы, как правило, отсутствуют; к центру гиалинизированного фолликула проходит сосуд, в интерфолликулярных зонах отмечается повышенная васкуляризация (наиболее частый тип сосуда – посткапиллярная вена с гиперплазированными эндотелиоцитами), между сосудами встречаются одиночные или сгруппированные лимфоциты, плазмочиты, плазмочитарные моноциты [4]. При плазмочитарно-клеточном варианте структура лимфатических узлов нарушена за счёт гиперплазированных фолликулов с узкой мантийной зоной из лимфоцитов, в межфолликулярных зонах и мозговом слое – широкие поля зрелых и незрелых плазматических клеток, синусы расширены [5].

Так, распространённость гиалиново-сосудистого варианта составляет 80–90 %, плазмочитарно-клеточного – 8–10 % [6]. Также в литературе выделяют смешанный (около 5 % случаев), а в последнее время, по мере получения новых данных о влиянии вируса герпеса человека 8-го типа на развитие болезни Кастлемана, – HHV-8-ассоциированный вариант [7].

В основе клинической классификации лежит количество поражённых лимфатических узлов или их групп. Так, выделяют две формы заболевания: локализованная (уницентрическая) (поражён один регион или лимфатический узел) и генерализованная (мультицентрическая) (поражено несколько регионов) [8]. Наиболее распространённой является уницентрическая форма (80–90 %). Чаще всего поражаются лимфатические узлы грудной клетки (около 70 %), в частности средостения; следующие

ми по частоте поражения являются лимфатические узлы брюшной полости и забрюшинного пространства (приблизительно 10 %); наиболее редкими локализациями являются миндалины, орбита, лимфатическая ткань носоглотки и языка (не более 8 %). Генерализованная форма имеет более выраженную клиническую картину и менее благоприятный прогноз. При мультицентрической форме манифестирование в большинстве случаев происходит в 50–60 лет, в ряде случаев имеется вторичное поражение почек и лёгких, паранеопластическая пузырчатка, периферическая нейропатия. Лабораторно выявляются анемия, тромбоцитоз, гипергаммаглобулинемия, повышенный С-реактивный белок [9–12].

Установленных факторов риска для локализованного варианта не выявлено, заболевание носит идиопатический характер. В то же время основным фактором риска мультицентрического варианта поражения является иммунодефицитное состояние различной степени тяжести, в ряде случаев – наличие вируса герпеса 8-го типа (HHV-8) [13].

Таким образом, наличие иммунодефицита, вызванного ВИЧ-инфекцией, будет являться предрасполагающим фактором возникновения болезни Кастлемана. В подавляющем большинстве случаев ВИЧ-положительные пациенты будут иметь HHV-8-положительный статус, в то время как у ВИЧ-отрицательных пациентов частота выявления HHV-8 колеблется от 2 до 50 %. Хотя статус HHV-8 напрямую зависит от вирусной нагрузки в популяции, у пациентов данной группы имеется повышенный риск трансформации в HHV-8-позитивную плазмобластную лимфому и возникновение саркомы Капоши [14–16].

Несмотря на то, что этиопатогенез болезни Кастлемана до сих пор не ясен, в качестве вероятных факторов рассматриваются вялотекущее хроническое воспаление, иммунодефицитные и/или аутоиммунные состояния. В 1993 г. S. Akira и соавт. впервые указали на роль интерлейкина 6 (IL-6). Установлено влияние сверхпродукции и дисрегуляторного влияния IL-6 на стимуляцию выработки белков острой фазы гепатоцитами, стимуляцию В-клеток, макрофагов, фибробластов, прямую и косвенную стимуляцию неоангиогенеза и пролиферацию эндотелиоцитов, ввиду чего в качестве одного из вариантов лечения применяется анти-IL6-иммунотерапия [17].

В подавляющем большинстве случаев локальная форма заболевания лечится хирургическим способом. В данном сообщении представлен клинический случай редкой ретроперитонеальной парадуоденальной локализации болезни Кастлемана, её диагностики и лечения.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

В отделение абдоминальной онкологии ОБУЗ «Курский онкологический научно-клинический центр им. Г.Е. Островерхова» поступила пациентка 66 лет с диагнозом: Объёмное образование забрюшинного пространства справа. Жалоб не предъявляла. Была направлена лечебно-профилактическим учреждением по месту жительства ввиду выявленного в ходе профилактического осмотра объёмного образования брюшной полости, что со-

впадает с сообщениями о длительном бессимптомном течении процесса [18, 19]. Общее состояние при поступлении удовлетворительное, вредные привычки отсутствуют, индекс массы тела – 31,24 кг/м². При опросе сообщила о том, что при профилактическом ультразвуковом исследовании (УЗИ) брюшной полости было выявлено объёмное образование справа до 6,0 см. Из перенесённых оперативных вмешательств – «открытая» аппендэктомия в 2012 г., без осложнений. Плазмо-, гемотрансфузий не выполнялось. Лабораторные анализы – в пределах референсных значений. Анализы на реакцию Вассермана (RW), поверхностный антиген вирусного гепатита В (HBs Ag), антитела к вирусу гепатита С (HCV), ВИЧ отрицательные. Сопутствующее заболевание: гипертоническая болезнь.

В нашем центре пациентке было выполнено обследование. При фиброгастродуоденоскопии выявлен хронический атрофический гастрит; фиброколоноскопия не выявила органической патологии. При ультразвуковом исследовании вен нижних конечностей тромбозов и рефлюксов нет. Маммография: фиброзные изменения молочных желез (BIRADS-2). Гинекологической патологии в ходе обследования не выявлено. РНК коронавируса COVID-19 не обнаружена.

На УЗИ периферических, абдоминальных, забрюшинных лимфатических узлов лимфаденопатии не выявлено. Изменения на УЗИ органов малого таза в пределах возрастной нормы.

УЗИ органов брюшной полости: в области головки поджелудочной железы имеется округлое гиперэхогенное образование с чётким ровным контуром, размерами 5,2 × 3,7 × 4,4 см, хорошо васкуляризованное. Компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки выявила фиброзные изменения. Последующая компьютерная томография органов брюшной полости с внутривенным контрастированием (Ультравист 100 мл): в корне брыжейки

ки справа, кпереди от нижнего горизонтального отдела двенадцатиперстной кишки (ДПК) определяется объёмное образование с довольно чётким контуром размерами 5,4 × 3,7 × 4,6 см, мягкотканой плотности, накапливающее контраст, с сосудистой сетью по контуру, без чёткой органопринадлежности (рис. 1). Полученные данные могут соответствовать гастроинтестинальной стромальной опухоли (GIST) брыжейки тонкой кишки. Дифференциальный диагноз абдоминальной и забрюшинной локализаций болезни Кастаньяна наиболее часто проводят с GIST или нейроэндокринными опухолями [18].



РИС. 2.

КТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием, коронарная проекция, артериальная фаза: достоверной инвазии ДПК, поджелудочной железы, сосудов брыжейки тонкой кишки не определяется

FIG. 2.

CT scan of the abdominal cavity with intravenous contrast, coronary projection, arterial phase: no proved invasion of the duodenum, pancreas, vessels of the small intestine mesentery detected



РИС. 1.

КТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием, аксиальная проекция, артериальная фаза: образование округлой формы, прилежит к ДПК

FIG. 1.

CT scan of the abdominal cavity with intravenous contrast, axial projection, arterial phase: round-shaped mass lesion, adjacent to the duodenum



РИС. 3.

КТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием, сагиттальная проекция, артериальная фаза: по верхнему контуру в образование входит артериальный сосуд, идущий по латеральному контуру

FIG. 3.

CT scan of the abdominal cavity with intravenous contrast, sagittal projection, arterial phase: an arterial vessel along the lateral contour enters the mass lesion in the upper contour

На КТ установлена точная топическая локализация опухоли, отсутствие признаков инвазии окружающих структур, сосудистая анатомия – как анатомические ориентиры, так и сосуды самой опухоли (рис. 2). В ходе исследования отсутствуют признаки диссеминации, в частности отсутствуют очаговые образования печени, что подтверждается КТ-сканами в различных проекциях (рис. 3). Однако КТ-данные в отношении болезни Кастлемана неспецифичны, а ввиду редких случаев забрюшинной локализации в заключении чаще всего фигурирует GIST. Брыжеечная унциентрическая форма заболевания, при КТ обычно выглядит как объёмное образование мягкой плотности, без сателлитных узлов [20, 21].

Данные эндосонографии панкреатодуоденальной зоны согласовывались с данными КТ брюшной полости. После обследования пациентке был выставлен предварительный диагноз: GIST брыжейки тонкой кишки.

Проведён консилиум, на котором было принято решение выполнить оперативное вмешательство – лапароскопическое удаление опухоли под эндотрахеальным наркозом.

Для оперативного доступа была выбрана веерообразная расстановка портов: 10 мм оптический порт располагался параумбиликально ниже пупка; 10 мм порт в правой боковой области – по средне-ключичной линии; 5 мм порт – в правом подреберье; 5 мм порт – в левой боковой области по средне-ключичной линии.

При ревизии брюшной полости признаков диссеминации не выявлено, в том числе визуально метастатических очагов в печени не обнаружено, органы малого таза без патологии (рис. 4).

Классическая веерообразная расстановка портов позволяет выполнять диссекцию в различных плоскостях. После мобилизации образования, клипирования и пересечения сосудов выполнено удаление опухоли

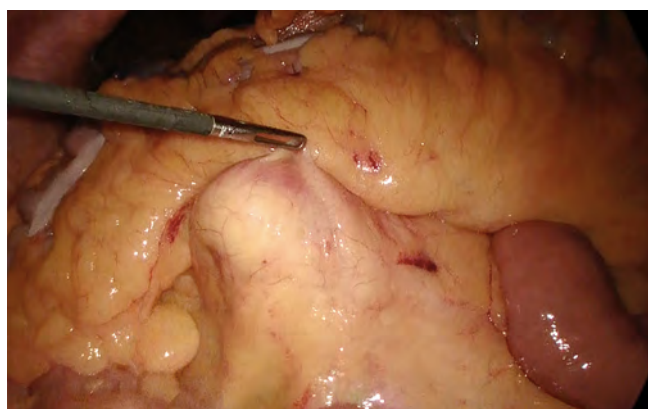


РИС. 4.

Интраоперационное фото. Лапароскопическая картина: обнаружена опухоль; канцероматоз, асцит отсутствуют; не выявлено признаков инвазивного роста. Образование расположено забрюшинно, без вовлечения петель тонкой кишки

FIG. 4.

Intraoperative photo. Laparoscopic picture: a tumor was found; no carcinomatosis, no ascites; no signs of invasive growth. The lesion is located retroperitoneally, without involving small intestine loops

ли (рис. 5, 6). Произведена ревизия брюшной полости и ложа, контроль гемостаза (рис. 7).



РИС. 5.

Интраоперационное фото. По периферии опухоли вскрыта брюшина; опухоль подвижна; по нижнему контуру выполнена мобилизация

FIG. 5.

Intraoperative photo. The peritoneum was opened along the periphery of the tumor; the tumor is floating; mobilization was performed along the lower contour of the tumor

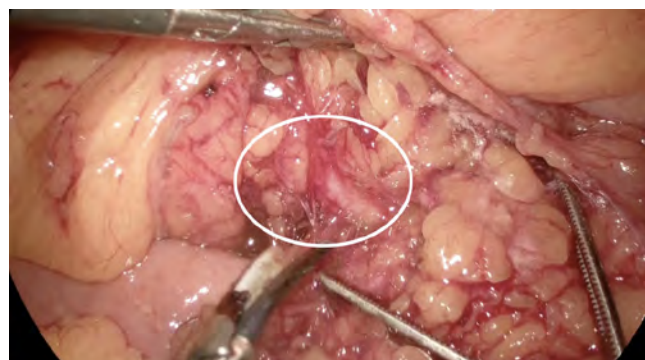


РИС. 6. Интраоперационное фото. В области верхнего полюса опухоли выделен сосуд, относящийся к бассейну верхней брыжеечной артерии, визуализированный на КТ брюшной полости

FIG. 6. Intraoperative photo. A vessel from the superior mesenteric artery system is isolated in the area of upper pole of the tumor, being visualized by CT of the abdominal cavity



РИС. 7.

Интраоперационное фото. Окончательный вид: ложе удалённой опухоли; клипсы на сосудах (артерия, вена)

FIG. 7.

Intraoperative photo. Final view: the bed of the removed tumor; clips are put on the vessels (artery, vein)

ОБСУЖДЕНИЕ

Оперативное вмешательство прошло без осложнений. Интраоперационная кровопотеря составила 50,0 мл. Общее время операции составило 98 мин. Ввиду отсутствия признаков связи с поджелудочной железой, отсутствия кровотечения дренирование брюшной полости не выполнялось. Контейнер с макропрепаратом извлечён через минилапаротомный разрез в правой подвздошной области с иссечением рубца после аппендэктомии.

Несмотря на ранее установленный диагноз GIST брыжейки тонкой кишки, наш предоперационный диагноз соответствовал данным М. Оhta и соавт., которые указали, что в предоперационном диагнозе никогда не фигурировала болезнь Кастлемана [22]. Выполненное хирургическое вмешательство «en bloc» является стандартом лечения локализованных форм болезни и во всех случаях долгосрочного наблюдения показывает длительный безрецидивный период практически у всех пациентов [23, 24].

По результатам гистологического заключения был выставлен диагноз: Болезнь Кастлемана, гиалиново-сосудистый вариант.

Отмечается повышенная васкуляризация интерфолликулярных зон, преимущественно за счёт посткапиллярных венул, с изменёнными эндотелиоцитами (рис. 8). Среди сосудов располагаются рассеянные или сгруппированные плазмоциты, малые лимфоциты и моноциты, иногда эозинофилы входят в интерфолликулярный инфильтрат. Полученные гистологические данные полностью согласовались с данными многих исследователей [25–29].

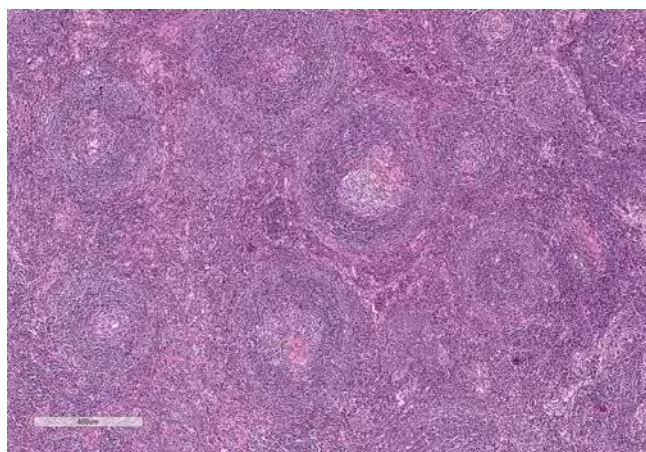


РИС. 8.

Микрофото. Нарушение гистоструктуры лимфатических узлов за счет увеличения количества лимфатических фолликулов, гипervasкуляризации интерфолликулярных зон. Фолликулы уменьшены, имеют трансформированный, атрофичный, гиалинизированный зародышевый центр. Окраска гематоксилин-эозином; ув. $\times 20$

FIG. 8.

Micrograph. Alteration of the histologic structure of the lymph nodes due to an increase in the number of lymphatic follicles and interfollicular zones hypervasularization. The follicles are reduced and have a transformed, atrophic, hyalinized germinal center. Hematoxylin and eosin staining; magnification $\times 20$

Зародышевые центры значительно обеднены клетками, состоят из единичных лимфоцитов, фолликулярных дендритных клеток, депозитов гиалина (рис. 9, 10). При иммуногистохимическом исследовании: клетки интерфолликулярного пространства состоят из CD68⁺-плазматических клеток, дендритных клеток, эндотелиоцитов кровеносных сосудов; клетки зародышевого центра – из CD3⁺, CD21⁺, CD23⁺ [30].

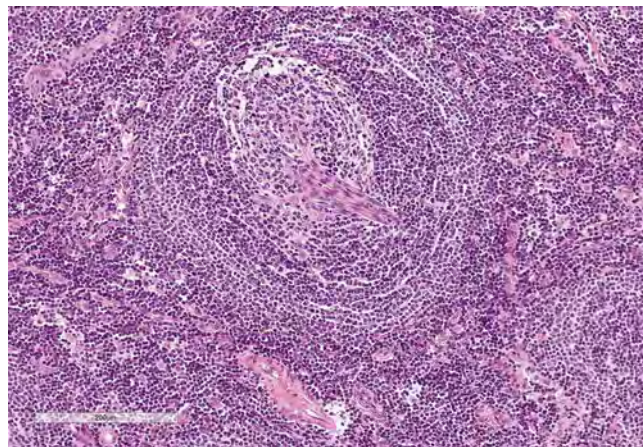


РИС. 9.

Микрофото. Лимфатический фолликул. Широкая, концентрическая мантийная зона, образованная малыми лимфоцитами – «луковица в разрезе». Митозы отсутствуют. Окраска гематоксилин-эозином; ув. $\times 100$

FIG. 9.

Micrograph. Lymphatic follicle. A wide, concentric mantle zone formed by small lymphocytes – “onion skinning”. No mitoses detected. Hematoxylin and eosin staining; magnification $\times 100$

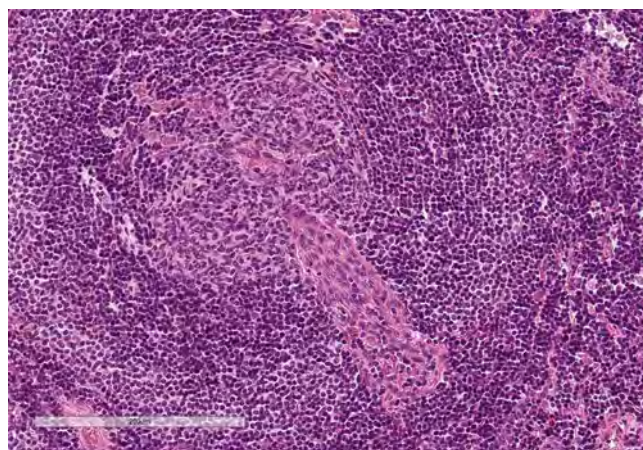


РИС. 10.

Микрофото. Лимфатический фолликул. В центре атрофического фолликула проходит гиалинизированный сосуд капиллярного типа; внешне структура напоминает «леденец на палочке». Окраска гематоксилин-эозином; ув. $\times 100$

FIG. 10.

Micrograph. Lymphatic follicle. A hyalinized capillary-type vessel passes through the center of the atrophic follicle, the structure resembles a lollipop. Hematoxylin and eosin staining; magnification $\times 100$

РЕЗУЛЬТАТЫ

После получения гистологического заключения пациентке выполнен ПЦР-тест для выявления HHV-8. Результат оказался отрицательным, что согласовалось с литературными данными и результатами лабораторно-инструментальных исследований. Пациентка выписана из отделения на 8-е сутки после операции, направлена на консультацию к гематологу – диагноз был подтверждён, дополнительная терапия не показана.

При контрольных обследованиях (УЗИ брюшной полости и забрюшинного пространства, КТ брюшной полости с контрастным усилением, КТ грудной клетки) в течение года наблюдения рецидив заболевания не выявлен.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, болезнь Кастлемана представляет собой редкое лимфопролиферативное заболевание неизвестной этиологии, патогенетически связанное с гиперэкспрессией IL-6. Имеет характерные гистологические варианты. Зачастую диагноз устанавливается после морфологического исследования удалённого операционного препарата. Имеет благоприятный прогноз, особенно при локализованной форме.

Представленный случай необычен расположением опухоли в парадуоденальной, ретроперитонеальной, парапанкреатической зонах. Выполнено лапароскопическое удаление опухоли ввиду очевидных преимуществ данного операционного доступа [31]. Несмотря на непродолжительное время наблюдения (18 месяцев), признаков рецидива заболевания не обнаружено, однако необходимо дальнейшее динамическое наблюдение ввиду редкой локализации в данном случае [32].

В случаях с неопределённым характером объёмного поражения брюшной полости и забрюшинного пространства лапароскопический доступ рассматривается как последний этап диагностики и первый этап лечения.

Необходима разработка КТ-критериев, позволяющих заподозрить болезнь Кастлемана, для включения её в дифференциально-диагностический ряд при объёмных образованиях брюшной полости и забрюшинного пространства. Дальнейшее изучение этиопатогенеза заболевания позволит разработать оптимальный лечебно-диагностический алгоритм.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Castleman B, Iverson L, Menendez VP. Localized mediastinal lymphnode hyperplasia resembling thymoma. *Cancer*. 1956; 9(4): 822-830.
2. Nishimura Y, Hanayama Y, Fujii N, Kondo E, Otsuka F. Comparison of the clinical characteristics of TAFRO syndrome and idiopathic multicentric Castleman disease in general internal medicine: A 6-year retrospective study. *Intern Med J*. 2020; 50(2): 184-191. doi: 10.1111/imj.14404
3. Wojtyś M, Piekarska A, Kunc M, Ptaszyński K, Biernat W, Zaucha JM, et al. Clinicopathological comparison and therapeutic approach to Castleman disease – A case-based review. *J Thorac Dis*. 2019; 11(11): 4859-4874. doi: 10.21037/jtd.2019.10.73
4. Pribyl K, Vakayil V, Farooqi N, Arora N, Kreitz B, Ikramuddin S, et al. Castleman disease: A single-center case series. *Int J Surg Case Rep*. 2021; 80: 105650. doi: 10.1016/j.ijscr.2021.105650
5. van Rhee F, Voorhees P, Dispenzieri A, Fosså A, Srkalovic G, Ide M, et al. International, evidence-based consensus treatment guidelines for idiopathic multicentric Castleman disease. *Blood*. 2018; 132(20): 2115-2124. doi: 10.1182/blood-2018-07-862334
6. Blute M, Abramson J, Cronin K, Nardi V. Case 5-2017: A 19-year-old man with hematuria and a retroperitoneal mass. *N Engl J Med*. 2017; 376(7): 684-692. doi: 10.1056/NEJMcpc1610100
7. Morra DE, Pierson SK, Shilling D, Nemat S, Appiani C, Guilfoyle M, et al. Predictors of response to anti-IL6 monoclonal antibody therapy (siltuximab) in idiopathic multicentric Castleman disease: Secondary analyses of phase II clinical trial data. *Br J Haematol*. 2019; 184(2): 232-241. doi: 10.1111/bjh.15588
8. Fajgenbaum DC, Uldrick TS, Bagg A, Frank D, Wu D, Srkalovic G, et al. International, evidence-based consensus diagnostic criteria for HHV-8-negative/idiopathic multicentric Castleman disease. *Blood*. 2017; 129(12): 1646-1657. doi: 10.1182/blood-2016-10-746933
9. Li Z, Lan X, Li C, Zhang Y, Wang Y, Xue W, et al. Recurrent PDGFRB mutations in unicentric Castleman disease. *Leukemia*. 2019; 33(4): 1035-1038. doi: 10.1038/s41375-018-0323-6
10. Chen CH, Li HN. Hyaline vascular type of unicentric Castleman disease in a kidney with end-stage renal disease: A case report of a rare entity at an unusual location and a special clinical setting. *Diagnostics (Basel)*. 2022; 12(11): 2878. doi: 10.3390/diagnostics12112878
11. Hoffmann C, Hentrich M, Tiemann M, Rosenwald A, Weber F, Willenbacher W, et al. Recent advances in Castleman disease. *Oncol Res Treat*. 2022; 45(11): 693-704. doi: 10.1159/000526640
12. Oksenhendler E, Boutboul D, Fajgenbaum D, Mirouse A, Fieschi C, Malphettes M, et al. The full spectrum of Castleman disease: 273 patients studied over 20 years. *Br J Haematol*. 2018; 180(2): 206-216. doi: 10.1111/bjh.15019
13. Pierson SK, Stonestrom AJ, Shilling D, Ruth J, Nabel CS, Singh A, et al. Plasma proteomics identifies a 'chemokine storm' in idiopathic multicentric Castleman disease. *Am J Hematol*. 2018; 93(7): 902-912. doi: 10.1002/ajh.25123
14. Zhang L, Zhao AL, Duan MH, Li ZY, Cao XX, Feng J, et al. Phase 2 study using oral thalidomide-cyclophosphamide-prednisone for idiopathic multicentric Castleman disease. *Blood*. 2019; 133(16): 1720-1728. doi: 10.1182/blood-2018-11-884577
15. Simpson D. Epidemiology of Castleman disease. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2018; 32(1): 1-10. doi: 10.1016/j.hoc.2017.09.001
16. Takasawa N, Sekiguchi Y, Takahashi T, Murayoi A, Satoh J, Sasaki T. A case of TAFRO syndrome, a variant of multicentric Castleman's disease, successfully treated with corticosteroid and cyclosporine A. *Mod Rheumatol*. 2019; 29(1): 198-202. doi: 10.1080/14397595.2016.1206243
17. Shirai T, Onishi A, Waki D, Saegusa J, Morinobu A. Successful treatment with tacrolimus in TAFRO syndrome: Two case reports

and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97(23): e11045. doi: 10.1097/MD.00000000000011045

18. Bracale U, Pacelli F, Milone M, Bracale UM, Sodo M, Merola G, et al. Laparoscopic treatment of abdominal unicentric Castleman's disease: A case report and literature review. *BMC Surg*. 2017; 17(1): 38. doi: 10.1186/s12893-017-0238-6

19. Шевченко Л.В., Журавлев Ю.И., Ионов А.В., Шамборский В.Н., Шевченко А.Ю., Ложкин Д.А., и др. Хронический остеомиелит челюсти как проявление онкогематологической патологии в пожилом возрасте. Научные результаты биомедицинских исследований. 2019; 5(2): 96-103. [Shevchenko LV, Zhuravlev YI, Ionova AV, Shamborskiy VN, Shevchenko AYU, Lozhkin DA, et al. Chronic osteomyelitis of the jaw as a manifestation of oncohematological pathology in old age. *Research Results in Biomedicine*. 2019; 5(2): 96-103. (In Russ.)].

20. Li P, Liu H, Li H, Li A, Yu G, Yin W. Hyaline vascular variant of unicentric Castleman disease of the tonsil: A case report. *Diagn Pathol*. 2019; 14(1): 70. doi: 10.1186/s13000-019-0836-y

21. Qian S, Ding M, Hou H, Wang Z, Zhang J, Zhang Y, et al. Clinical and molecular characteristics of 60 patients with human immunodeficiency virus-negative Castleman disease. *Front Immunol*. 2022; 13: 899073. doi: 10.3389/fimmu.2022.899073

22. Bhogal RH, Wotherspoon A, Khan AK. Mesenteric Castleman's disease mimicking neuroendocrine tumour. *Int J Surg Case Rep*. 2019; 63: 56-58. doi: 10.1016/j.ijscr.2019.09.002

23. González-García A, Patier de la Peña JL, García-Cosío M, Sarhane Y, Sánchez Díaz C, Barbolla Díaz I, et al. Clinical and pathological characteristics of Castleman disease: An observational study in a Spanish tertiary hospital. *Leuk Lymphoma*. 2019; 60(14): 3442-3448. doi: 10.1080/10428194.2019.1639168

24. Колесников С.А., Горелик С.Г., Косовский Ю.А. Редкий случай доброкачественной мезенхимомы таза больших размеров у больной пожилого возраста. Вестник хирургической

гастроэнтерологии. 2008; 1: 66-67. [Kolesnikov SA, Gorelik SG, Kosovsky YuA. A rare case of benign pelvic mesenchymoma of large size in an elderly patient. *Herald of Surgical Gastroenterology*. 2008; 1: 66-67. (In Russ.)].

25. Wang C, Huang XF, Cai QQ, Cao XX, Cai H, Zhou D, et al. Remarkable expression of vascular endothelial growth factor in bone marrow plasma cells of patients with POEMS syndrome. *Leuk Res*. 2016; 50: 78-84. doi: 10.1016/j.leukres.2016.09.017

26. Fajgenbaum D, Shilling D. Castleman disease pathogenesis. *Hematol Oncol Clin N*. 2018; 32(1): 11-21. doi: 10.1016/j.hoc.2017.09.002

27. Sawaya Z, Semaan DB, Nicolas G, Dib A, Tayar C. Unicentric Castleman's disease: Laparoscopic approach of a para-duodenal retroperitoneal mass. *Am J Case Rep*. 2020; 21: e918444. doi: 10.12659/AJCR.918444

28. Agha RA, Fowler AJ, Saeta A, Barai I, Rajmohan S, Orgill DP. The SCARE statement: Consensus-based surgical case report guidelines. *Int J Surg*. 2018; 34: 180-186. doi: 10.1016/j.ijssu.2016.08.014

29. Cheng JL, Cui J, Wang Y, Xu ZZ, Liu F, Liang SB, et al. Unicentric Castleman disease presenting as a retroperitoneal peripancreatic mass: A report of two cases and review of literature. *World J Gastroenterol*. 2018; 24(34): 3958-3964. doi: 10.3748/wjg.v24.i34.3958

30. Dispenzieri A, Fajgenbaum DC. Overview of Castleman disease. *J Blood*. 2020; 135(16): 1353-1364. doi: 10.1182/blood.2019000931

31. Nabel CS, Sameroff S, Shilling D, Alapat D, Ruth JR, Kawano M, et al. Virome capture sequencing does not identify active viral infection in unicentric and idiopathic multicentric Castleman disease. *PLoS One*. 2019; 14(6): e0218660. doi: 10.1371/journal.pone.0218660

32. Ozsoy M, Ozsoy Z, Sahin S, Arkan Y. Rare forms of Castleman disease mimicking malignancy: mesenteric and pancreatic involvement. *Cureus*. 2018; 10(3): e2310. doi: 10.7759/cureus.2310

Сведения об авторах

Полянский Максим Борисович – кандидат медицинских наук, врач-онколог онкологического абдоминального отделения, ОБУЗ «Курский онкологический научно-клинический центр им. Г.Е. Островерхова», e-mail: polyansky.maks@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5996-6024>

Звягин Иван Николаевич – заведующий отделением абдоминальной онкологии, ОБУЗ «Курский онкологический научно-клинический центр им. Г.Е. Островерхова», e-mail: dr.zvyagin@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0570-9345>

Петрик Владимир Анатольевич – врач-онколог высшей квалификационной категории онкологического абдоминального отделения, ОБУЗ «Курский онкологический научно-клинический центр им. Г.Е. Островерхова», e-mail: shigrik@rambler.ru, <https://orcid.org/0009-0009-3387-3565>

Темирбулатов Михаил Владимирович – врач-онколог онкологического абдоминального отделения, ОБУЗ «Курский онкологический научно-клинический центр им. Г.Е. Островерхова», e-mail: Misha350844@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2400-6082>

Information about the authors

Maksim B. Polyanskiy – Cand. Sc. (Med.), Oncologist at the Department of Abdominal Oncology, G.E. Ostroverkhov Kursk Oncology Scientific and Clinical Center, e-mail: polyansky.maks@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5996-6024>

Ivan N. Zvyagin – Head of the Department of Abdominal Oncology, G.E. Ostroverkhov Kursk Oncology Scientific and Clinical Center, e-mail: dr.zvyagin@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0570-9345>

Vladimir A. Petrik – Oncologist at the Department of Abdominal Oncology, G.E. Ostroverkhov Kursk Oncology Scientific and Clinical Center, e-mail: shigrik@rambler.ru, <https://orcid.org/0009-0009-3387-3565>

Mikhail V. Temirbulatov – Oncologist at the Department of Abdominal Oncology, G.E. Ostroverkhov Kursk Oncology Scientific and Clinical Center, e-mail: Misha350844@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2400-6082>

РЕЗЕКЦИОННЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА В ЛЕЧЕНИИ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОГО РАКА В СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОМ ЦЕНТРЕ ХИРУРГИИ

Пельц В.А.^{1,2},
Тропин В.Е.¹,
Шаталин В.А.¹

¹ ГАУЗ «Кузбасская клиническая
больница скорой помощи
им. М.А. Подгорбунского»
(650991, г. Кемерово,
ул. Николая Островского, 22, Россия)

² ФГБОУ ВО «Кемеровский
государственный медицинский
университет» Минздрава России
(650056, г. Кемерово,
ул. Ворошилова, 22а, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Пельц Владислав Александрович,
e-mail: vpel_C@rambler.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Актуальность вопроса лечения гепатоцеллюлярного рака (ГЦК) определяется значимым приростом показателя заболеваемости им и его высокой частотой встречаемости среди первичных злокачественных опухолей печени.

Цель исследования. Обобщение опыта оказания специализированной помощи больным гепатоцеллюлярным раком.

Методы. Изучены непосредственные результаты лечения больных первичным раком печени, пролеченных в Кузбасском областном гепатологическом центре (КОГЦ) за период с января 2015 по август 2022 г. Материалами для исследования были медицинские карты больных с установленным диагнозом первичного рака печени, протоколы хирургических вмешательств, результаты патолого-гистологического исследования. Критерий исключения – диагностированный холангиоцеллюлярный рак.

Результаты. За период с 2015 по 2022 г. в КОГЦ пролечено 59 пациентов с первичным раком печени, из них гепатоцеллюлярный рак диагностирован в 48 случаях, холангиоцеллюлярный рак – в 11; радикальное хирургическое лечение проведено 12 больным ГЦК; летальный исход отмечен у 1 (2,1 %) пациента, осложнения в послеоперационном периоде развились в 5 (41,7 %) случаях и имели градацию тяжести по Clavien – Dindo I-3, IIb-1, IVb-1.

Заключение. Степень риска развития тяжёлой пострезекционной печёночной недостаточности следует считать одним из основных критериев в выборе стратегии радикального хирургического лечения. Новые хирургические подходы (лапароскопическая сосудистая изоляция воротного кровотока, использование способа временного гемостаза при лапароскопических резекциях печени и устройства для его осуществления) в резекционной хирургии первичного рака печени позволяют улучшить непосредственные результаты лечения.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярный рак, двухэтапная резекция печени, пострезекционная печёночная недостаточность, способы гемостаза

Статья поступила: 03.11.2022
Статья принята: 15.06.2023
Статья опубликована: 11.07.2023

Для цитирования: Пельц В.А., Тропин В.Е., Шаталин В.А. Резекционные вмешательства в лечении гепатоцеллюлярного рака в специализированном центре хирургии. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(3): 138-144. doi: 10.29413/ABS.2023-8.3.15

RESECTION INTERVENTIONS IN THE TREATMENT OF HEPATOCELLULAR CANCER IN A SPECIALIZED SURGERY CENTER

Pelts V.A.^{1,2},
Tropin V.E.¹,
Shatalin V.A.¹

¹ Kuzbass Clinical Emergency Hospital
named after M.A. Podgorbunsky
(Nikolaya Ostrovskogo str. 22, Kemerovo
650991, Russian Federation)

² Kemerovo State Medical University
(Voroshilova str. 22a, Kemerovo 650056,
Russian Federation)

Corresponding author:
Vladislav A. Pelts,
e-mail: vpe_l_C@rambler.ru

ABSTRACT

Background. The relevance of the treatment of hepatocellular cancer (HCC) is determined by a significant increase in the incidence rate and its high prevalence among primary malignant hepatic tumors.

The aim of the study. To summarize the experience of providing specialized medical care to patients with hepatocellular cancer.

Methods. We studied the direct results of treatment of patients with primary hepatic cancer treated at the Kuzbass Regional Hepatological Center for the period from January 2015 to August 2022. The materials for the study were medical records of patients with an established diagnosis of primary hepatic cancer, surgical records, results of pathohistologic examination. The exclusion criterion was diagnosed cholangiocellular carcinoma.

Results. During the period from 2015 to 2022, 59 patients with primary hepatic cancer were treated at the Kuzbass Regional Hepatological Center. Among them, hepatocellular cancer was diagnosed in 48 cases, cholangiocellular cancer – in 11 cases; radical surgery was performed in 12 patients with hepatocellular cancer; fatal outcome was noted in 1 (2.1 %) patient, complications in the postoperative period developed in 5 (41.7 %) cases and were ranked as I-3, IIb-1 and IVb-1 according to Clavien – Dindo classification.

Conclusion. The degree of risk of severe post-resection hepatic failure should be considered one of the main criteria in choosing a strategy for radical surgical treatment. New surgical approaches (laparoscopic vascular isolation of the portal blood flow, using temporary hemostasis in laparoscopic hepatic resections and the device for its implementation) in resection surgery of primary hepatic cancer can improve the immediate results of treatment.

Key words: hepatocellular carcinoma, two-staged hepatic resection, post-resection hepatic failure, methods of hemostasis

Received: 03.11.2022
Accepted: 15.06.2023
Published: 11.07.2023

For citation: Pelts V.A., Tropin V.E., Shatalin V.A. Resection interventions in the treatment of hepatocellular cancer in a specialized surgery center. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(3): 138-144. doi: 10.29413/ABS.2023-8.3.15

ВВЕДЕНИЕ

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦК) – заболевание печени опухолевой природы, прогноз при котором является неблагоприятным, пятилетняя выживаемость не превышает 15 % [1, 2]. Отмечается взаимосвязь между количеством заболевших вирусным гепатитом В в популяции населения и заболеваемостью первичным раком печени, показатели которой в странах Азии и центральной Африки выше, чем в среднем в мире, и соответствуют 150–500 на 100 000 населения [3, 4]. Наша страна имеет показатели заболеваемости первичным раком печени 4–5 случаев на 100 тыс. населения – это 13-е место в структуре онкологической заболеваемости и 11-е место среди причин смерти. Каждый год в России выявляется более 6 тыс. новых случаев заболевания первичным раком печени, как правило, в стадии, не подлежащей специальным видам медицинской помощи. Количество ранних (первая и вторая) стадий выявляется менее чем в 10 % случаев; около 58 % диагностики соответствуют 4-й стадии заболевания [5–7]. Морфологическая верификация с установлением диагноза «первичный рак печени» проведена всего в 48,9–56,4 % случаев [6, 7]. Таким образом, актуальность вопроса лечения ГЦК определяется значимым приростом показателя заболеваемости ГЦК; высокой частотой встречаемости среди первичных злокачественных опухолей печени; агрессивным течением заболевания и низкими цифрами 5-летней выживаемости. Поздняя диагностика заболевания определяет недостаточный охват данной группы больных специализированным лечением [8].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

С целью анализа непосредственных результатов лечения изучены медицинские карты больных с установленным диагнозом первичного рака печени, протоколы хирургических вмешательств, результаты патолого-гистологического исследования. За период с 2015 по 2022 г. в Кузбасском областном гепатологическом центре (КОГЦ) пролечено 48 пациентов с ГЦК. Мужчин было 32 (66,7 %), женщин – 16 (33,3 %); средний возраст составил $59,9 \pm 2,6$ года. ГЦР диагностирован по результатам патолого-гистологического исследования. Таким образом, среди заболевших ГЦР преобладали мужчины.

Все поступившие в КОГЦ больные проходили обследование, согласно клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения Российской Федерации и стандарту оказания медицинской помощи, куда входили как «рутинные» методики исследования крови (общие и биохимические), так и специальные методы, которые считали основными в диагностике – исследование альфа-фетопротеина крови, лучевые методы (ультразвуковое исследование брюшной полости, мультиспиральная компьютерная томография брюшной полости, магнитно-резонансная томография брюшной полости). Также во всех случаях выполняли фиброэластомерию печени. Всем больным в случае диагностики цирроза печени определяли функциональный класс печёночной функ-

ции по Чайлду – Пью, исследовали модель MELD (Model For End-Stage Liver Disease), а также выполняли фиброэластомерию печени. Пациенты с диагностированными новообразованиями печени менее 1 см, недоступными для биопсии под контролем ультразвукового сканирования, подлежали динамическому наблюдению с последующими ежемесячными контрольными осмотрами и ультразвуковыми исследованиями (УЗИ); в случае роста образований они подлежали гистологической верификации методом тонкоигльной аспирационной пункционной биопсии (ТПАБ) печени под УЗИ. Во всех остальных случаях выполняли гистологическую верификацию пункционной биопсией под контролем УЗ-сканирования либо методом диагностической лапароскопии. 39 больным выполнена ТПАБ печени под УЗИ; 9 пациентам выполнены диагностическая лапароскопия, биопсия.

В ходе диагностики использовали уточняющие методы и оценочные шкалы функционального состояния пациента, состояния функции печени, изучали соотношение фактического объёма печени с критериями для применения резекционного метода и трансплантационных технологий, что позволило выбрать наиболее рациональную методику лечения.

Больным ГЦР проведено стадирование по Барселонской классификации ГЦР (BCLC, Barcelona – Clinic Liver Cancer), которая является наиболее часто используемой классификацией, учитывает распространённость опухолевого процесса, функциональное состояние печени, объективное состояние пациента и предполагаемую эффективность лечения. Однако BCLC имеет и определённого рода недостатки, связанные с трудностями при распределении больных в стадию В: при неоднозначности критериев и рекомендуемой лечебной тактики рекомендуется только трансартериальная химиоэмболизация печёночной артерии [1].

При планировании хирургического лечения больным использовали статус ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), оценку функционального состояния печени у больных циррозом печени в сочетании с ГЦК по следующим критериям: классификация Чайлда – Пью, MELD, Миланские критерии; также проводили стадирование по TNM (Tumor, Nodus, Metastasis).

Подобный подход позволил дифференцировать тактику хирургического лечения больных по степени возможного риска развития пострезекционной печёночной недостаточности, и там, где он оценивался как статистически значимый, применено этапное хирургическое лечение, суть которого состоит в формировании викарной гипертрофии планируемого остатка печени после резекции путём редукции воротного кровотока резецируемой доли печени.

В результате стадирования по Барселонской классификации ГЦР больные распределены следующим образом: BCLC 0/A – 8 больных, BCLC B – 7, BCLC C – 32, BCLC D – 1.

В результате стадирования по TNM больные распределены следующим образом: T1bN0M0 – 2 больных, T2N0M0 – 5, T2N1M1 – 2, T2NxM1 – 4, T3N0M0 – 5, T3N1M1 – 16, T4N1M1 – 14.

Резекции печени: атипичные (3 резекции печени – лапароскопическим способом) – 5; анатомические (правосторонняя гемигепатэктомия) – 3; ALLPS (Associated Liver Partition and Portal vein ligation for Staged hepatectomy, разделение печени и перевязка правой ветви воротной вены для этапной резекции печени) – 1; лапароскопическая сосудистая изоляция воротной вены – 2; этапная расширенная правосторонняя гемигепатэктомия – 2; трансплантация печени – 1.

В 3 случаях операция выполнена в объёме атипичной резекции печени лапароскопическим способом, для разделения паренхимы использовали метод инструментального клампинга печени. Кровопотеря во время операций составила от 50 до 250 мл, в среднем 150 ± 58 мл (рис. 1–3).

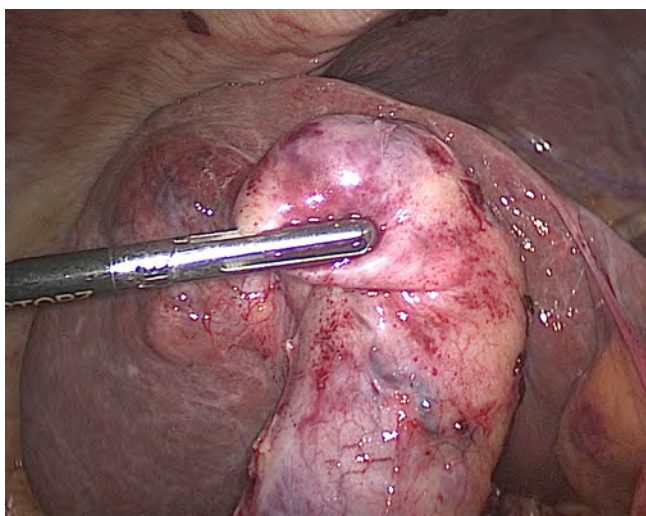


РИС. 1.
Опухоль правой доли печени с инвазией желчного пузыря

FIG. 1.
Tumor of the right lobe of the liver with gallbladder invasion

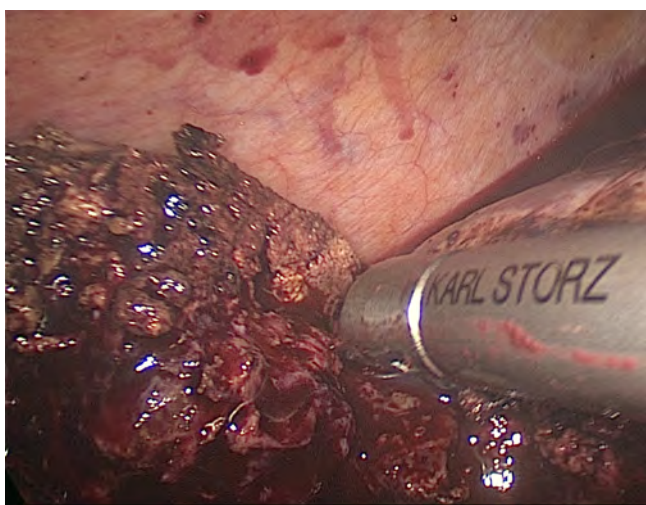


РИС. 2.
Этап лапароскопической атипичной резекции участка печени с опухолью

FIG. 2.
Stage of laparoscopic atypical resection of a liver area with a tumor



РИС. 3.
Этап наведения окончательного гемостаза после лапароскопической атипичной резекции печени

FIG. 3.
The stage of final hemostasis after laparoscopic atypical liver resection

При лапароскопической резекции печени порты вводились в стандартных точках для осуществления резекционного способа; с целью сокращения операционной кровопотери использовали способ лапароскопического гемостаза и устройство для его осуществления (патент на изобретение № 2772189) (рис. 4), что позволило минимизировать кровопотерю и тем самым достигнуть оптимальных непосредственных результатов хирургического лечения – отсутствия общих и местных осложнений в данной группе больных.

Во всех случаях резекционного способа во время вмешательства выполняли операционное ультразвуковое исследование с целью точной локализации очагового поражения печени, что позволило проводить резекцию печени прецизионно.

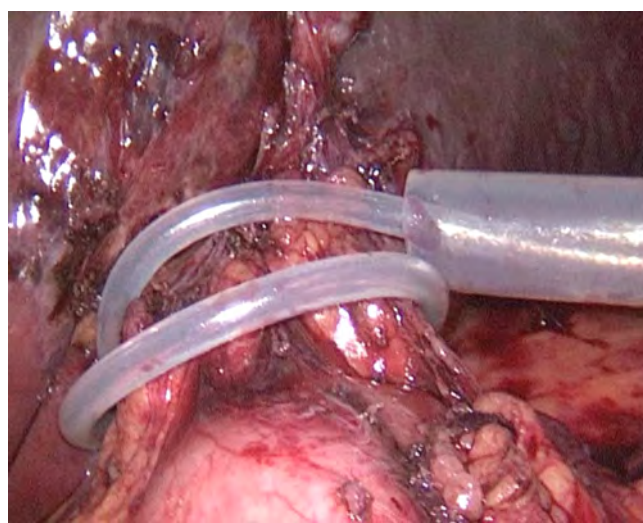


РИС. 4.
Устройство для осуществления временного гемостаза при лапароскопических резекциях печени

FIG. 4.
Device for temporary hemostasis in laparoscopic liver resections

В 2 случаях ввиду технической невозможности выполнения лапароскопической резекции печени вмешательство выполнено через лапаротомный доступ. Для разделения паренхимы использовали метод дигитоклазии печени; кровопотеря во время операций составила от 50 до 300 мл, в среднем 175 ± 125 мл.

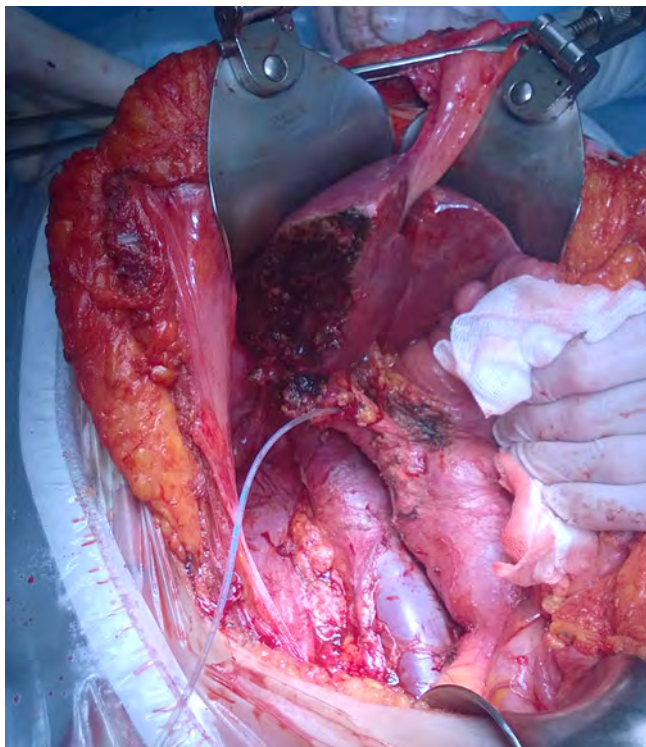


РИС. 5.
Окончательный вид операционного поля после правосторонней гемигепатэктомии

FIG. 5.
The final view of the surgical field after right-sided hemihepatectomy

В 3 случаях выполнены операции в объёме правосторонней гемигепатэктомии, когда риск развития пострезекционной печёночной недостаточности в случае выполняемых обширных резекций печени оценивался как минимальный, кровопотеря во время операций составила от 300 до 1500 мл, в среднем 766 ± 371 мл (рис. 5).

Необходимыми условиями для этого были функциональный класс А сопутствующего цирроза печени (по Чайлду – Пью) и достаточный объём паренхимы печени, остающейся после резекции.

В 2 случаях радикальное хирургическое лечение ГЦР проведено путём этапного метода, суть которого заключалась в формировании викарной гипертрофии остающейся левой доли печени путём лапароскопической сосудистой изоляции воротной вены печени. В последующем после компенсаторной паузы и формирования викарной гипертрофии, подтверждённой методом компьютерной томографии с волюметрией печени, выполняли радикальный этап хирургического лечения – расширенную правостороннюю гемигепатэктомию. Кровопотеря во время операций составила от 500 до 1000 мл, в среднем 750 ± 250 мл (рис. 6).

У одного из пациентов с целью уточнения клинического места для методики ALLPS и скорейшего формирования викарной гипертрофии остающейся культи печени выполнен 1-й этап резекции печени, в дальнейшем отмечено развитие синдрома полиорганной недостаточности у больного и его гибель от развившегося осложнения. Кровопотеря во время операции составила 500 мл.

В случае невозможности применения резекционного способа при ГЦК (инвазия области конfluence печёночных вен) в 1 случае выполнена ортотопическая трансплантация печени, констатировано неосложнённое течение послеоперационного периода с выпиской пациента на 12-е сутки послеоперационного периода.

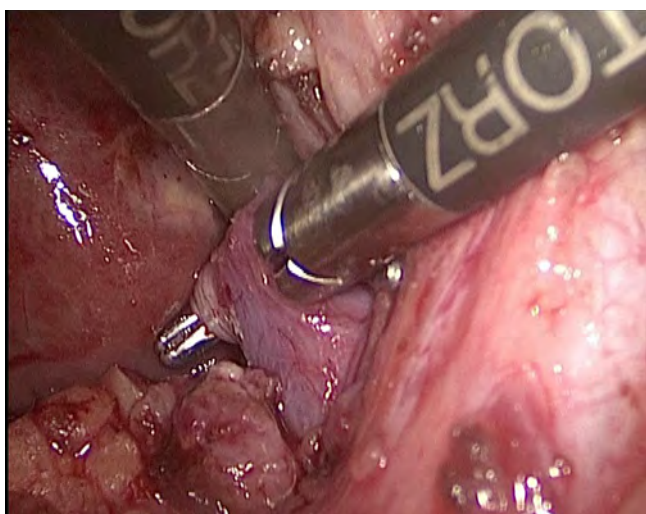


РИС. 6.
Этапы лапароскопической сосудистой изоляции воротного кровотока по правой печёночной вене

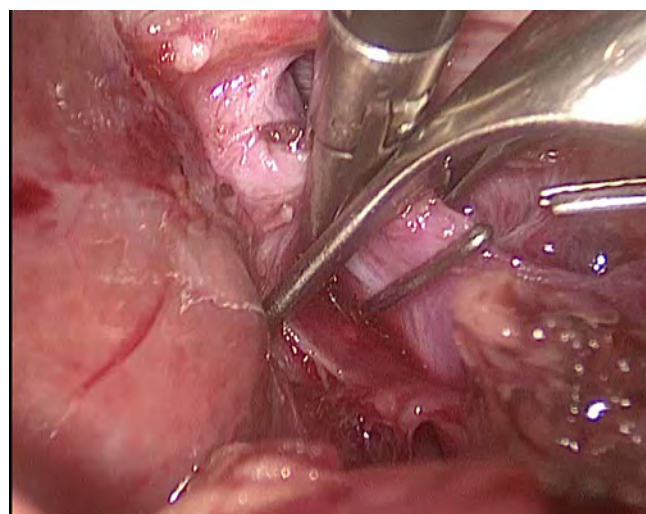


FIG. 6.
Stages of laparoscopic vascular isolation of portal blood flow in the right hepatic vein

БЛИЖАЙШИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Оперировано радикально 12 пациентов. Послеоперационная летальность составила 1 (8,3 %) случай, общая летальность – 1 (2,1 %) случай.

Осложнения развились в 5 (41,7 %) случаях и имели градацию тяжести по Clavien – Dindo I-3, IIb-1 и IVb-1.

ОБСУЖДЕНИЕ

В результате обобщения 7-летнего опыта оказания специализированной помощи в профильном разделе больным гепатоцеллюлярным раком следует констатировать недостатки ранней диагностики заболевания, о чём свидетельствует относительно небольшое количество выполненных радикальных хирургических вмешательств ввиду диагностики преимущественно запущенных форм заболевания в 36 (75 %) случаях.

Проблемным следует считать подбор больных для операции ввиду имеющих значимых рисков развития печёночной недостаточности после резекции печени с учётом того факта, что ГЦК относительно редко развивается в интактном органе, а чаще – на фоне предсуществующего цирроза. Для решения проблемы пострезекционной печёночной недостаточности следует выделить группу больных с показаниями к этапному методу хирургического лечения.

Перспективными в лечении ГЦК следует считать лапароскопические резекции печени с использованием кровосберегающих методик, а также способы этапного хирургического лечения, позволяющие эффективно профилировать развитие тяжёлых форм пострезекционной печёночной недостаточности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Степень риска развития тяжёлой пострезекционной печёночной недостаточности следует считать одним из основных критериев в выборе стратегии радикального хирургического лечения.

Новый хирургический подход (лапароскопическая сосудистая изоляция воротного кровотока) в операциях по созданию викарной гипертрофии группы двухэтапного хирургического лечения в резекционной хирургии первичного рака печени, а также применение новых способов прецизионного гемостаза при лапароскопических резекциях печени (способ временного гемостаза при лапароскопических резекциях печени и устройство для его осуществления) позволяют улучшить непосредственные результаты лечения больных путём снижения количества тяжёлых форм пострезекционной печёночной недостаточности и операционной кровопотери.

Резекционные технологии лечения больных ГЦК должны выполняться своевременно; приоритетным – там, где это возможно, – следует считать выполнение резекций печени лапароскопическим способом [9].

Этапное хирургическое лечение ГЦК позволяет выполнять обширные резекции печени, минуя развитие тяжёлых форм пострезекционной печёночной недостаточности [10].

Использование ALPPS в лечении ГЦК ограничено рисками неблагоприятных исходов вследствие развития тяжёлых осложнений послеоперационного периода [11].

Неудовлетворительные результаты лечения больных ГЦК требуют совершенствования подходов ранней диагностики.

Финансирование

Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Этическая экспертиза

Исследование соответствует принципам Хельсинкской декларации (1964), прошло проверку локального этического комитета (протокол заседания № 132Б от 01.11.2022).

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Mak LY, Cruz-Ramón V, Chinchilla-López P, Torres HA, Lo-Conte NK, Rice JP, et al. Global epidemiology, prevention, and management of hepatocellular carcinoma. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2018; 38: 262-279. doi: 10.1200/EDBK_200939
2. Younossi ZM, Otgonsuren M, Henry L, Venkatesan C, Mishra A, Erario M, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) with hepatocellular carcinoma (HCC) in the United States from 2004 to 2009. *Hepatology*. 2015; 62: 1723-1730. doi: 10.1002/hep.28123
3. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015; 136(5): E359-E386. doi: 10.1002/ijc.29210
4. Bray F, Ren JS, Masuyer E, Ferlay J. Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *Int J Cancer*. 2013; 132(5): 1133-1145. doi: 10.1002/ijc.27711
5. Morise Z, Aldrighetti L, Belli G, Ratti F, Belli A, Cherqui D, et al. Laparoscopic repeat liver resection for hepatocellular carcinoma: A multicentre propensity score-based study. *BJS*. 2020; 107(7): 889-895. doi: 10.1002/bjs.11436
6. Давыдов М.И., Аксель Е.М. (ред.). *Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г.* М.: Издательская группа ПОНЦ; 2014. [Davydov MI, Aksel EM (eds). *Statistics of malignant neoplasms in Russia and CIS countries in 2012*. Moscow; 2014. (In Russ.)].
7. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. *Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году*. М.; 2015. [Kaprin AD, Starinsky VV, Petrova GV. *The state of cancer care for the population of the Russian Federation in 2014*. Moscow; 2015. (In Russ.)].

8. Восканян С.Э., Рудаков В.С., Шабалин М.В., Артемьев А.И., Башков А.Н., Колышев И.Ю., и др. «Обратный» ALPPS при гепатоцеллюлярном раке на фоне цирроза печени. Первое клиническое наблюдение в РФ. *Анналы хирургической гепатологии*. 2021; 26(3): 142-148. [Voskanyan SE, Rudakov VS, Shabalin MV, Artemyev AI, Bashkov AN, Kolyshchev IYu, et al. "Reversal" ALPPS in patient with hepatocellular carcinoma and liver cirrhosis. First clinical case in Russia. *Annals of HPB Surgery*. 2021; 26(3): 142-148. (In Russ.)]. doi: 10.16931/1995-5464.2021-3-142-148

9. Петрин А.М., Коваленко Д.Е., Алиханов Р.Б., Ефанов М.Г. Эволюция концепции лапароскопической резекции печени по материалам международных согласительных конференций. *Анналы хирургической гепатологии*. 2020; 25(3): 112-122. [Petrin AM, Kovalenko DE, Alikhanov RB, Efanov MG. The evolution of the concept of laparoscopic liver resection based on ma-

terials of international conciliatory conferences. *Annals of HPB Surgery*. 2020; 25(3): 112-122. (In Russ.)]. doi: 10.16931/1995-5464.20203112-122

10. Adam R, Laurent A, Azoulay D, Castaing D, Bismuth H. Two-stage hepatectomy: A planned strategy to treat irresectable liver tumors. *Ann Surg*. 2000; 232: 777-785. doi: 10.1097/00000658-200012000-00006

11. Мелехина О.В., Ефанов М.Г., Алиханов Р.Б., Цвиркун В.В., Кулезнёва Ю.В., Старостина Н.С., и др. Хирургические методы профилактики печеночной недостаточности после обширной резекции печени. *Анналы хирургической гепатологии*. 2016; 21(3): 47-55. [Melekhina OV, Efanov MG, Alikhanov RB, Tsvirkun VV, Kulezneva YuV, Starostina NS, et al. Surgical methods for liver failure prevention after advanced hepatectomies. *Annals of HPB Surgery*. 2016; 21(3): 47-55. (In Russ.)]. doi: 10.16931/1995-5464.2016347-55

Сведения об авторах

Пельц Владислав Александрович – кандидат медицинских наук, заведующий Кузбасским областным гепатологическим центром, ГАУЗ «Кузбасская клиническая больница скорой помощи им. М.А. Подгорбунского»; доцент кафедры госпитальной хирургии, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: vpel_c@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8230-6676>

Тропин Валентин Евгеньевич – врач-хирург Кузбасского областного гепатологического центра, ГАУЗ «Кузбасская клиническая больница скорой помощи им. М.А. Подгорбунского», e-mail: tropinvalentin19rus@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1103-7162>

Шаталин Владимир Андреевич – врач-стажёр, врач-хирург Кузбасского областного гепатологического центра, ГАУЗ «Кузбасская клиническая больница скорой помощи им. М.А. Подгорбунского», e-mail: voff.shatalin@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4968-0460>

Information about the authors

Vladislav A. Pelts – Cand. Sc. (Med.), Head of the Kuzbass Regional Hepatological Centre, Kuzbass Clinical Emergency Hospital named after M.A. Podgorbunsky; Associate Professor at the Department of Advanced-Level Surgery, Kemerovo State Medical University, e-mail: vpel_c@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8230-6676>

Valentin E. Tropin – surgeon at the Kuzbass Regional Hepatological Centre, Kuzbass Clinical Emergency Hospital named after M.A. Podgorbunsky, e-mail: tropinvalentin19rus@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1103-7162>

Vladimir A. Shatalin – Resident Physician, Surgeon at the Kuzbass Regional Hepatological Centre, Kuzbass Clinical Emergency Hospital named after M.A. Podgorbunsky, e-mail: voff.shatalin@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4968-0460>

ОФТАЛЬМОЛОГИЯ OPHTALMOLOGY

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ СКЛЕРОХОРИОИДАЛЬНОЙ КАЛЬЦИФИКАЦИИ

РЕЗЮМЕ

Чупров А.Д.¹,
Синькова В.И.¹,
Субханкулова А.Р.¹,
Барышников И.А.²

¹ Оренбургский филиал ФГАУ
«НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза»
имени академика С.Н. Фёдорова»
Минздрава России (460047, г. Оренбург,
ул. Салмышская, 17, Россия)

² ООО «Современная МРТ-томография»
(460026, г. Оренбург, просп. Победы,
116/2, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Синькова Виктория Игоревна,
e-mail: doc.kuznetsova@mail.ru

Обоснование. Склерохориоидальная кальцификация – это идиопатическое редкое доброкачественное образование склеры или сосудистой оболочки, характеризующееся гистологическим отложением пирофосфата кальция. Учитывая схожие клинические проявления с другими заболеваниями склеры, большую опасность из которых представляют злокачественные, имеет значение своевременная верификация диагноза с назначением дальнейшего периода наблюдения.

Цель. Описание клинического случая склерохориоидальной кальцификации для повышения эффективности выявления заболевания путём применения мультимодальной диагностики.

Материал и методы. Пациентка 62 лет с жалобами на «яркие вспышки» перед левым глазом последние несколько месяцев, которой был проведён стандартный комплекс офтальмологического обследования, дополненный по показаниям оптической когерентной томографией перипапиллярных нервных волокон, макулярной зоны, В-сканированием, доплерографией в режиме цветного доплеровского картирования. Вспомогательными методами диагностики являлись магнитно-резонансная томография орбит и экстраокулярных мышц, компьютерная томография орбит и биохимический анализ крови.

Результаты. Учитывая анамнез, отсутствие прогрессии жалоб, данные инструментальных методов диагностики, отсутствие патологического кровотока в области образований обоих глаз правомерным диагнозом, вероятнее всего, будет склерохориоидальная кальцификация глаз, несмотря на трудности диагностического процесса, которые заключались в отсутствии визуализации очагов при офтальмоскопии.

Выводы. Склерохориоидальная кальцификация представляет интерес для практикующих офтальмологов ввиду трудностей диагностического поиска и дифференциальной диагностики со злокачественными новообразованиями. Современная медицина располагает достаточным набором инструментальных и лабораторных методов исследования для постановки точного диагноза.

Ключевые слова: склерохориоидальная кальцификация, минеральный обмен, компьютерная томография

Статья получена: 12.10.2022
Статья принята: 26.05.2023
Статья опубликована: 11.07.2023

Для цитирования: Чупров А.Д., Синькова В.И., Субханкулова А.Р., Барышников И.А. Клинический случай склерохориоидальной кальцификации. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(3): 145-153. doi: 10.29413/ABS.2023-8.3.16

CASE REPORT OF SCLEROCHOROIDAL CALCIFICATION

Chuprov A.D.¹,
Sinkova V.I.¹,
Subkhankulova A.R.¹,
Baryshnikov I.A.²

¹ Orenburg Branch of the S. Fyodorov
Eye Microsurgery Federal State Institution
(Salmyshskaya str. 17, Orenburg 460047,
Russian Federation)

² ООО "Modern MRI Tomography"
(Pobedy ave. 116/2, Orenburg 460026,
Russian Federation)

Corresponding author:
Viktoriia I. Sinkova,
e-mail: doc.kuznetsova@mail.ru

ABSTRACT

Background. Sclerochoroidal calcification is an idiopathic rare benign lesion of the sclera or choroid characterized by histological deposition of calcium pyrophosphate. Taking into consideration its similar clinical manifestations with other diseases of the sclera, the most dangerous of which are malignant, timely verification of the diagnosis with the appointment of a further observation period is important.

The aim. The description of a clinical case of sclerochoroidal calcification to improve the efficiency of disease detection through the use of multimodal diagnostics.

Material and methods. A 62-year-old patient with complaints of "bright flashes" in her left eye for the past few months, who underwent a standard complex of ophthalmological examinations, supplemented according to indications by optical coherence tomography of peripapillary nerve fibers, macular zone, B-scan, Dopplerography in color Doppler mapping mode. Auxiliary diagnostic methods were magnetic resonance imaging of the orbits and extraocular muscles, computed tomography of the orbits and a biochemical blood test.

Results. Considering the anamnesis, the absence of progression of complaints, the data of instrumental diagnostic methods, the absence of pathological blood flow in the area of both eyes formations, the correct diagnosis is most likely to be sclerochoroidal calcification of both eyes, despite the difficulties of the diagnostic process, which consisted in the absence of visualization of foci during ophthalmoscopy.

Conclusion. Sclerochoroidal calcification is of interest to practicing ophthalmologists due to the difficulties of diagnostic search and differential diagnosis with malignant neoplasms. Modern medicine has a sufficient set of instrumental and laboratory research methods for making an accurate diagnosis.

Key words: sclerochoroidal calcification, mineral metabolism, computed tomography

Received: 12.10.2022
Accepted: 26.05.2023
Published: 11.07.2023

For citation: Chuprov A.D., Sinkova V.I., Subkhankulova A.R., Baryshnikov I.A. Case report of sclerochoroidal calcification. *Acta biomedical scientifica*. 2023; 8(3): 145-153. doi: 10.29413/ABS.2023-8.3.16

ОБОСНОВАНИЕ

Склерохориоидальная кальцификация (СХК) – это идиопатическое редкое доброкачественное образование склеры или сосудистой оболочки, характеризующееся гистологическим отложением пирофосфата кальция. Морфологически СХК визуализируется как белесовато-жёлтые очаги в толще склеры, расположенные, как правило, на средней периферии в верхне-темпоральном и верхне-назальном квадрантах, имеющие симметричное расположение на обоих глазах. Зачастую трудности диагностики заключаются в схожих клинических проявлениях таких заболеваний, как остеом хориоидеи, невус хориоидеи, метастатическое поражение хориоидеи, гемангиома хориоидеи, астроцитома сетчатки [1–4]. Согласно исследованию C.L. Shields, средний возраст на момент постановки диагноза составил 69 лет, чаще всего это были женщины европеоидной расы, причём одностороннее и двустороннее поражения глаз встречались практически в равном проценте случаев – 48 и 52 % соответственно. Как правило, пациенты не испытывали жалоб, а выявленное отложение кальция не приводило к снижению или потере остроты зрения, изменению размеров очага, декальцинации и связанной с этим появлением субретинальной жидкости, неоваскуляризации на протяжении 4 лет наблюдения [1, 3–6]. По результатам исследований зарубежных коллег, по данным оптической когерентной томографии (ОКТ) с модулем увеличенной глубины изображения получено, что очаги поражения расположены именно в склере, а не имеют склерального и хориоидального происхождения, как считалось ранее [7–9]. Среди отечественных учёных подтверждает факт склерального происхождения СХК А.С. Стоюхина в ходе исследований по данным ОКТ в режиме высокого разрешения с исследованием глубоких тканей с применением функции усреднения сканов [2, 10]. В редких уникальных случаях, описанных зарубежными коллегами, СХК сопровождается формированием неоваскулярной мембраны с последующей потребностью в лечении ингибиторами ангиогенеза [11–13]. Описан случай СХК с выявленными нарушениями метаболического обмена у пациента 70 лет с хронической почечной недостаточностью и сроком наблюдения 7 месяцев, по результатам которого не было отмечено роста визуализируемых очагов [14].

ЦЕЛЬ

Описание клинического случая СХК для повышения эффективности выявления склерохориоидальной кальцификации путём применения мультимодальной диагностики.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Пациентка 62 лет обратилась в ОФ МНТК в октябре 2021 г. с жалобами на «яркие вспышки» перед левым глазом, которые беспокоили её несколько месяцев.

В анамнезе: по месту жительства состояла на учёте с невусом радужки левого глаза. На очередном обследовании в апреле 2021 г. пациентке были выполнены ультразвуковое исследование (УЗИ) орбиты и ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДС) бассейна глазной артерии на аппарате GE Logiq e. По заднему контуру левого глазного яблока у края зрительного нерва определялось очаговое образование хориоидеи на протяжении 4,2 мм с проминенцией 2,1 мм гиперэхогенной однородной структуры, с чёткими и неровными контурами, внутри очага – единичные артериальные и венозные сосуды с линейной скоростью кровотока (ЛСК) в артериях 3,1 см/с, RI – 0,50, в венах – до 8,3 см/с. Контрольное обследование пациентки было выполнено в октябре 2021 г., по результатам которого в отношении очага на левом глазу – без отрицательной динамики. При выполнении УЗДС правого глаза в правой орбите обнаружен очаг – аналогичных характеристик, размерами 4,6 × 1,5 мм с ЛСК в артериях до 16,1 см/с, в венах – до 7,9 см/с. Гемодинамика по глазничной артерии (ГА) асимметричная, с некоторым гемодинамическим преобладанием по центральной артерии сетчатки (ЦАС) в правой орбите, по ГА – в левой орбите достаточная с выражено повышенным тонусом.

На момент обращения в ОФ МНТК острота зрения правого глаза составила 0,8 с гиперметропической сложной коррекцией максимально скорректированной остроты зрения (МКОЗ) до 1,0, левого глаза – 0,7 с гиперметропической сложной коррекцией до 1,0.

При офтальмоскопии: правый глаз без особенностей, на левом глазу – плоский невус радужки на 8 часах, псевдоэкзофалиативный синдром, деструкция стекловидного тела по типу астероидной гиалопатии (рис. 1). При осмотре с трёхзеркальной линзой Гольдмана на правом глазу с 7 до 9 часов на крайней периферии обнаружен ретиношизис с необходимостью лазерной коагуляции сетчатки, крайняя периферия левого глаза без особенностей.

Пациентке были выполнены ОКТ перипапиллярных нервных волокон (Topcon DRI OCT Triton), макулярной зоны (Spectralis HRA + OCT (Heidelberg), В-сканирование (Accutome B-scan Plus) и доплерография (GE Logiq e) в режиме цветного доплеровского картирования (ЦДК).

По данным ОКТ перипапиллярных нервных волокон толщина перипапиллярных нервных волокон правого глаза в пределах нормы (рис. 2а), утолщены в верхнем сегменте левого глаза (рис. 2б).

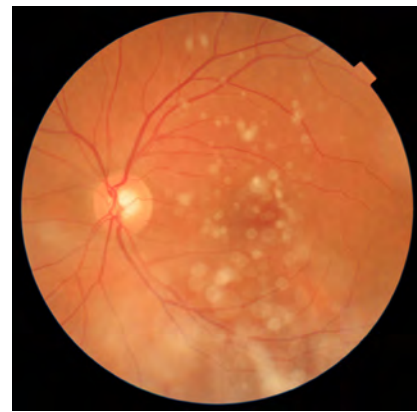
По данным ОКТ макулярной зоны обоих глаз толщина сетчатки в пределах нормы, пигментный эпителий сохранен (рис. 3).

По данным В-сканирования правого глаза (рис. 4а) в стекловидном теле единичные нити низкой эхогенности. В меридиане 12:00 на средней периферии в толще оболочек сканируется включение высокой эхогенности, дающее тень с $H_{max} = 0,81$ мм, протяжённостью 2,17 мм. По данным В-сканирования левого глаза (рис. 4б) в стекловидном теле множество глыбок высокой эхогенности (деструкция по типу «золотой дождь»). В меридиане 12:00–01:30 в толще оболочек на средней периферии сканируется включение высокой эхогенности, дающее тень с $H_{max} = 0,92$ мм, протяжённостью 2,33 мм.



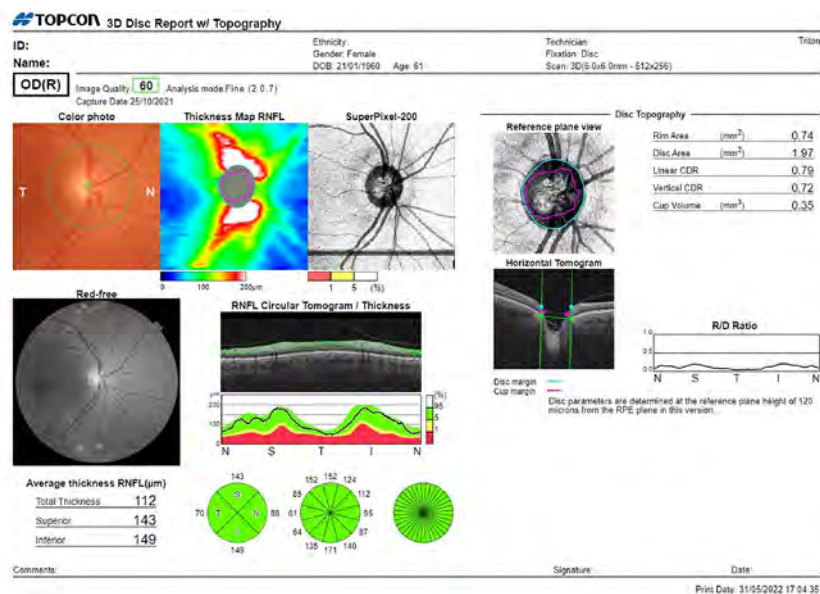
a

РИС. 1. Офтальмоскопическая картина глазного дна: **a** – правый глаз; **б** – левый глаз

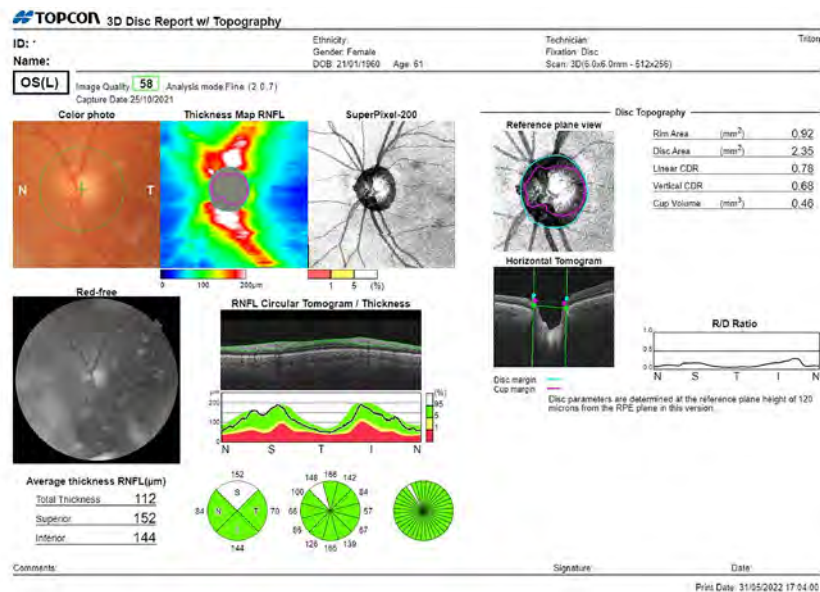


б

FIG. 1. Ophthalmoscopic picture of the fundus: **a** – right eye; **б** – left eye



a



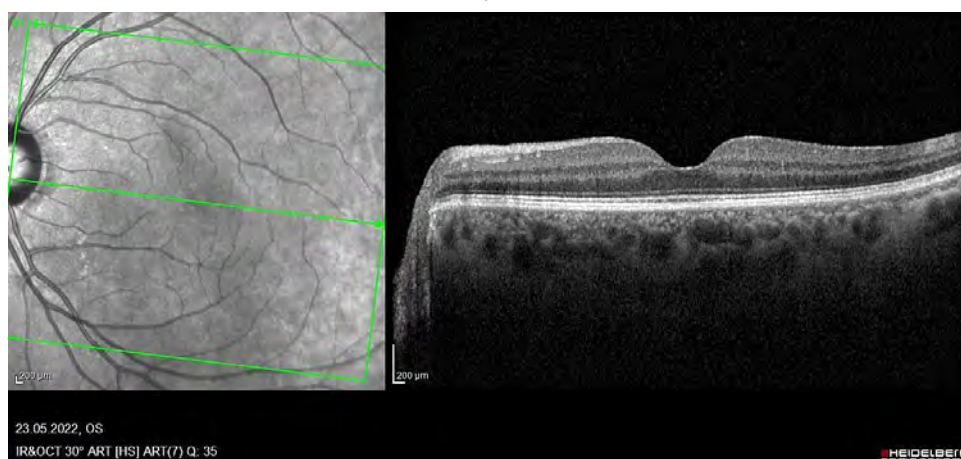
б

РИС. 2. ОКТ перипапиллярных нервных волокон: **a** – правый глаз; **б** – левый глаз

FIG. 2. OCT of peripapillary nerve fibers: **a** – right eye; **б** – left eye



a



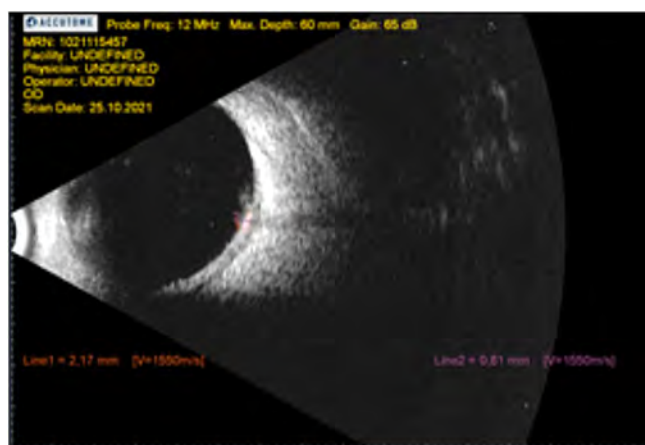
б

РИС. 3.

ОКТ макулярной зоны: **a** – правый глаз; **б** – левый глаз

FIG. 3.

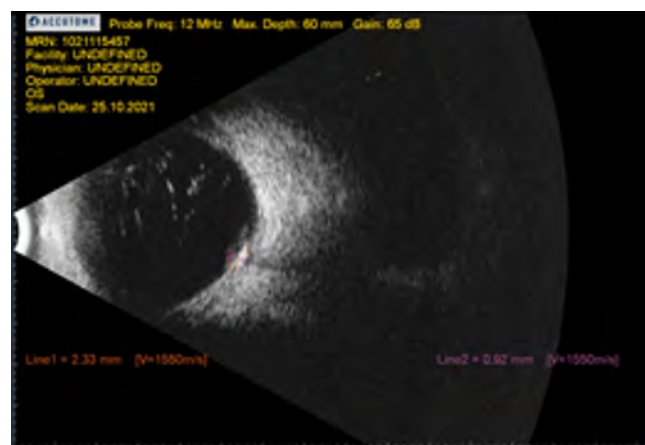
OCT of the macula: **a** – right eye; **б** – left eye



a

РИС. 4.

В-сканирование: **a** – правый глаз; **б** – левый глаз



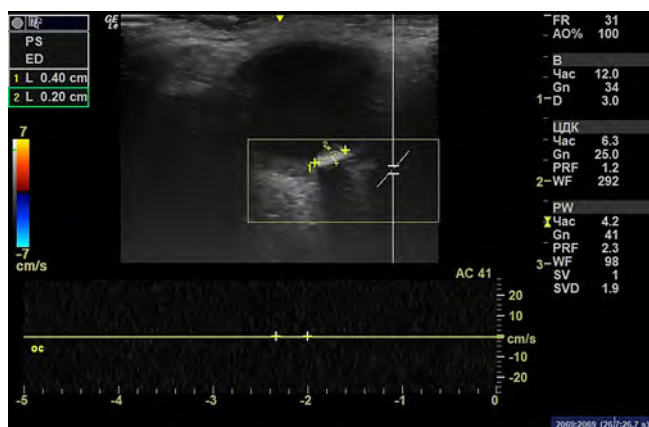
б

FIG. 4.

B-scan: **a** – right eye; **б** – left eye

По данным доплерографии обоих глаз (рис. 5) в верхнеаружном сегменте в толще оболочек сканируется образование высокой эхогенности с акустической тенью размерами $3,9 \times 1,9$ мм (правый глаз) и $3,9 \times 1,1$ мм (левый глаз) без признаков кровотока в режиме ЦДК (рис. 6).

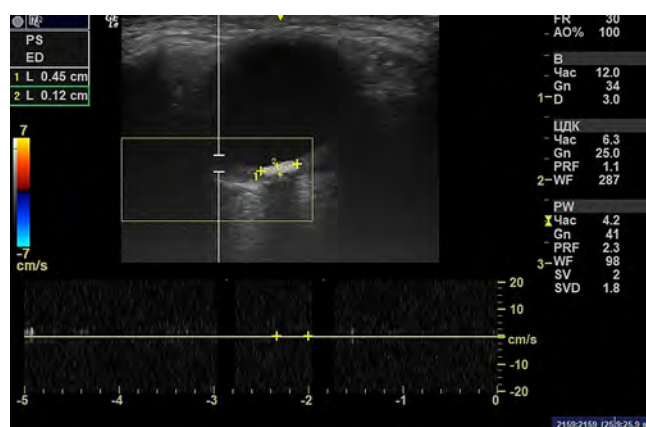
На контрольном обследовании в январе 2022 г. (через 4 месяца) размеры образования на правом глазу увеличились до $4,3 \times 2,1$ мм, на левом глазу – без отрицательной динамики, по-прежнему, без признаков кровотока.



a

РИС. 5.

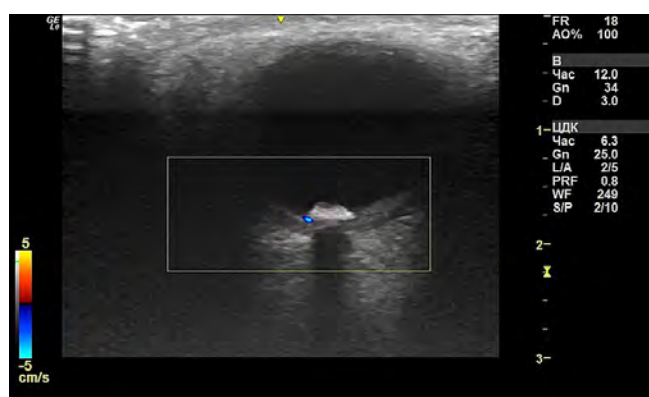
Допплерография: **a** – правый глаз; **б** – левый глаз



б

FIG. 5.

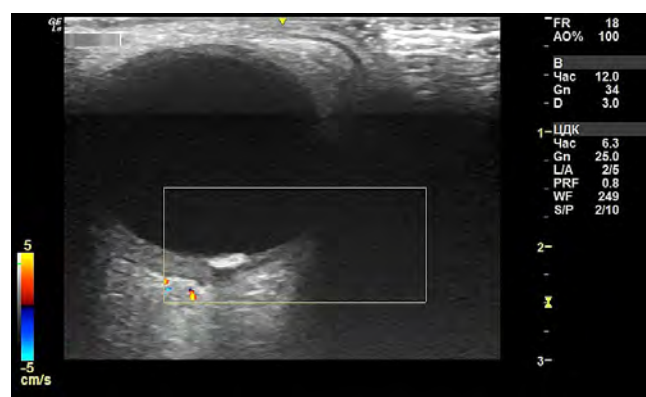
Dopplerography: **a** – right eye; **б** – left eye



a

РИС. 6.

Допплерография в режиме ЦДК: **a** – правый глаз; **б** – левый глаз



б

FIG. 6.

Dopplerography in the color duplex mapping mode: **a** – right eye; **б** – left eye

ТАБЛИЦА 1

**РЕЗУЛЬТАТЫ БИОХИМИЧЕСКОГО АНАЛИЗА
КРОВИ ОБСЛЕДУЕМОЙ ПАЦИЕНТКИ С УКАЗАНИЕМ
РЕФЕРЕНСНЫХ ЗНАЧЕНИЙ**

TABLE 1

**THE RESULTS OF A BIOCHEMICAL ANALYSIS
OF THE BLOOD OF THE EXAMINED PATIENT,
INDICATING THE REFERENCE VALUES**

Исследование	Результат	Единицы	Референсные значения
Кальций	2,37	ммоль/л	2,20–2,55
Калий	4,1	ммоль/л	3,5–5,1
Натрий	141	ммоль/л	136–145
Хлор	106	ммоль/л	101–110
Магний	0,88	ммоль/л	0,66–1,07
Фосфор органический	1,16	ммоль/л	0,74–1,52
Паратгормон	6,8	пмоль/л	1,45–10,41
Клубочковая фильтрация СКД-EPI – креатинин	95	мл/мин/1,7 м ²	> 60
Витамин 25(ОН) D	32	нг/мл	< 10 нг/мл – выраженный дефицит; < 20 нг/мл – дефицит; 20–30 нг/мл – недостаточность; 30–100 нг/мл – адекватный уровень; > 150 нг/мл – возможен токсический эффект.

Пациентке была рекомендована консультация эндокринолога и назначено выполнение биохимического анализа крови с целью поиска нарушений минерального обмена (табл. 1).

По результатам обследования нарушений минерального обмена не обнаружено, эндокринологической патологии не выявлено.

В январе 2022 г. в ОФ МНТК пациентке выполнили фокальную лазеркоагуляцию сетчатки зоны ретиношизиса на 7–9 часах правого глаза, и рекомендовано выполнение компьютерной томографии (КТ) орбит по месту жительства.

На контрольное обследование пациентка вернулась в мае 2022 г. Жалоб пациентка не предъявляла. На момент осмотра МКОЗ правого глаза – 1,0, левого глаза – 0,7 с прежней коррекцией до 1,0. Ввиду невозможности выполнения назначенного КТ-исследования по месту жительства пациентка предоставила данные магнитно-резонансной томографии (МРТ) орбит и экстраокулярных

мышц на приборе Siemens Magnetom Essenza 1,5 Т в режиме T1 Vibe Fs Ttra с толщиной среза в 1 мм.

По данным МРТ обнаружены МР-признаки неравномерной толщины склеры обоих глазных яблок, неоднородность структуры (рис. 7) с наличием точечных включений (рис. 8).

В качестве заключительного метода исследования для наиболее точной визуализации очагов кальцификации в склерах была выбрана КТ орбит на приборе Philips Mx-16 в костном и мозговом режимах с толщиной среза в 1 мм в сагиттальной, фронтальной и вертикальной плоскостях.

По результатам КТ в задних гемисферах орбит, в структуре склер, определяются практически симметричные участки кальцификации, расположенные на 11 часах, на расстоянии около 6 мм от диска зрительного нерва (ДЗН) правого глаза (рис. 9) размеры кальцификатов составляют $2,3 \times 4 \times 1,6$ мм.

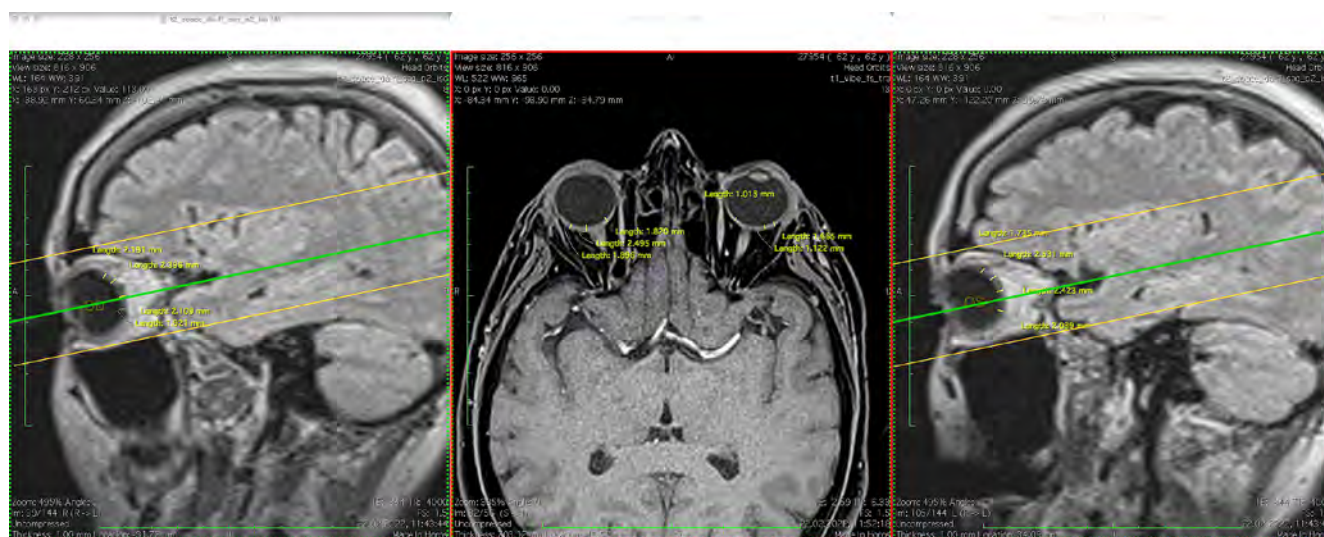


РИС. 7.
МР-картина утолщения склеры

FIG. 7.
MRI of thickening of the sclera

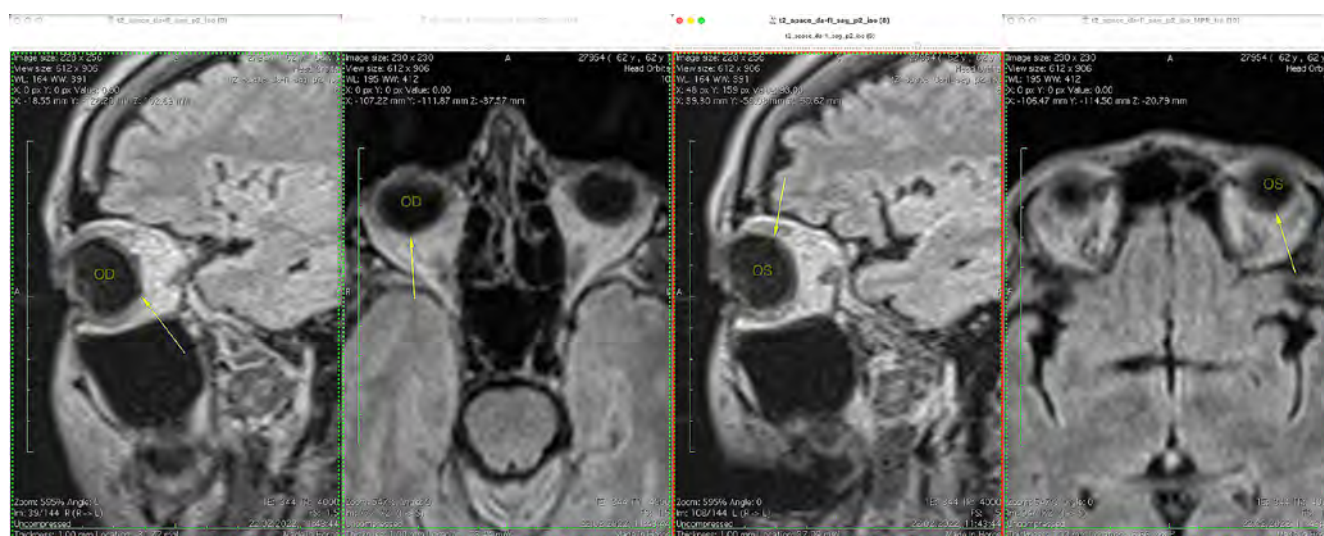


РИС. 8.
МР-картина включений, подозрительных на кальцификаты

FIG. 8.
MRI of inclusions suspicious of calcifications

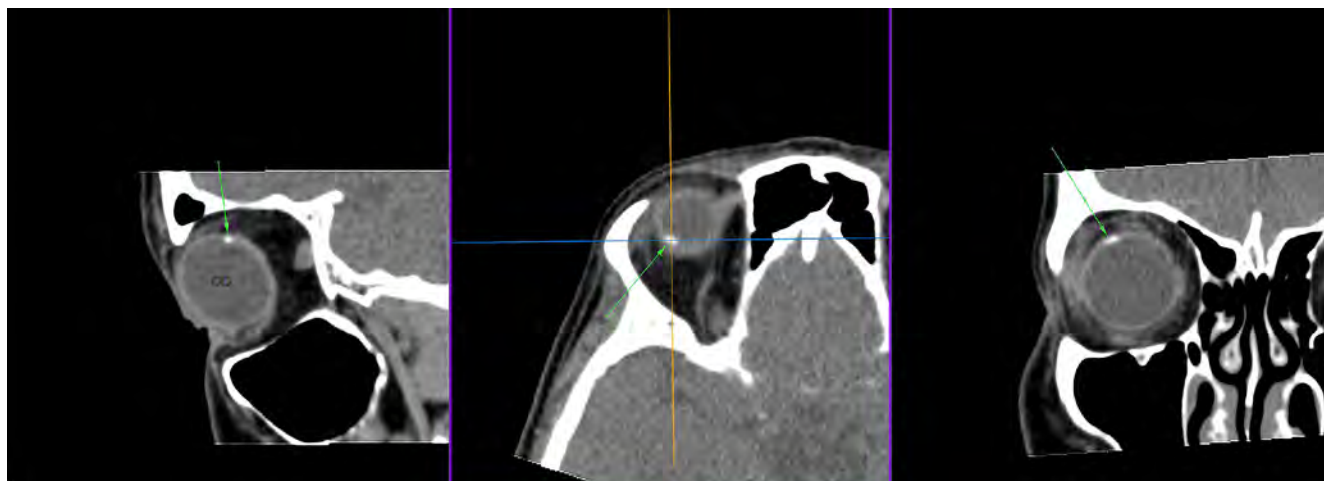


РИС. 9.

КТ-картина кальцификатов в структуре склер правого глаза

FIG. 9.

CT of calcifications in the structure of the sclera of the right eye



РИС. 10.

КТ-картина кальцификатов в структуре склер левого глаза

FIG. 10.

CT of calcifications in the structure of the sclera of the left eye

При КТ в задних гемисферах орбит левого глаза на 12 часах, на расстоянии 6,5 мм от ДЗН левого глаза (рис. 10) определяется очаг размерами 3,8 × 3,7 × 1,5 мм.

Данные кальцификаты имеют максимальную плотность около +200 НУ, повторяют ход склеры, без выбухания за её наружный контур, с минимальным выбуханием в сторону хориоидеи с обеих сторон, контуры их чёткие, слева слегка неровные. Сомнителен, но не исключён формирующийся мелкий глыбчатый кальцификат диаметром около 1 мм, расположенный на границе передней и задней гемисфер ОС на 3 часах. Признаков наличия иных участков патологической плотности в склерах не отмечено.

На очередной доплерографии в мае 2022 г. размеры образования на правом глазу – без отрицательной динамики, на левом глазу – 4,3 × 5 мм без признаков кровотока.

глаз по данным УЗ-доплерографии в режиме ЦДК у данной пациентки, вероятнее всего, правомерным диагнозом будет склерохориоидальная кальцификация обоих глаз, несмотря на трудности диагностического процесса, которые заключались в отсутствии визуализации очагов при офтальмоскопии. С учётом периода наблюдения в 9 месяцев и ростом образований на 0,4 × 0,2 мм и 0,4 × 3,9 мм по данным доплерографии, пациентке рекомендовано динамическое наблюдение через 3 и 6 месяцев с контрольным биохимическим анализом крови. Благодаря вышеописанным алгоритмам диагностического поиска отечественных и зарубежных коллег на сегодняшний день постановка диагноза СХК для врачей-офтальмологов совместно с КТ-диагностами является выполнимой задачей, что подтверждается результатом проделанной работы.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Учитывая анамнез, отсутствие жалоб, данные инструментальных методов диагностики, отсутствие патологического кровотока в области образований обоих

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СХК является трудно диагностируемым идиопатическим доброкачественным заболеванием склеры. Поста-

новка диагноза выполняется на основе данных анамнеза, инструментальных и лабораторных исследований. Учитывая уникальность заболевания, а также трудности диагностики в связи со схожестью с другими злокачественными заболеваниями склеры и сосудистой оболочки, большое значение имеют правильность постановки диагноза, определение тактики ведения, назначение соответствующего лечения и установление периода наблюдения. Современная медицина располагает достаточным набором инструментальных и лабораторных методов исследования для постановки точного диагноза у пациентов с СХК.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Thomson AC, Brown GT, Dolores-Rodriguez A, Hunter AA. A case of extensive bilateral idiopathic sclerochoroidal calcification and review of literature. *Int Med Case Rep J*. 2021; 14: 749-755. doi: 10.2147/IMCRJ.S336237
2. Стояхина А.С. Локальное обызвествление как одна из причин ошибочных диагнозов хориоретинального поражения. *Офтальмологические ведомости*. 2019; 12(3): 31-39. [Stoyukhina AS. Focal ossification as one of the reasons for erroneous diagnosis of chorioretinal lesions. *Ophthalmology Journal*. 2019; 12(3): 31-39. (In Russ.)]. doi: 10.17816/OV15931
3. Wong CM, Kawasaki BS. Idiopathic sclerochoroidal calcification. *Optom Vis Sci*. 2014; 91(2): e32-e37. doi: 10.1097/OPX.0000000000000125
4. Ахундова Л.А., Гасанов Д.В., Гаджи И.Ф. Склерохориоидальная кальцификация (клинический случай). *Офтальмология*. 2016; 3: 97-101. [Akhundova LA, Gasanov JV, Hadji IF. Sclerochoroidal calcification (clinical case). *Oftalmologiya*. 2016; 3: 97-101. (In Russ.)].
5. Shields CL, Hasanreisoglu M, Saktanasate J, Shields PW, Seibel I, Shields JA. Sclerochoroidal calcification: Clinical features, outcomes, and relationship with hypercalcemia and parathyroid adenoma in 179 eyes. *Retina*. 2015; 35(3): 547-554. doi: 10.1097/IAE.0000000000000450
6. Honavar SG, Shields CL, Demirci H, Shields JA. Sclerochoroidal calcification: Clinical manifestations and systemic associations. *Arch Ophthalmol*. 2001; 119(6): 833-840. doi: 10.1001/archophth.119.6.833
7. Caminal-Mitjana JM, Padrón-Pérez N, Arias-Barquet L, Rubio-Caso MJ, Català-Mora J. Correlation between spectral-domain optical coherence tomography and autofluorescence findings in sclerochoroidal calcification. *Can J Ophthalmol*. 2013; 48(4): 331-334. doi: 10.1016/j.jcjo.2013.01.024
8. Shields PW, Shields CL. Sclerochoroidal calcification is primarily a scleral condition based on EDI-OCT. *Retina Today*. 2014; 9(7): 61-62. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2013.67
9. Yohannan J, Channa R, Dibbernardo CW, Zimmer-Galler IE, Ibrahim M, Sepah YJ, et al. Sclerochoroidal calcifications imaged using enhanced depth imaging optical coherence tomography. *Ocul Immunol Inflamm*. 2012; 20(3): 190-192. doi: 10.3109/09273948.2012.670358
10. Стояхина А.С. Визуализирующие методы исследования в диагностике склерохориоидальной кальцификации. *Вестник офтальмологии*. 2017; 133(4): 55-64. [Stoyukhina AS. Diagnostic imaging for sclerochoroidal calcification. *Vestnik oftalmologii*. 2017; 133(4): 55-64. (In Russ.)]. doi: 10.17116/oftalma2017133455-64
11. Dedes W, Schmid MK, Becht C. Sclerochoroidal calcifications with vision-threatening choroidal neovascularization. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2008; 225(5): 473-475. (In German). doi: 10.1016/j.ajoc.2021.101235
12. Leys A, Stalmans P, Blanckaert J. Sclerochoroidal calcification with choroidal neovascularization. *Arch Ophthalmol*. 2000; 118(6): 854-857.
13. Belhatri N, Précausta F, El Ameen A, Le Lez ML, Pisella PJ. Idiopathic sclerochoroidal calcifications associated with asymptomatic polypoidal choroidal vasculopathy, a case report. *J Fr Ophtalmol*. 2018; 41(5): e225-e228. (In French). doi: 10.1016/j.jfo.2017.11.020
14. Mitamura M, Kase S, Ishida S. Multimodal imaging in sclerochoroidal calcification: A case report and literature review. *BMC ophthalmology*. 2020; 20(1): 248. doi: 10.1186/s12886-020-01520-y

Сведения об авторах

Чупров Александр Дмитриевич – доктор медицинских наук, профессор, директор, Оренбургский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России, e-mail: office@mail.ofmntk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7011-4220>

Синькова Виктория Игоревна – врач-офтальмолог, Оренбургский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России, e-mail: doc.kuznetsova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8204-4132>

Субханкулова Алия Радиковна – врач-офтальмолог, Оренбургский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России, e-mail: aliya.subkhankulova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0913-6660>

Барышников Иван Анатольевич – врач-рентгенолог, ООО «Современная МРТ-томография», e-mail: kmfmdm_89@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8903-6012>

Information about the authors

Aleksandr D. Chuprov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Director, Orenburg Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, e-mail: office@mail.ofmntk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7011-4220>

Viktoria I. Sinkova – Ophthalmologist, Orenburg Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, e-mail: doc.kuznetsova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8204-4132>

Aliya R. Subkhankulova – Ophthalmologist, Orenburg Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, e-mail: aliya.subkhankulova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0913-6660>

Ivan A. Baryshnikov – Radiologist, ООО "Modern MRI Tomography", e-mail: kmfmdm_89@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8903-6012>

СТОМАТОЛОГИЯ DENTISTRY

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ЭНДОТЕЛИЯ ПОЛОСТИ РТА У ЛИЦ, СТРАДАЮЩИХ ХРОНИЧЕСКИМ ПАРОДОНТИТОМ, ПРИ ЛЕЧЕНИИ МЕТОДОМ ПЛАЗМОЛИФТИНГА

Фефелов А.А.¹,
Цыбиков Н.Н.²,
Шолохов Л.Ф.³,
Фефелова Е.В.²

¹ ГАУЗ «Краевая стоматологическая поликлиника» (672027, г. Чита, ул. Угданская, 8, Россия)

² ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (672000, г. Чита, ул. Горького, 39а, Россия)

³ ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, Россия)

Автор, ответственный за переписку:

Фефелов Александр
Александрович,

e-mail: thedantists@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Хронический пародонтит как остеоиммунное заболевание полости рта сопровождается изменением функциональной активности эндотелиоцитов. Причём аномальная васкуляризация усугубляет воспаление пародонта, так как способствует трансмиграции большего количества иммунокомпетентных клеток, притоку медиаторов воспаления и цитокинов.

Целью нашей работы явилось изучение функциональной активности эндотелия сосудов полости рта у лиц, страдающих хроническим пародонтитом, при лечении методом плазмолифтинга.

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 30 пациентов с диагностированным хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести (15 мужчин и 15 женщин) в возрасте 35 (32,50; 40,00) лет, с отсутствующей тяжёлой соматической патологией (основная группа). В группу сравнения были включены 20 человек, сопоставимые с основной группой по полу и возрасту, с отсутствием воспалительных заболеваний в полости рта. Всем больным проводилась местная противовоспалительная терапия и санация пародонтальных карманов, коррекция окклюзионных контактов, кюретаж, плазмолифтинг. В ротовой жидкости определяли концентрацию растворимых молекул адгезии ICAM-1 и VCAM-1, эндотелин-1, качественный и количественный состав микрофлоры.

Результаты. После проведённого лечения плазмолифтингом наблюдалось заметное купирование активности воспалительного процесса. У пациентов с хроническим пародонтитом в 100 % случаев обнаружена *Porphyromonas gingivalis* в титре 5,73 (4,9; 6,7) Ig (ГЭ/образец), у 62,5 % – *Prevotella intermedia* в титре 4,5 (3,0; 5,5) Ig (ГЭ/образец). На фоне терапии наблюдалось снижение как встречаемости микроорганизма, так и количества микроорганизмов. Концентрация растворимой формы VCAM-1 в ротовой жидкости больных хроническим пародонтитом превышала уровень контрольной группы в 38,3 раза ($p = 0,000001$), а ICAM-1 – в 18,1 раза ($p = 0,00001$). На фоне терапии плазмолифтингом концентрация изучаемых веществ снижалась, но превышала значения контроля в 25,2 и 6,4 раза соответственно. Содержание эндотелина в ротовой жидкости у больных пародонтитом увеличивалось на 40,7 % ($p = 0,003$), а на фоне терапии снижалось, но не достигало уровня здоровых добровольцев ($p = 0,04$).

Ключевые слова: дисфункция эндотелия, хронический пародонтит, плазмолифтинг, молекулы клеточной адгезии, эндотелин-1

Для цитирования: Фефелов А.А., Цыбиков Н.Н., Шолохов Л.Ф., Фефелова Е.В. Функциональная активность эндотелия полости рта у лиц, страдающих хроническим пародонтитом, при лечении методом плазмолифтинга. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(3): 154-160. doi: 10.29413/ABS.2023-8.3.17

Статья получена: 22.09.2022

Статья принята: 17.05.2023

Статья опубликована: 11.07.2023

FUNCTIONAL ACTIVITY OF THE ORAL ENDOTHELIUM IN PERSONS WITH CHRONIC PERIODONTITIS DURING TREATMENT WITH PLASMOLIFTING

Fefelov A.A.¹,
Tsybikov N.N.²,
Sholokhov L.F.³,
Fefelova E.V.²

¹ Regional Dental Clinic
(Ugdanskaya str. 8, Chita 672027,
Russian Federation)

² Chita State Medical Academy
(Gorkogo str. 39A, Chita 672000,
Russian Federation)

³ Scientific Centre for Family Health
and Human Reproduction Problems
(Timiryazeva str. 16, Irkutsk 664003,
Russian Federation)

Corresponding author:
Alexander A. Fefelov,
e-mail: thedentists@mail.ru

ABSTRACT

Chronic periodontitis as an osteoimmune disease of the oral cavity is accompanied by a change in the functional activity of endotheliocytes. Moreover, abnormal vascularization exacerbates periodontal inflammation, as it promotes the transmigration of a larger number of immunocompetent cells, the influx of inflammatory mediators and cytokines.

The aim of our work was to study the functional activity of the endothelium of the vessels of the oral cavity in persons suffering from chronic periodontitis in the treatment of plasmolifting.

Materials and methods. Under observation were 30 patients diagnosed with chronic generalized periodontitis of moderate severity at the age of 35 (32.50; 40.00) years, with no severe somatic pathology (main group). The comparison group included 20 people aged 38 (34.00; 45.00) years with no inflammatory diseases in the oral cavity. All patients underwent local anti-inflammatory therapy and sanitation of periodontal pockets, correction of occlusal contacts, curettage, plasma lifting. Oral fluid concentration of soluble adhesion molecules ICAM-1 and VCAM-1, endothelin-1, qualitative and quantitative composition of microflora were determined.

Results. After the treatment with plasmolifting, a noticeable relief of the activity of the inflammatory process was observed. In patients with chronic periodontitis, *Porphyromonas gingivalis* was found in 100% of cases in a titer of 5.73 (4.9; 6.7) Ig (gEq/sample), in 62.5 % – *Prevotella intermedia* in a titer of 4.5 (3.0; 5.5) Ig (gEq/sample). Against the background of therapy, decrease of the occurrence of the microorganism and of the number of microorganisms was observed. The concentration of the soluble form of VCAM-1 in the oral fluid of patients with chronic periodontitis exceeded the values of the control group by 38.3 times ($p = 0.000001$), and ICAM-1 – by 18.1 times ($p = 0.00001$). Against the background of plasmolifting therapy, the level of the studied substances decreased, but exceeded the control values by 25.2 and 6.4 times, respectively. The content of endothelin in the oral fluid in patients with periodontitis exceeded the values of healthy individuals by 40.7 % ($p = 0.003$), during therapy its values decreased, but did not reach the level of healthy volunteers ($p = 0.04$).

Key words: endothelial dysfunction, chronic periodontitis, plasmolifting, cell adhesion molecules, endothelin-1

Received: 22.09.2022
Accepted: 17.05.2023
Published: 11.07.2023

For citation: Fefelov A.A., Tsybikov N.N., Sholokhov L.F., Fefelova E.V. Functional activity of the oral endothelium in persons, with chronic periodontitis during treatment with plasmolifting. *Acta biomedical scientifica*. 2023; 8(3): 154-160. doi: 10.29413/ABS.2023-8.3.17

Хронический пародонтит – это остеоиммунное заболевание полости рта, поражающее пародонтальный аппарат зуба, обусловленное нарушением симбиотических отношений между оральной флорой и иммунной системой хозяина и характеризующееся последовательными периодами обострения, за которыми следуют периоды ремиссии, вызывая при этом прогрессирующую деструкцию и потерю зубов [1].

Рекрутированные в очаг воспаления лейкоциты вызывают развитие вторичной альтерации и модулируют функциональную активность эндотелиоцитов [2, 3].

Физиологическая функция эндотелия сосудов заключается в динамическом секретировании тромботических субстанций, антикоагулянтов и факторов фибринолиза, вазоактивных веществ, факторов роста и т. д., а также хемоаттрактантов лейкоцитов, молекул адгезии воспалительных клеток, цитокинов и активных форм кислорода [4, 5].

Заболевание пародонта начинается с инвазии оральных бактерий в ткань десны. Пептидогликаны бактерий в биоплёнках ротовой полости, липотейхоевая кислота, липополисахариды проникают в более глубокие ткани как за счёт ряда деструктивных протеаз микробного происхождения, так и клеток ротовой полости, разрушающих эпителиальную поверхность и периодонтальную связку. Эти ферменты способствуют углублению зубного кармана и повреждению эндотелия субэпителиальной сосудистой сети [6].

Так, например, *Porphyromonas gingivalis*, связываясь с эндотелиоцитами, увеличивает экспрессию генов различных хемокинов (например, CXCL8, CCL2), молекул адгезии (CD54, CD62E, PECAM-1), ICAM-1/CD54, VCAM-1/CD106, активирует калликреин-кининовую систему [7, 8].

Увеличение васкуляризации с неоангиогенезом в здоровых тканях даёт преимущество в элиминации патогенов. Однако при хроническом пародонтите аномальная васкуляризация, вероятно, усугубляет воспаление пародонта, так как способствует трансмиграции большого количества иммунокомпетентных клеток, притоку медиаторов воспаления и цитокинов.

Плазмолифтинг как метод терапии заболеваний полости рта впервые был применён в 1997 г. [9]. Лечебный эффект от введения в область зубодесневых сосочков плазмы, богатой тромбоцитами, обусловлен, в первую очередь, дегрануляцией α -гранул тромбоцитов, содержащих b-тромбоглобулин и тромбоцитарно-неспецифические белки (фибронектин, фибриноген), факторы свёртывания крови, фибринолизин, иммуноглобулины и синтезированные факторы роста [10].

Целью нашей работы явилась оценка функциональной активности эндотелия сосудов полости рта у лиц, страдающих хроническим пародонтитом, при лечении методом плазмолифтинга.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось с февраля 2021 г. по февраль 2022 г. на базе ФГБОУ ВО «Читинская государствен-

ная медицинская академия» Минздрава России (г. Чита). Под наблюдением находилось 30 пациентов (15 мужчин и 15 женщин) с диагностированным хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести в возрасте 35 (32,50; 40,00) лет с отсутствующей тяжёлой соматической патологией (основная группа). В группу сравнения были включены 20 человек, сопоставимых с основной группой по полу и возрасту, с отсутствием воспалительных заболеваний в полости рта. Все участники исследования подписывали добровольное информированное согласие на участие в нём (разрешение Локального этического комитета при ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» № 107 от 27.01.2021).

Оценка стоматологического статуса обследуемых проводилась в соответствии с клиническими рекомендациями (протоколами лечения), утверждёнными Стоматологической ассоциацией России (2013), с изменениями и дополнениями [11] с помощью стандартных методов: опрос, осмотр, определение индексных показателей состояния твёрдых тканей зубов и тканей пародонта, рентгенография. Всем больным проводилась местная противовоспалительная терапия и санация пародонтальных карманов, коррекция окклюзионных контактов, кюретаж, плазмолифтинг.

Для проведения плазмолифтинга получали аутоплазму больного, обогащённую тромбоцитами: осуществляли забор крови в специализированные пробирки Plasmolifting™, центрифугировали при 1300 об./мин в течение 10 мин. Супернатант вводили инсулиновой иглой в область зубодесневых сосочков 0,1–0,2 мл, область переходной складки – 0,3–0,5 мл. Каждому пациенту процедура проводилась 5 раз: первое посещение – инъекции проведены в двух сегментах верхней челюсти (в 1-м и 2-м); второе – через 3 дня на нижней челюсти (в 3-м и 4-м); третье – через 7 дней; четвёртое – через 30 дней и в пятое посещение, через 6 месяцев, инъекции проводили во всех четырёх сегментах.

Ротовая жидкость была собрана у здоровых людей-добровольцев ($n = 20$) и больных генерализованным пародонтитом средней степени тяжести ($n = 30$) после ночного голодания. Собранную слюну центрифугировали при 400 g и 4 °C в течение 10 минут для удаления клеток. Затем отбирали бесклеточный супернатант и центрифугировали его ещё раз при 1500 g и 4 °C в течение 20 минут для удаления оставшихся клеток и клеточного детрита. Образцы бесклеточной слюны хранили на льду до использования. Забор слюны у больных хроническим пародонтитом осуществляли дважды – до начала терапии и после достижения ремиссии заболевания.

В ротовой жидкости определяли концентрацию растворимых молекул адгезии ICAM-1 и VCAM-1, используя наборы для мультиплексного анализа Human Vascular Inflammation Panel 1 (Biolegend, США). Уровень эндотелина-1 проводили методом ИФА с использованием набора Endotelin (1–21) (Biomedica, Австрия). Анализ ротовой жидкости проводили без разведения. Все этапы исследования выполнялись согласно инструкции наборов.

Методом ПЦР с использованием набора «ПародонтоСкрин» изучался качественный и количественный состав микрофлоры ротовой жидкости.

В статистическом анализе были использованы непараметрические критерии: Манна – Уитни – при сравнении двух независимых подгрупп, тест Вилкоксона – при сравнении зависимых подгрупп, тест корреляции рангов Спирмена (R) – при анализе взаимосвязей между различными показателями. Описательная статистика представлена медианой и межквартильным интервалом (25-й; 75-й перцентили).

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью программного пакета «IBMSPSS». Статистически значимыми считались различия при значениях $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Частота встречаемости воспалительных заболеваний пародонта на амбулаторно-поликлиническом приёме составила более 75 %, из них распространённость хронического пародонтита – $63,2 \pm 2,5$ % случаев. Он с одинаковой частотой встречался у лиц обоего пола и различного социального положения, однако его распространённость увеличивалась с возрастом.

Длительность заболевания, со слов пациентов, составила 5,2 (4,2; 6,2) года. Оценка гигиенического состояния полости рта осуществлялась с помощью индекса ИГР-У. Выявлено, что пациенты основной группы уделяют гигиене полости рта недостаточное внима-

ние – величина индекса при первичном осмотре составила 3,02 (2,86; 3,30) балла, против 0,38 (0,15; 0,51) балла в группе сравнения. После проведения терапии индекс снижался, однако не достиг контрольных значений и составил 1,40 (0,90; 1,90) балла.

Результаты исследования состояния тканей пародонта обследуемых представлены в таблице 1. Объективный осмотр пациентов с хроническим пародонтитом выявил наличие гиперемии и отёчности десны, присутствие пародонтальных карманов и кровоточивости при зондировании, а также нахождение мягкого зубного налёта и минерализованных зубных отложений. Подвижность зубов у всех включённых в исследование была в пределах физиологической нормы. У лиц основной группы рентгенологически определялись резорбция межальвеолярных перегородок до 1/3. После проведённого лечения плазмолифтингом наблюдалось заметное купирование активности воспалительного процесса, что выражалось в уменьшении РМА, индекса кровоточивости, рецессии десны, глубины пародонтального кармана.

Наиболее часто у лиц контрольной группы встречались *Tannerella forsythia* (2,9 (1,6; 4,1) lg (ГЭ/образец)) и *Treponema denticola* (3,0 (1,1; 4,0) lg (ГЭ/образец)). У пациентов с хроническим пародонтитом титр этих микроорганизмов составил 4,73 (4,2; 5,1) и 4,26 (3,8; 5,2) lg (ГЭ/образец). Кроме этого, в 100 % случаев обнаружена *Porphyromonas gingivalis* в титре 5,73 (4,9; 6,7), у 62,5 % больных встречалась *Prevotella intermedia* в титре 4,5 (3,0; 5,5) lg (ГЭ/образец). На фоне терапии наблюдалось как снижение встречаемости микроорганизма, так и количество микроорганизмов. Так, например, *Porphyromonas gingivalis* обна-

ТАБЛИЦА 1
ПОКАЗАТЕЛИ ИССЛЕДОВАНИЯ СОСТОЯНИЯ ПОЛОСТИ РТА У БОЛЬНЫХ ОСНОВНОЙ ГРУППЫ, МЕ (25-Й; 75-Й ПЕРЦЕНТИЛИ)

TABLE 1
INDICATORS OF THE STUDY OF THE STATE OF THE ORAL CAVITY IN PATIENTS OF THE MAIN GROUP, ME (25TH; 75TH PERCENTILES)

Показатели	Группа контроля (n = 20)	Больные пародонтитом (n = 30)	
		первичный приём	после проведения плазмолифтинга
Индекс кровоточивости	0,00 (0,00; 0,00)	2,30 (2,10; 2,80) $p_1 = 0,00001$	0,68 (0,62; 0,73) $p_1 = 0,0001$ $p_2 = 0,0001$
РМА	0,00 (0,00; 0,00)	40,6 (30,85; 50,00) $p_1 = 0,00001$	12,89 (10,21; 13,99) $p_1 = 0,00001$ $p_2 = 0,0001$
Рецессия десны, мм	0,00 (0,00; 0,00)	1,39 (1,26; 1,53) $p_1 = 0,00001$	0,75 (0,63; 0,88) $p_1 = 0,00001$ $p_2 = 0,361$
Пародонтальный индекс	0,00 (0,00; 0,00)	3,50 (1,98; 3,85) $p_1 = 0,00001$	2,42 (2,30; 2,50) $p_1 = 0,00001$ $p_2 = 0,0001$
Глубина пародонтального кармана, мм	2,00 (2,00; 3,00)	6,10 (4,40; 6,60) $p_1 = 0,00001$	3,7 (3,2; 4,2) $p_1 = 0,002$ $p_2 = 0,0001$

Примечание. p_1 – уровень статистической значимости различий по сравнению с группой контроля; p_2 – по сравнению с группой больных, получающих плазмолифтинг.

ружена только у 30 % обследуемых, и её число уменьшилось в 2,5 раза ($p = 0,003$).

Для подтверждения вовлечённости эндотелия сосудов в патологический процесс определялся уровень растворимых молекул адгезии и эндотелина-1.

Молекулы клеточной адгезии (CAM) представляют собой белки клеточной поверхности, участвующие в связывании клеток друг с другом, с эндотелиальными клетками или с внеклеточным матриксом. VCAM-1 (CD106) преимущественно экспрессируется на мембране эндотелиальных клеток. Однако при тяжёлом или хроническом воспалении он также экспрессируется на поверхности других клеток, включая тканевые макрофаги, дендритные клетки, фибробласты костного мозга, миоциты, ооциты, клетки Купфера, клетки Сертоли и раковые клетки [12]. Этот белок является основным регулятором адгезии лейкоцитов и их трансэндотелиальной миграции посредством взаимодействия с интегрином $\alpha 4 \beta 1$ [13].

Растворимая молекула межклеточной адгезии-1 (sICAM-1) представляет собой циркулирующую форму ICAM-1, которая конститутивно экспрессируется или индуцируется на клеточной поверхности различных тканей. Она служит контррецептором для антигена, ассоциированного с функцией лимфоцитов (LFA-1). Взаимодействие между ICAM-1, присутствующими на эндотелиальных клетках, способствует адгезии лейкоцитов и миграции их через эндотелий, в то время как его растворимая форма блокирует данный процесс [14].

Предполагают два механизма образования растворимых форм молекул адгезии – протеолитическое отщепление молекулы [15], характеризующее экспрессию ICAM-1 на клетках, и транскрипция матричной РНК, кодирующей их образование [16].

Нами выявлено увеличение концентрации растворимой формы VCAM-1 в ротовой жидкости в 38,3 раза, а ICAM-1 – в 18,1 раза (табл. 2). На фоне терапии плазмолифтингом уровень изучаемых веществ снижался, но превышал значения контроля в 25,2 и 6,4 раза соответственно.

Высокие уровни растворимых форм молекул адгезии свидетельствуют об активно текущем процессе воспаления, несмотря на клинически достижимое состояние ремиссии.

На следующем этапе работы мы оценивали уровень развившейся дисфункции эндотелия по концентрации эндотелина-1. Он синтезируется в основном эндотелиоцитами в ответ на повреждающие стимулы и сразу секретируется во внешнюю среду [17]. Эндотелин-1 классически считается мощным сосудосуживающим пептидом. Однако в дополнение к его воздействию на гладкомышечные клетки сосудов, эта субстанция всё чаще признаётся провоспалительным цитокином. Эндотелин-1 вызывает агрегацию тромбоцитов и участвует в повышенной экспрессии молекул адгезии лейкоцитов, синтезе медиаторов воспаления, механизмах, способствующих сосудистой дисфункции [18]. Нами обнаружен рост содержания эндотелина в ротовой жидкости у больных пародонтитом на 40,7 % ($p = 0,003$), снижение его концентрации у пролеченных лиц до 16,55 % ($p = 0,04$).

Гомеостатическая динамика полости рта постоянно меняется в зависимости от состава микрофлоры. Пероральному распространению патогенов препятствует иммунная система, которая, наряду с уничтожением патогенных микроорганизмов, отвечает за восстановление повреждённых тканей. Альтерация тканей и сосудистые изменения выходят на первый план как определяющие факторы в фокусе отношений «хозяин – патоген». Мы определили, что даже при достижении клинической ремиссии в тканях пародонта продолжается активный воспалительный процесс. Это подтверждается наличием корреляционных взаимосвязей. Так, папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс имеет высокую положительную корреляцию с растворимой формой ICAM-1 ($r = 0,764$), VCAM-1 ($r = 0,825$) и эндотелином-1 ($r = 0,729$).

Аутоплазма содержит большое количество активированных тромбоцитов, которые, адгезируя к обнажённому коллагену повреждённого сосуда, улучшают его барьерную функцию, снижают тромбогенность и усили-

ТАБЛИЦА 2
УРОВЕНЬ РАСТВОРИМЫХ ФОРМ МОЛЕКУЛ
МЕЖКЛЕТОЧНОЙ АДГЕЗИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ
ПАРОДОНТИТОМ, МЕ (25-Й; 75-Й ПЕРЦЕНТИЛИ)

TABLE 2
THE LEVEL OF SOLUBLE FORMS OF INTERCELLULAR
ADHESION MOLECULES IN PATIENTS WITH CHRONIC
PERIODONTITIS, ME (25TH; 75TH PERCENTILES)

Показатели	Группа контроля ($n = 20$)	Больные пародонтитом ($n = 30$)	
		первичный приём	после проведения плазмолифтинга
ICAM-1, пг/мл	0,99 (0,45; 1,34)	17,89 (14,99; 22,97) $p_1 = 0,000001$	6,34 (2,36; 10,82) $p_1 = 0,00001$ $p_2 = 0,01$
VCAM-1, пг/мл	0,30 (0,20; 0,40)	11,48 (8,99; 16,89) $p_1 = 0,000002$	7,56 (5,36; 9,54) $p_1 = 0,000001$ $p_2 = 0,000001$

Примечание. p_1 – уровень статистической значимости различий по сравнению с группой контроля; p_2 – по сравнению с группой больных, получающих плазмолифтинг.

вают рост гладкомышечных клеток, окружающих эндотелий [19]. Всё это приводит к нормализации функции эндотелиоцитов и проявляется снижением уровня и молекул адгезии, и эндотелина-1.

На основании вышеизложенного можно сделать заключение, что применение плазмолифтинга при хроническом пародонтите является патогенетически обоснованным методом терапии.

Таким образом, у лиц, страдающих хроническим пародонтитом, наблюдается повышение уровней растворимых форм молекул адгезии и эндотелина-1, что отображает текущий воспалительный процесс в тканях пародонта. При этом течение хронического пародонтита сопровождается развитием дисфункции эндотелия, проявляющейся в повышении концентрации эндотелина-1. Использование метода плазмолифтинга приводит к снижению уровней адгезивных и вазоактивных молекул, уменьшению бактериальной нагрузки, способствует клинической ремиссии патологического процесса, что может быть перспективным для дальнейших исследований в пародонтологии.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kinane DF, Stathopoulou PG, Papapanou PN. Periodontal diseases. *Nat Rev Dis Primers*. 2017; 3: 17038. doi: 10.1038/nrdp.2017.38
2. Martín-Fernández M, Tamayo-Velasco Á, Aller R, Gonzalo-Benito H, Martínez-Paz P, Tamayo E. Endothelial dysfunction and neutrophil degranulation as central events in sepsis pathophysiology. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(12): 6272. doi: 10.3390/ijms22126272
3. Ларёва Н.В., Гордеева О.О. Место молекул клеточной адгезии в патогенезе хронической обструктивной болезни легких и артериальной гипертензии в гендерном аспекте. *Забайкальский медицинский вестник*. 2018; 1: 87-97. [Lareva NV, Gordeeva OO. Place of cell adhesion molecules in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease and arterial hypertension in the gender aspect. *The Transbailian Medical Bulletin*. 2018; 1: 87-97. (In Russ.)]. doi: 10.52485/19986173_2018_1_87
4. 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. [Dorofienko NN. The role of vascular endothelium in the organism and the universal mechanisms of changing its activity (review). *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration*. 2018; (68): 107-116. (In Russ.)]. doi: 10.12737/article_5b1a0351210298.18315210
5. Юпатов Е.Ю., Курманбаев Т.Е., Тимошкова Ю.Л. Современное понимание функции и дисфункции эндотелия сосудов. Обзор литературы. *РМЖ*. 2022; 30(3): 20-23. [Yupatov EYu, Kurmanbaev TE, Timoshkova YuL. Modern understanding of the function and dysfunction of the vascular endothelium. Literature review. *RMJ*. 2022; 30(3): 20-23. (In Russ.)].
6. Van Dyke TE, Bartold PM, Reynolds EC. The nexus between periodontal inflammation and dysbiosis. *Front Immunol*. 2020; 11: 511. doi: 10.3389/fimmu.2020.00511
7. Celik D, Kantarci A. Vascular changes and hypoxia in periodontal disease as a link to systemic complications. *Pathogens*. 2021; 10(10): 1280. doi: 10.3390/pathogens10101280
8. Slomiany BL, Slomiany A. Proinflammatory signaling cascades of periodontopathic oral pathogen *Porphyromonas gingivalis*. *Journal of Biosciences and Medicines*. 2018; 6(5): 63-88. doi: 10.4236/jbm.2018.65009
9. Whitman DH, Berry RL, Green DM. Platelet gel: An autologous alternative to fibrin glue with applications in oral and maxillofacial surgery. *J Oral Maxillofac Surg*. 1997; 55(11): 1294-1299. doi: 10.1016/s0278-2391(97)90187-7
10. Xu J, Gou L, Zhang P, Li H, Qiu S. Platelet-rich plasma and regenerative dentistry. *Aust Dent J*. 2020; 65(2): 131-142. doi: 10.1111/adj.12754
11. Официальный сайт Стоматологической ассоциации России. [Official website of the Dental Association of Russia. (In Russ.)] URL: <https://www.e-stomatology.ru/director/protokols/> [date of access: 01.09.2023].
12. Sharma R, Khaket TP, Dutta C, Chakraborty B, Mukherjee TK. Breast cancer metastasis: Putative therapeutic role of vascular cell adhesion molecule-1. *Cell Oncol (Dordr)*. 2017; 40(3): 199-208. doi: 10.1007/s13402-017-0324-x
13. Cerutti C, Ridley AJ. Endothelial cell-cell adhesion and signaling. *Exp Cell Res*. 2017; 358(1): 31-38. doi: 10.1016/j.yexcr.2017.06.003
14. Woska JR, Morelock MM, Durham Jeanfavre D, Cavinness GO, Bormann BJ, Rothlein R. Molecular comparison of soluble intercellular adhesion molecule (sICAM-1) and sICAM-3 binding to lymphocyte function-associated antigen-1. *J Biol Chem*. 1998; 273(8): 4725-4733. doi: 10.1074/jbc.273.8.4725
15. Champagne B, Tremblay P, Cantin A, St. Pierre I. Proteolytic cleavage of ICAM-1 by human neutrophil elastase. *J Immunol*. 1998; 161(11): 6398-6405.
16. Müller N. The role of intercellular adhesion molecule-1 in the pathogenesis of psychiatric disorders. *Front Pharmacol*. 2019; 10: 1251. doi: 10.3389/fphar.2019.01251
17. Кибалина И.В., Цыбиков Н.Н. Роль эндотелина-1 и аутоантител к нему в патогенезе atopического дерматита: исследование случай-контроль. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2021; 97(1): 34-40. [Kibalina IV, Tsybikov NN. The role of endothelin-1 and its autoantibodies in the pathogenesis of atopic dermatitis: A case-control study. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2021; 97(1): 34-40. (In Russ.)]. doi: 10.25208/vdv478
18. Fagan KA, McMurtry IF, Rodman DM. Role of endothelin-1 in lung disease. *Respir Res*. 2001; 2(2): 90-101. doi: 10.1186/rr44
19. Nagao RJ, Marcu R, Wang Y, Wang L, Arakawa C, DeForest C, et al. Transforming endothelium with platelet-rich plasma in engineered microvessels. *Adv Sci (Weinh)*. 2019; 6(24): 1901725. doi: 10.1002/advs.201901725

Сведения об авторах

Фефелов Александр Александрович – врач-стоматолог-хирург, ГАУЗ «Краевая стоматологическая поликлиника», e-mail: thedantists@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1272-5610>

Цыбиков Намжил Нанзатович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: thybikov@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-0975-2351>

Шолохов Леонид Федорович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией 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>

Фефелова Елена Викторовна – доктор медицинских наук, доцент кафедры патологической физиологии, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: fefelova.elena@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0724-0352>

Information about the authors

Alexander A. Fefelov – Dentist Surgeon, Regional Dental Clinic, e-mail: thedantists@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1272-5610>

Namzhil N. Tsybikov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Pathological Physiology, Chita State Medical Academy, e-mail: thybikov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0975-2351>

Leonid F. Sholokhov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of 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>

Elena V. Fefelova – Dr. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Pathological Physiology, Chita State Medical Academy, e-mail: fefelova.elena@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0724-0352>

ФАРМАКОЛОГИЯ И ФАРМАЦИЯ PHARMACOLOGY AND PHARMACY

ПОЛУЧЕНИЕ ЭМУЛЬСИОННЫХ ФОРМ ФУРАНОКУМАРИНОВ БОРЩЕВИКА СОСНОВСКОГО И ОЦЕНКА ИХ ФОТОТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ *IN VITRO*

РЕЗЮМЕ

Шляпкина В.И.,
Куликов О.А.,
Бродовская Е.П.,
Аль-хадж Аюб А.М.,
Агеев В.П.,
Пятаев Н.А.

ФГБОУ ВО «Национальный
исследовательский Мордовский
государственный университет
им. Н.П. Огарева» (430005, г. Саранск,
ул. Большевикская, 68, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Шляпкина Василиса Игоревна,
e-mail: shlyapkina.98@mail.ru

Обоснование. Для фотохимиотерапии различных заболеваний используются средства на основе фуранокумаринов. Доступным источником фуранокумаринов для создания лекарственных препаратов может быть борщевик Сосновского.

Цель исследования. Получить стабильные эмульсии, содержащие фуранокумарины, из борщевика Сосновского и оценить их фотоцитотоксичность.
Материалы и методы. Фуранокумарины для получения эмульсий экстрагировали хлороформом из сока надземной части борщевика Сосновского. Хлороформный экстракт очищали с помощью градиентной колоночной хроматографии на силикагеле. Экстрактивную фракцию, содержащую фуранокумарины, анализировали с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с ультрафиолетовым (УФ) детектированием.

Экстракт с высоким содержанием 8-метоксипсоралена использовали для получения двух видов эмульсий. Экстракт растворяли в персиковом масле и эмульгировали в воде твином-80 (эмульсия № 1) и в водно-глицериновом растворе лецитином (эмульсия № 2).

Эмульсии тестировали на темновую и фотоиндуцированную токсичность для фибробластов лёгких человека. Доза УФ-излучения для фотоактивации фуранокумаринов составила 9 Дж/см². В качестве фотосенсибилизатора сравнения использовали раствор хлорина еб.

Результаты. Полученные эмульсии содержали 1 мг/мл 8-метоксипсоралена. Обе эмульсии были гомогенными при макро- и микроскопической визуализации, сохраняли стабильность при хранении в различных температурных условиях в течение 14 дней. Эмульсия № 2 не проявляла темновой токсичности и вызывала статистически значимое угнетение жизнеспособности клеток при УФ-облучении и концентрации 12,5–31,3 мкг/мл. Эмульсия № 1 оказывала токсическое действие на клетки независимо от УФ-облучения из-за содержания в составе твина-80. По данным флуоресцентной микроскопии, фототоксическое действие эмульсии № 2 проявлялось главным образом за счёт апоптоза, в отличие от действия хлорина еб, при котором имелись более выраженные признаки некроза клеток.

Заключение. Разработанные экспериментальные эмульсионные формы фуранокумаринов борщевика Сосновского являются пример перспективных лекарственных фотосенсибилизаторов растительного происхождения для фототерапии различных заболеваний в сфере дерматологии и онкологии.

Ключевые слова: эмульсия, фуранокумарины, борщевик Сосновского, УФ-излучение, твин-80, лецитин, апоптоз

Для цитирования: Шляпкина В.И., Куликов О.А., Бродовская Е.П., Аль-хадж Аюб А.М., Агеев В.П., Пятаев Н.А. Получение эмульсионных форм фуранокумаринов борщевика Сосновского и оценка их фототоксического действия *in vitro*. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(3): 161-171. doi: 10.29413/ABS.2023-8.3.18

Статья поступила: 21.12.2022

Статья принята: 31.05.2023

Статья опубликована: 11.07.2023

OBTAINING EMULSIONS OF FURANOCOUMARINS FROM SOSNOWSKY'S HOGWEED AND *IN VITRO* ASSESSMENT OF THEIR PHOTOTOXIC EFFECT

Shlyapkina V.I.,
Kulikov O.A.,
Brodovskaya E.P.,
Al-khadj Aioub A.M.,
Ageev V.P.,
Pyataev N.A.

National Research Ogarev
Mordovia State University
(Bolshevistskaya str. 68, Saransk 430005,
Russian Federation)

Corresponding author:
Vasilisa I. Shlyapkina,
e-mail: shlyapkina.98@mail.ru

ABSTRACT

Background. Furanocoumarin-based drugs are used for photochemotherapy of various diseases. Sosnowsky's hogweed can be an available source of furanocoumarins for the development of drugs.

The aim of the study. To obtain stable emulsions containing furanocoumarins from Sosnowski's hogweed and to evaluate their photocytotoxicity.

Materials and methods. To obtain the emulsions, furanocoumarins were extracted with chloroform from the sap of the aerial part of the Sosnowski's hogweed. The chloroform extract was clarified by silica gel gradient column chromatography. The extractive fraction containing furanocoumarins was analyzed by high performance liquid chromatography with ultraviolet (UV) detection.

An extract with a high content of 8-methoxypsoralen was used to prepare two types of emulsions. The extract was dissolved in peach oil and emulsified in water with tween-80 (emulsion No. 1) and in an aqueous glycerin solution with lecithin (emulsion No. 2).

The emulsions were tested for dark and photo-induced toxicity for human lung fibroblasts. The dose of UV radiation for the photoactivation of furanocoumarins was 9 J/cm². A solution of chlorine e6 was used as a comparison photosensitizer.

Results. The obtained emulsions contained 1 mg/ml 8-methoxypsoralen. Both emulsions were homogeneous at macro- and microscopic visualization, remained stable when stored under various temperature conditions for 14 days. Emulsion No. 2 did not show dark toxicity and caused a statistically significant inhibition of cell viability under UV irradiation at a concentration of 12.5–31.3 µg/mL. Emulsion No. 1 had a toxic effect on cells regardless of UV irradiation due to the content of tween-80. According to fluorescent microscopy, the phototoxic effect of emulsion No. 2 was manifested mainly due to apoptosis, in contrast to the effect of chlorine e6, in which there were more pronounced signs of cell necrosis.

Conclusion. The developed experimental emulsions of furanocoumarins from Sosnowski's hogweed are an example of promising medicinal photosensitizers of plant origin for phototherapy of various dermatological and oncological diseases.

Key words: emulsion, furanocoumarins, Sosnowski's hogweed, UV radiation, tween-80, lecithin, apoptosis

Received: 21.12.2022
Accepted: 31.05.2023
Published: 11.07.2023

For citation: Shlyapkina V.I., Kulikov O.A., Brodovskaya E.P., Al-khadj Aioub A.M., Ageev V.P., Pyataev N.A. Obtaining emulsions of furanocoumarins from Sosnowsky's hogweed and *in vitro* assessment of their phototoxic effect. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(3): 161-171. doi: 10.29413/ABS.2023-8.3.18

ОБОСНОВАНИЕ

Одними из широко применяемых в медицине для фотохимиотерапии веществ являются фуранокумарины, среди которых клинически доказанный эффект имеется у производных псоралена (5-метоксипсорален (5-МОП), 8-метоксипсорален (8-МОП) и др.) [1]. Среди растений, содержащих высокие концентрации псоралена и его производных, выделяется борщевик Сосновского [2]. В ряде регионов земного шара, в том числе и в России, борщевик Сосновского, как и другие виды гигантских борщевиков, признан опасным фитоинвазивным видом и повсеместно истребляется [3]. Так как борщевик Сосновского широко распространён и быстро наращивает фитомассу, то его растительное сырьё весьма доступно для заготовки и фармацевтического использования.

В настоящее время источником фуранокумаринов для производства фотосенсибилизирующего препарата Аммифурина является растение амми большая (*Ammi majus*). Её плоды содержат около 2 % фуранокумаринов. Препараты из амми используются как антипсоралитические средства для ПУВА-терапии (PUVA – psoralen and ultraviolet A) [4].

Амми большая уступает борщевiku Сосновского по фитомассе для получения фуранокумаринов. Фуранокумарины амми локализованы преимущественно в плодах растения и смешаны с большим количеством гидрофобных сопутствующих веществ [4]. Амми большую в диком виде можно встретить только в условиях тёплого климата [5, 6] и в других регионах она требует специальных условий культивирования.

Фуранокумарины – очень липофильные вещества, но для реализации фотобиологического потенциала они должны находиться в водной среде [7]. В различных исследованиях фуранокумарины тестируются в виде спиртовых растворов или растворов диметилсульфоксида (ДМСО) [8, 9], где фуранокумарины остаются стабильными в высоких концентрациях (более 1 мг/мл) при условии наличия не менее 80 % ДМСО в растворителе. Решить проблему растворимости фуранокумаринов в воде можно путём создания эмульсионной формы [10]. Получение эмульсионной формы фуранокумаринов может привести к изменению или исчезновению нативного фотосенсибилизирующего эффекта, вызываемого самим растением [11]. До настоящего времени не разрабатывались и не использовались эмульсии фуранокумаринов на основе лекарственного растительного сырья. В связи с этим становится актуальным контроль специфической активности действующих веществ, в нашем случае фуранокумаринов.

Эффективная лекарственная форма фуранокумаринов при доступном виде сырья для её изготовления может широко использоваться как средство для ПУВА-терапии или как противоопухолевое средство в борьбе с кожными неоплазиями – например, микроэмульсия для транскутанной доставки фуранокумаринов, содержащая различные эмульгаторы (изопропилмиристат, твин-80, спан-80, октандиол) [10]. Микроэмульсии

8-метоксипсоралена предназначены для ПУВА-терапии как локальные фотосенсибилизаторы. При этом вопрос о соотношении темновой и фотоиндуцированной токсичности в таких работах рассматривается несправедливо мало.

Существует мнение, что простая эмульсия для фотосенсибилизатора не пригодна без использования полимерных покрытий для эмульсионных капель, при этом не сравнивается фотосенсибилизирующее действие простых и полимер-ассоциированных эмульсий [11].

Для локального применения предложено использование наноэмульсий фуранокумаринов, где в качестве масляной фазы применяется эфирное масло. Показано, что, несмотря на мелкодисперсный состав (около 30 нм) полученной эмульсии, она также хорошо удерживается в коже [12]. Однако мы не можем, к примеру, говорить о парентеральном применении таких эмульсий.

У исследователей, предлагающих эмульсионные составы для кожного нанесения, достаточно большой выбор растворителей, так как фуранокумарины могут растворяться во многих эфирных и жирных маслах. Однако если фотосенсибилизатор необходимо ввести парентерально, то спектр возможных для применения масел резко сужается. Необходимость введения фотосенсибилизатора внутрисосудистым способом может быть продиктована более выраженным эффектом, в отличие от поверхностного нанесения, что неоднократно показано различными исследователями [13, 14]. Парентеральная лекарственная форма фотосенсибилизатора необходима и для внутриопухолевого введения при терапии нерезектабельных опухолей [15, 16] либо при доставке активирующего излучения через оптоволоконно в ткань опухоли [17].

Целью данной работы явилось получение стабильных эмульсий, содержащих фуранокумарины, выделенные из борщевика Сосновского, и оценка их фотоцитотоксичности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Источником растительного сырья служила надземная часть *Heracleum sosnowskyi* Manden. Растение определяли, согласно руководству «The giant hogweed best practice manual. Guidelines for the management and control of an invasive weed in Europe» (2005). Фракцию фуранокумаринов извлекали из сока надземной части. Процесс экстракции, очистки и высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) осуществляли по описанной ранее методике [18], схема которой показана на рисунке 1.

Из экстрактивной фракции, содержащей фуранокумарины, были приготовлены две эмульсии с разными эмульгирующими агентами. Для изготовления эмульсий высушенный экстракт, содержащий 100 мг 8-МОП, растворяли при нагревании в 10 мл персикового масла (Мирролла, Россия). С нагретым масляным раствором экстракта проводилась дальнейшая работа по изготовлению эмульсий.

При первом способе изготовления эмульсии фуранокумаринов (эмульсия № 1) использован в качестве стабилизатора водный 2,5%-й раствор полисорбата 80 (Твин-80) (Sigma-Aldrich, США). При интенсивном перемешивании и постоянной температуре 25 °С к 5 мл раствора полисорбата по каплям добавляли 1 мл (0,916 г) масляного раствора фуранокумаринов борщевика Сосновского с концентрацией 8-МОП 6,125 мг/мл. Готовая смесь перемешивалась в течение 10 минут, затем подвергалась воздействию ультразвука (50 Вт) в течение 10 минут. Всего было проведено 3 повторяющихся цикла эмульгирования. Качество образовавшейся эмульсии контролировали с помощью световой микроскопии в три этапа: 1) сразу после приготовления; 2) после хранения в холодильнике в течение 96 ч при температуре 4 °С; 3) после хранения при температуре 20–22 °С в течение 14 дней.

Второй вариант эмульсии фуранокумаринов (эмульсия № 2). Изготовление водной фазы происходило путём добавления к 5 мл деионизованной воды 0,1315 г глицерина (Sigma-Aldrich, США); смесь перемешивалась на магнитной мешалке при температуре 70–75 °С. Параллельно изготавливалась масляная фаза из 0,1 г лецитина (фосфатидилхолин, EPCS 10 8018–1/130, Lipoid, Гер-

мания) и 0,916 г масляного раствора фуранокумаринов борщевика, полученного по вышеописанному методу. Смесь перемешивалась при температуре 90 °С до получения однородной массы. К водной фазе при интенсивном перемешивании и температуре 70–75 °С медленно прикапывалась масляная фаза. Полученная эмульсия перемешивалась при температуре 70–75 °С в течение 10 минут. Затем смесь была подвергнута гомогенизации с помощью ультразвука (200 Вт – 1 мин; цикл 2 с/2 с) до формирования эмульсионных глобул.

Исследование цитотоксичности эмульсий проводили на клеточной культуре фибробластов лёгких человека (HLF, human lung fibroblasts) ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России. В экспоненциальную фазу роста клетки рассеивались в 96-луночный планшет в концентрации 5 тыс. клеток/лунка и инкубировались в течение 24 ч в стандартных условиях на среде DMEM с добавлением 10 % FBS (fetal bovine serum) и антибиотиков (пенициллин-стрептомицин) при 5%-м CO₂ и температуре 37 °С.

Фототоксические реакции фуранокумаринов индуцировали с помощью ультрафиолетовой (УФ) лампы 365 нм

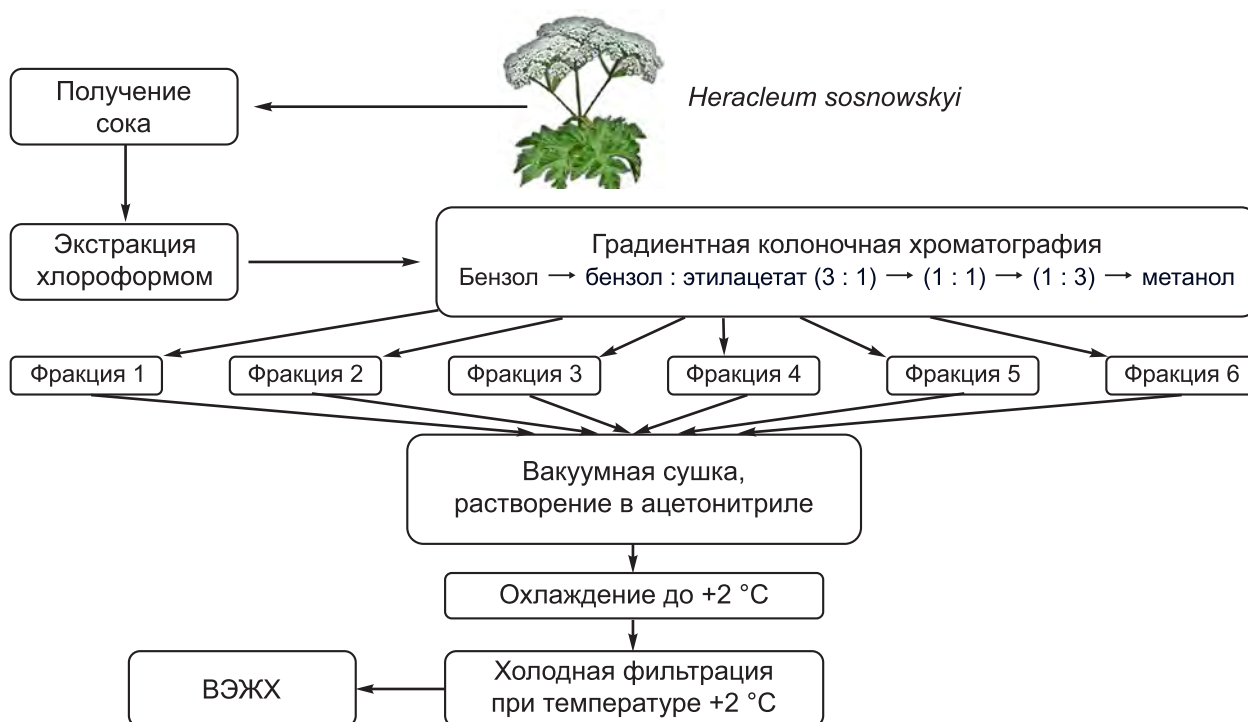


РИС. 1.

Схема выделения фракции фуранокумаринов из сока борщевика Сосновского. ВЭЖХ экстрактивных фракций осуществлялась в изократическом режиме (хроматограф Gilson (Франция), колонка Kromasil C18 4,5 мм × 5 мкм × 250 мм). Подвижная фаза: вода/ацетонитрил (1:1). Скорость потока 0,8 мл/мин. Детектирование при длине волны 250 нм. Программное обеспечение «Милlichром» (Россия). Аналитические стандарты: 5-метоксисорален, 8-метоксисорален (Sigma-Aldrich, США)

FIG. 1.

Scheme for isolating the furanocoumarin fraction from the Sosnovsky's hogweed sap. High-efficiency liquid chromatography of extractive fractions was carried out in isocratic mode (chromatography system by Gilson (France); Kromasil C18 column 4.5 mm × 5 μm × 250 mm). Mobile phase: water/acetonitrile (1:1). Flow rate 0.8 ml/min. Detection at wavelength 250 nm. Software "Millichrome" (Russia). Analytical standards: 5-methoxypsoralen, 8-methoxypsoralen (Sigma-Aldrich, USA)

мощностью 40 Вт (Camelion LH26-FS/BLB/E27, Китай), которую располагали на фиксированном расстоянии 20 см от клеток-мишеней, чтобы получить постоянную интенсивность излучения 35 мВт/см². Интенсивность излучения измеряли с помощью радиометра ThorLabs PM100D (Германия). Фотоцитотоксическое воздействие эмульсий определяли при концентрациях 8-МОП в лунке планшета: 125, 62,5, 31,3, 15,6, 7,8, 3,9, 2 и 1 мкг/мл. Через 4 часа [19] после внесения эмульсий клетки облучали УФ-излучением.

Для контроля фотодинамического стресса использовали фотосенсибилизатор из группы порфиринов хлорин е6. Раствор хлорина е6 (50 мкг/мл) готовили в ДМСО (50 мг/мл) и хранили в темноте при 4 °С. Для индукции фотодинамического действия с помощью хлорина е6 использовали концентрации в лунке планшета: 6,3–0,05 мкг/мл [20, 21]. При этом клетки облучали излучением светодиодной лампы с длиной волны 660 нм.

Дозу излучения подбирали эмпирически по результатам контрольного опыта без внесения тестируемых агентов. Через 1 ч после облучения клетки трипсинизировали и переносили в 96-луночный планшет со средой. Через 24 ч инкубации оценивали жизнеспособность клеток с помощью МТТ-теста [22]. Твин-80 и лецитин вносились отдельно для оценки их вклада в цитотоксическое действие. Контроль фототоксического действия каждого фотосенсибилизатора проводился относительно клеток, которые после внесения тестируемых субстанций помещались в темноту. Жизнеспособность клеток во всех экспериментальных группах оценивали относительно контрольной серии лунок (негативный контроль), в которые не помещался тест-компонент и не производилось облучение.

Через 24 ч инкубации среду заменяли на 5%-й раствор МТТ (3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенил). МТТ восстанавливался до кристаллов формазана, что оце-

нивалось с помощью инвертированного микроскопа (Микромед, Россия). Затем среду удаляли и добавляли 150 мкл ДМСО и шейкировали в течение 20 минут при 37 °С. Оптическую плотность измеряли на приборе Varioskan Lux (Thermo Fisher Scientific, США) при длине волны 570 нм против 650 нм референсной. Результаты оптической плотности (OD, optical density) отображали в % OD (образца) / OD (контроля).

Данные представлены в виде среднего значения $\pm$ стандартная ошибка среднего (SEM, standard error of mean) для > 3 независимых экспериментов или значений концентрации полумаксимального ингибирования (IC₅₀, half maximal inhibitory concentration) и их 95%-х доверительных интервалов, полученных с помощью нелинейной регрессии. Различия между экспериментальными группами сравнивали с помощью статистической обработки данных, используя t-критерий Стьюдента и критерий ANOVA. Критический уровень статистической значимости различий составил 5 % ($p < 0,05$). Все статистические анализы проводились с использованием программного обеспечения SPSS Statistics 10.0 (IBM Corp., США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

При помощи ВЭЖХ экстракта была найдена фракция с высоким содержанием фуранокумаринов (8- и 5-метоксипсоралена). Внешний вид хроматограмм показан на рисунке 2.

Время удержания веществ экстракта борщевика Сосновского соответствовало времени удержания аналитических стандартов 8- и 5-МОП. Согласно калибровочному графику (зависимости площади пика от концентрации), построенному с использованием раствора

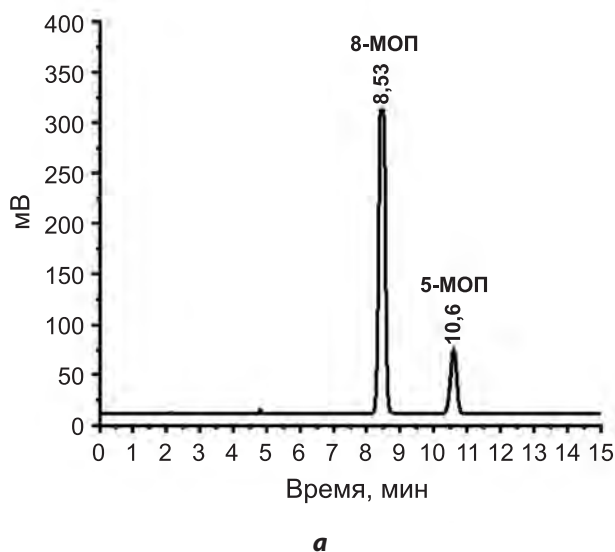


РИС. 2.

Хроматограммы раствора фуранокумаринов (8- и 5-метоксипсоралена) в ацетонитриле (а) и экстракта сока борщевика Сосновского, содержащего высокие концентрации этих же фуранокумаринов (б)

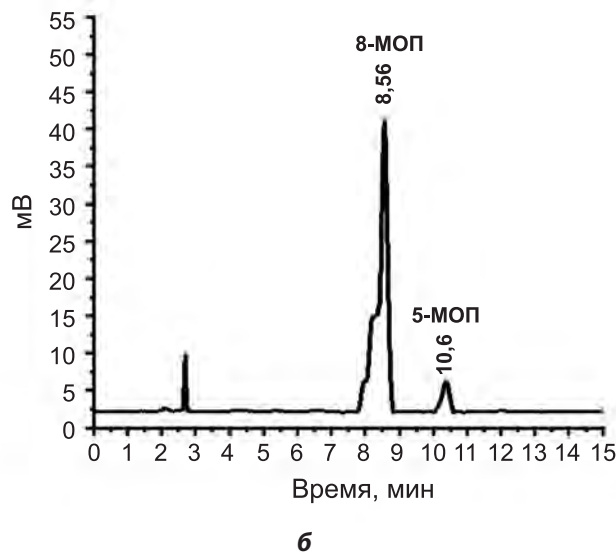


FIG. 2.

Chromatograms of a solution of furanocoumarins (8- and 5-methoxypsoralen) in acetonitrile (а) and of the extract of Sosnovsky's hogweed sap containing high concentrations of the same furanocoumarins (б)

5- и 8-МОП в ацетонитриле, концентрация 8-МОП в исходном соке составила 506 мг/л, а 5-МОП – 23 мг/л.

Исходя из преобладания в соке борщевика Сосновского 8-МОП, данный фуранокумарин был взят в качестве дозируемого действующего вещества в составе эмульсий.

При концентрации 8-МОП в персиковом масле 6,125 мг/мл при комнатной температуре (20 °C) не образовывалось игольчатых кристаллов фуранокумаринов и получался стабильный масляный раствор, однако при помещении раствора в холодильник при температуре 4 °C происходило выпадение игольчатых кристаллов. Концентрация в масляном растворе 8-МОП, которая при температурах 20 °C и 4 °C не приводила к появлению кристаллов, составила 3 мг/мл. Полученный экспериментально предел растворимости экстрактивных фуранокумаринов в масле схож с таковым, полученным В. Varoli и соавт. для химических субстанций [10].

Количество ингредиентов эмульсий указано в таблице 1. Обе эмульсии содержали 8-МОП в концентрации 1 мг/мл.

ТАБЛИЦА 1
СОСТАВ ПОЛУЧЕННЫХ ЭМУЛЬСИЙ
ФУРАНОКУМАРИНОВ БОРЩЕВИКА СОСНОВСКОГО

Состав образца эмульсии № 1 (мас. %)				
Вода	Персиковое масло		8-МОП	Твин-80
82,7	15,15		0,1	2,05
Состав образца эмульсии № 2 (мас. %)				
Вода	Глицерин	Персиковое масло	8-МОП	Лецитин
81,3	2,12	14,89	0,1	1,63

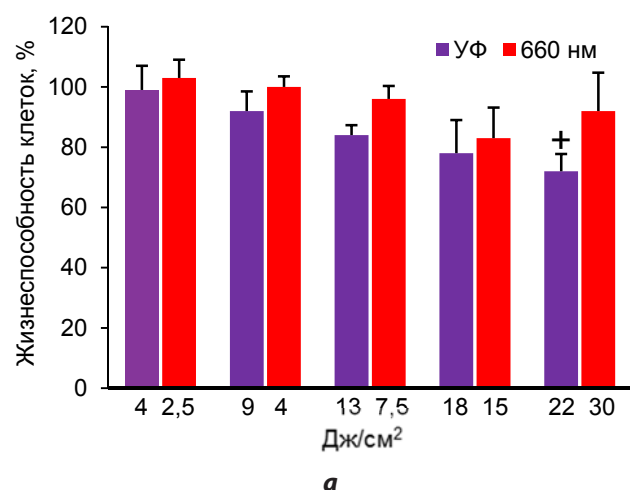


РИС. 3.
Изменение жизнеспособности клеток HLF под действием различных доз УФ (365 нм) и красного (660 нм) излучения (а); фотодинамическое воздействие хлорина е6 на клетки HLF (б): + – статистически значимые различия со значениями контрольной группы, без внесения тестируемых веществ и облучения; * – статистически значимые различия со значениями без облучения при той же концентрации хлорина е6

Полученные эмульсии имели гомогенный вид визуально и при микроскопии. Образцы эмульсии сохраняли стабильность в течение срока хранения 14 дней и более в диапазоне температур 4–20 °C.

УФ-излучение оказало статистически значимое ингибирующее влияние на развитие HLF-клеток при дозе 22 Дж/см²; таким образом, предельной безопасной дозой данного излучения была 18 Дж/см² (рис. 3а). Однако данная доза имела большую ошибку среднего, и нами была принята доза УФ-излучения 9 Дж/см² как индифферентная для данного типа клеток. Излучение светодиода с длиной волны 660 нм не вызывало статистически значимого снижения жизнеспособности клеток до дозы 30 Дж/см² (рис. 3а) и в данной мощности было использовано для фотоактивации хлорина е6.

МТТ-тест в группе с применением фотодинамического фотосенсибилизатора хлорина е6 показал статистически значимые изменения жизнеспособности клеток HLF за счёт фотосенсибилизирующего действия. В концентрациях 1,6–6,3 мкг/мл хлорин е6 обладал

TABLE 1
COMPOSITION OF OBTAINED EMULSIONS
OF FURANOCOUMARIN FROM SOSNOWSKY'S HOGWEED

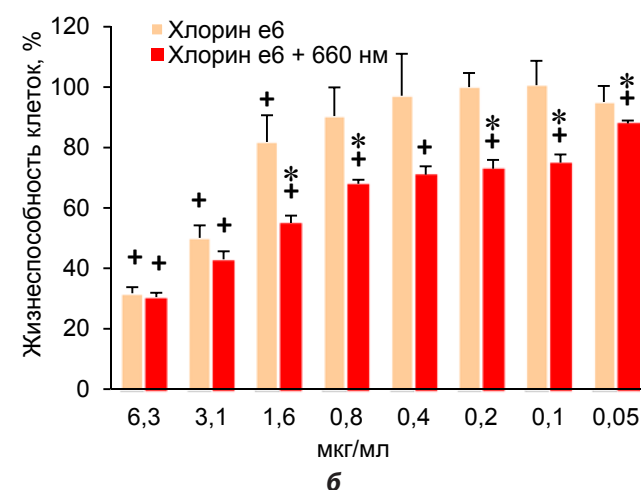


FIG. 3.
Change in the viability of HLF cells under various doses of ultraviolet (365 nm) and red (660 nm) radiation (a); photodynamic effect of chlorin e6 on HLF cells (b): + – statistically significant differences from the values in the control group, without the test substances introduction and irradiation; * – statistically significant differences from the values without irradiation and at the same concentration of chlorin e6

выраженной токсичностью в отношении клеток HLF, так как при данных концентрациях жизнеспособность клеток была статистически значимо снижена относительно группы негативного контроля в обоих режимах культивирования (рис. 3б). Начиная с концентрации хлорина еб 1,6 мкг/мл начинало проявляться фотосенсибилизирующее действие хлорина, так как здесь жизнеспособность клеток была статистически значимо меньше ($p < 0,01$), чем при темновом режиме (рис. 3б). При более низких концентрациях хлорина еб его фототоксичность продолжала присутствовать во всех разведениях (0,05–0,8 мкг/мл), о чём говорит низкая жизнеспособность клеток (на уровне 68–75 %), имевшая статистически значимые отличия от таковой в группе клеток, получивших хлорин в тех же концентрациях, но не подвергшихся облучению светодиодом (рис. 3б). При концентрации хлорина еб 0,4 мкг/мл и облучении статистически значимых

различий с темновым режимом зафиксировано не было, однако относительно интактных клеток наблюдалась более низкая жизнеспособность при $p < 0,001$ (рис. 3б).

Из рисунка 4а видно, что эмульсия № 1 оказывает цитотоксическое действие на клетки в достаточно низких концентрациях. При этом видно, что нет существенной разницы в выживаемости клеток без УФ-облучения и после его воздействия. До концентрации в среде 8-МОП 2 мкг/мл эмульсия № 1 проявляет статистически значимую цитотоксичность. Однако если учесть собственную токсичность твина-80 (рис. 4б), то видно, что она повторяет в целом токсичность эмульсии № 1.

Эмульсия № 2 без УФ-облучения не оказывала токсического действия на клетки. В отличие от эмульсии № 1, в составе эмульсии № 2 в качестве эмульгатора использовался лецитин, который не проявил собственной цитотоксичности в исследованных концентрациях. Лeci-

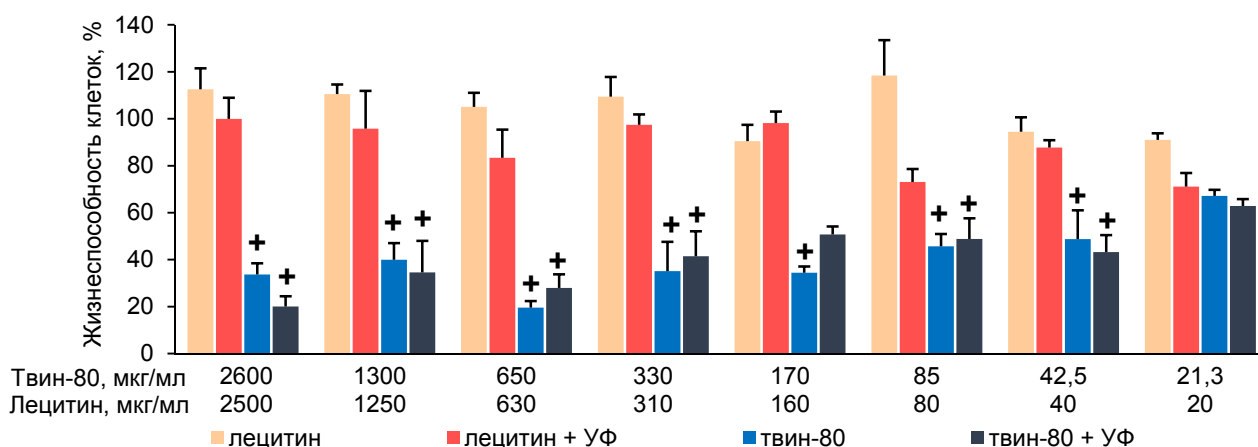
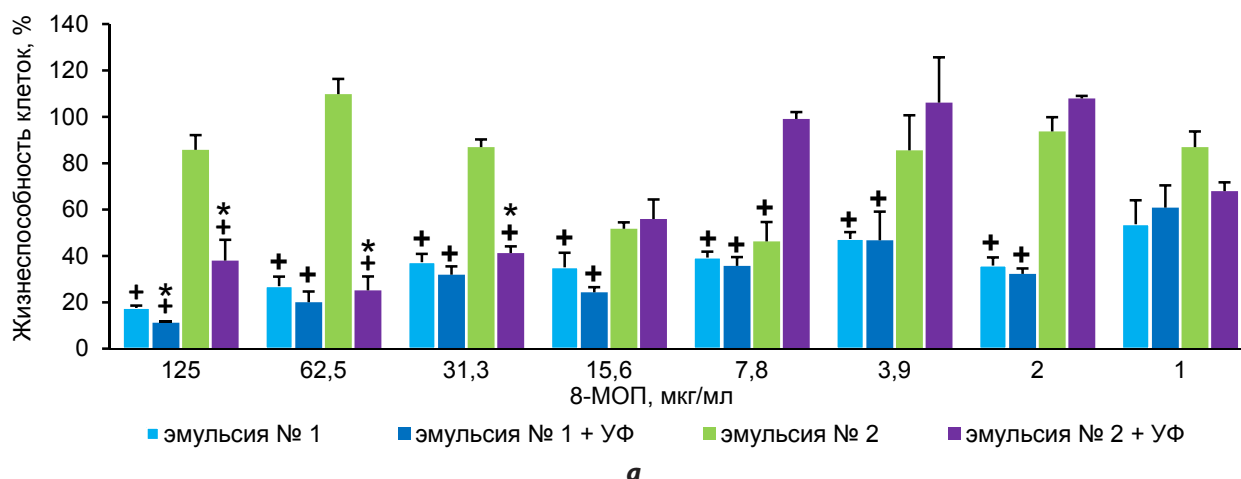


РИС. 4.

Жизнеспособность клеток HLF по данным МТТ-теста при воздействии эмульсионных фуранокумаринов борщевика Сосновского (а) и использованных эмульгаторов (б) (темновая и фотоиндуцированная токсичность): + – статистически значимые различия со значением контрольной группы, без внесения тестируемых веществ и облучения; * – статистически значимые различия со значением без УФ-облучения при той же концентрации тестируемых веществ

FIG. 4.

Viability of HLF cells according to the MTT test under the influence of emulsion furanocoumarins from Sosnowsky's hogweed (a) and of used emulsifiers (b) (dark and photo-induced toxicity): + – statistically significant differences from the values in the control group, without the test substances introduction and irradiation; * – statistically significant differences from the values without UV irradiation and at the same concentration of test substances

тин, исследованный изолированно от других компонентов эмульсии, не вызывал статистически значимых изменений жизнеспособности культуры HLF как в условиях темноты, так и при УФ-облучении (рис. 4б).

При использовании эмульсии № 2 в сочетании с УФ можно наблюдать явное фототоксическое действие в отношении клеток при концентрациях 8-МОП 125, 62,5 и 31,3 мкг/мл. В данных концентрациях эмульсия № 2 снижала жизнеспособность клеток до 38 ± 9 , 25 ± 6 и 41 ± 3 % соответственно против 86 ± 6 % ($p < 0,01$), 110 ± 1 % ($p < 0,001$) и 87 ± 3 % ($p < 0,001$) в тех же концентрациях, но в условиях темноты (рис. 4б).

Относительно интактных клеток негативного контроля клетки, получившие эмульсию № 2 в фоторежиме, также имели статистически значимо более низкие показатели жизнеспособности. Так при концентрациях 8-МОП 31,3, 62,5 и 125 мкг/мл и УФ-облучении жизнеспособность клеток была статистически значимо ниже, чем в контроле при уровне статистической значимости 0,017, 0,0048 и 0,018 соответственно (рис. 4а).

При более низких концентрациях (1–15,6 мкг/мл) эмульсия № 2 не угнетала жизнеспособности клеток как в условиях темноты, так и при воздействии УФ. В связи с этим можно заключить, что концентрация 8-МОП 31,3 мкг/мл для данного типа клеток оказалась предельной для реализации фототоксического действия эмульсии № 2.

Флуоресцентная микроскопия показала, что в большом проценте случаев клетки теряли жизнеспособность вследствие апоптоза (рис. 5). Апоптотические клетки на ранних и поздних стадиях были обнаружены во всех экспериментальных группах. Без вмешательства в культуру клеток процент клеток в состоянии апоптоза составил 7 ± 3 %, после УФ-облучения (9 Дж/см^2) он увеличился до $15 \pm 3,5$ %, но это увеличение не было статистически значимым. Отличительной особенностью клеток с признаками апоптоза в группе с эмульсией № 2 и хлорином е6 после фотоактивации было наличие пузырьков на клеточной мембране. Почти все клетки этих групп имели этот признак после облучения (рис. 5). Наибольшее количество апоптотических клеток можно было наблюдать в группе с эмульсией № 2 после УФ-облучения, где 84 ± 6 % всех клеток имели признаки апоптоза. Некротические клетки с кариорексисом и монотонной красной и бурой цитоплазмой встречались наиболее обширно в группах с эмульсией № 1 и твином-80 в 25 % и 28 % случаев соответственно.

При этом количество клеток с признаками апоптоза и некроза статистически значимо не увеличивалось при УФ-облучении (рис. 5). Увеличение клеток с призна-

ками апоптоза и некроза при воздействии УФ-облучения на клетки, обработанные эмульсией № 2, было схоже с таковым при воздействии хлорина е6, когда после облучения красным светом в среднем 55 ± 2 % клеток были в состоянии апоптоза, а 14 ± 1 % – в состоянии некроза. В группе с обработкой лецитином в концентрации 2,5 мг/мл пузырьки на клеточной мембране были крайне редки, и морфологическая картина данной группы не изменилась после УФ-облучения.

Введение лецитина в среду с клетками приводило к появлению 24 ± 2 % клеток с признаками апоптоза (рис. 5). В то же время УФ-облучение мало изменило морфологию клеток при внесении лецитина при наличии 40 ± 8 % клеток в состоянии апоптоза.

Концентрация полумаксимального ингибирования 8-МОП в составе эмульсии № 1 не уменьшалась, а увеличивалась при облучении клеток УФ (табл. 2), что, по видимому, было обусловлено преобладающей для данной эмульсии токсичностью твина-80, которая не позволила выявить фотосенсибилизирующее действие 8-МОП *in vitro*.

Эмульсия № 2 реагировала на УФ-облучение и выражено снижала жизнеспособность клеток. При отсутствии УФ эмульсия № 2 оказалась не токсична для клеток, и IC_{50} в темноте для данной эмульсии не достигалась (табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, эмульсия № 2 оказывает фототоксическое действие за счёт содержащихся в ней фуранокумаринов борщевика Сосновского и не токсична для клеток человека в отсутствие УФ-излучения. Эмульсия № 1 за счёт содержания твина-80 имеет собственную цитотоксичность. Твин-80, как было показано ранее, имеет мембранотоксические свойства [23]. Тем не менее, токсичность твина-80 не отменяет наличия у эмульсии № 1 фотоиндуцированной токсичности, так как *in vitro* токсичность твина-80 может её перекрывать. Разработка стабильной эмульсионной формы в нашем исследовании была направлена на перспективу использования фуранокумаринов *in vivo* с целью создать доступную и простую в изготовлении лекарственную форму для фототиотерапии [24]. Исследованная эмульсионная форма позволяет преодолеть трудности, связанные с гидрофобностью молекул фуранокумаринов, и эффективно стабилизирует их в виде жидкой гетерогенной системы [25]. Лецитин, использованный для создания эмульсии № 2, проявил себя как фотонезависимый компонент, что со-

ТАБЛИЦА 2

ОТНОШЕНИЕ ТЕМНОВОЙ И ФОТОИНДУЦИРОВАННОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ (МКГ/МЛ) ПОЛУМАКСИМАЛЬНОГО ИНГИБИРОВАНИЯ ($IC_{50 \text{ ТЕМН}}/IC_{50 \text{ УФ/660}}$) ДЛЯ 8-МОП В СОСТАВЕ ЭМУЛЬСИЙ, ЭМУЛЬГАТОРОВ И ХЛОРИНА Е6

TABLE 2

RATIO OF DARK AND PHOTOINDUCED CONCENTRATION (MG/ML) OF HALF MAXIMAL INHIBITION ($IC_{50 \text{ DARK}}/IC_{50 \text{ UV/660}}$) FOR 8-MOP IN EMULSIONS, EMULSIFIERS AND CHLORIN E6

Эмульсия № 1 (8-МОП)	Твин-80	Эмульсия № 2 (8-МОП)	Лецитин	Хлорин е6
1,2/10,5	51/69,5	–/36,8	–/–	4/2

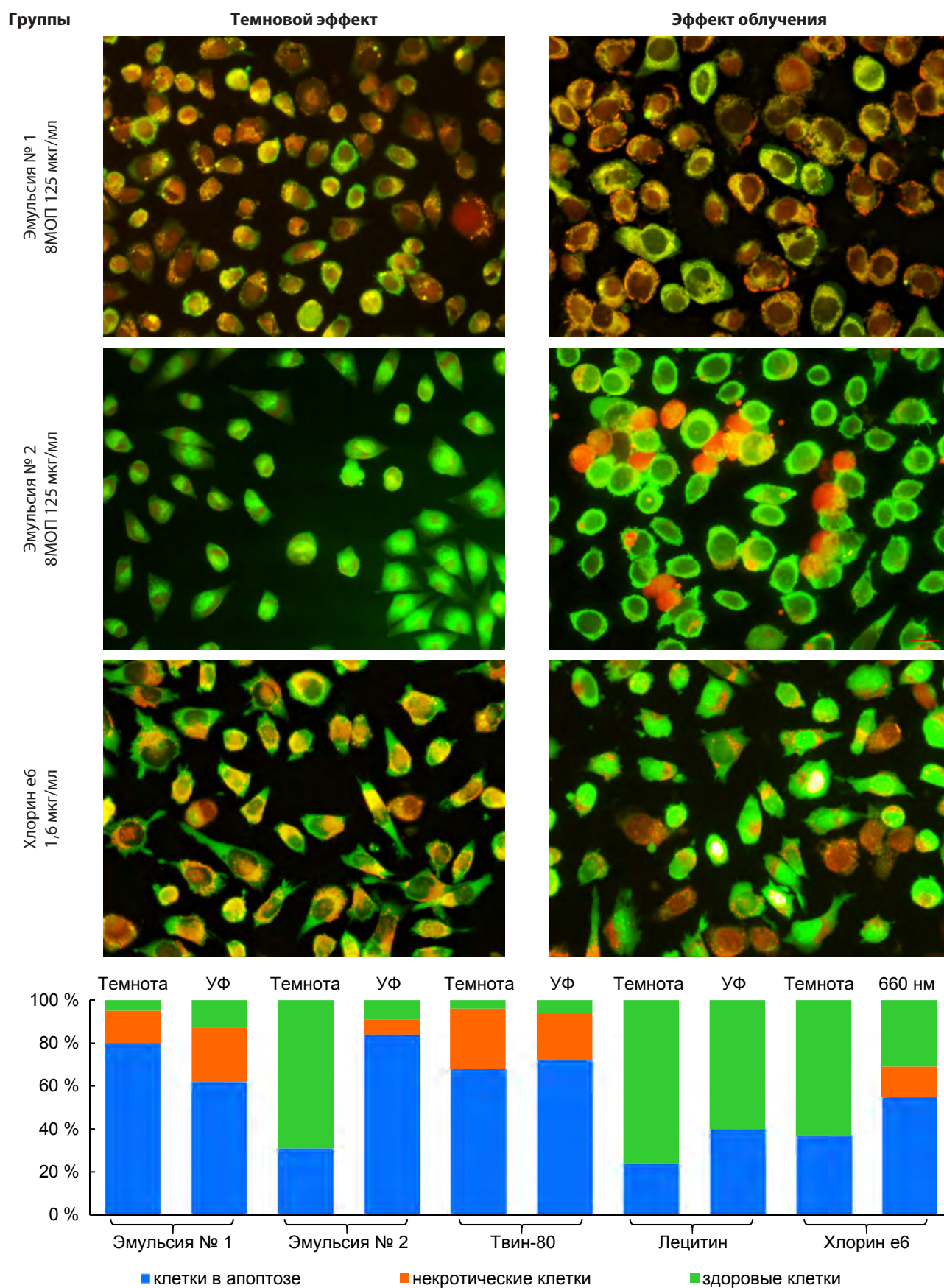


РИС. 5.

Морфология и количественная оценка клеток HLF с признаками апоптоза и некроза при воздействии фотосенсибилизаторов в темноте и при фотоактивации (объяснение в тексте)

FIG. 5.

Morphology and quantitative evaluation of HLF cells with signs of apoptosis and necrosis under the influence of photosensitizers in the dark and upon photoactivation (explanation in the text)

гласуется с данными литературы [26], и поэтому не препятствовал фототоксичному эффекту фуранокумаринов.

Несмотря на то, что борщевик Сосновского является опасным интрадуцентом во многих регионах мира, тем не менее, его физиологические особенности и химический состав делают его уникальным и доступным источником сырья для получения высокоактивных фотосенсибилизаторов, которые могут стать альтернативой фталоцианинам в борьбе против различных заболеваний, включая новообразования, требующих использования фотоактивных материалов [16]. Как показало наше исследование, фуранокумарины борщевика Сосновского, в отличие от классического фотосенсибилизатора хлорофилла *a*, оказывают фототоксическое действие на изолированные клетки – преимущественно за счёт активации апоптоза (рис. 5). Характерным морфологическим признаком апоптоза клеток под влиянием фуранокумаринов борщевика Сосновского было наличие пузырьков на цитоплазматической мембране. Возможно, это дополняет механизм фотоцитотоксичности фуранокумаринов борщевика и говорит об их мембранотоксическом действии [27]. Такой же механизм фототоксичности присущ фотосенсибилизаторам, производным порфирина, которым для активации необходимы кислород и активатор – свет [28]. Однако механизм фотосенсибилизирующего действия фуранокумаринов связан с образованием под действием УФ-излучения диапазона А-ковалентных монокликов и межцепочечных сшивок в ДНК между пиримидиновыми основаниями [29]. Этот механизм не является классическим фотодинамическим механизмом, присущим хлорофиллу *a* и другим фотосенсибилизаторам порфиринового ряда.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработанные экспериментальные эмульсионные формы фуранокумаринов борщевика Сосновского являются собой пример перспективных лекарственных фотосенсибилизаторов растительного происхождения для фототерапии различных заболеваний в сфере дерматологии и онкологии.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Миронов А.Ф. Фотодинамическая терапия рака – новый эффективный метод диагностики и лечения злокачественных опухолей. *Соросовский образовательный журнал*. 1996; 8: 32-40. [Mironov AF. Photodynamic cancer therapy: A novel effective method for the malignant tumors diagnostics and treatment. *Soros Educational Journal*. 1996; 8: 32-40. (In Russ.).]
2. Andreeva LV. Sosnowsky hogweed: New ways to use. *IOP Conference Series Earth and Environmental Science*. 2020; 613. doi: 10.1088/1755-1315/613/1/012006

3. Nielsen C, Ravn HP, Nentwig W, Wade M. *The giant hogweed best practice manual. Guidelines for the management and control of an invasive weed in Europe*. Denmark, Hoersholm: Forest & Landscape, Denmark; 2005.
4. Bartnik M, Slawinska-Brych A, Zurek A, Kandefer-Szerszen M, Zdzisinska B. 8-methoxypsoralen reduces AKT phosphorylation, induces intrinsic and extrinsic apoptotic pathways, and suppresses cell growth of SK-N-AS neuroblastoma and SW620 metastatic colon cancer cells. *J Ethnopharmacol*. 2017; 207: 19-29. doi: 10.1016/j.jep.2017.06.010
5. Tutin TG, Heywood UH, Burges NA, Moore DM, Valentine DH, Walters SM, *Flora Europaea* 2. UK: Cambridge University Press; 1968.
6. Fathallah N, Raafat MM, Issa MY, Abdel-Aziz MM, Bishr M, Abdelkawy MA, et al. Bio-guided fractionation of prenylated benzaldehyde derivatives as potent antimicrobial and antibiofilm from *Ammi majus* L. fruits-associated *Aspergillus amstelodami*. *Molecules*. 2019; 24(22): 4118. doi: 10.3390/molecules24224118
7. Cao H, Hearst JE, Corash L, Wang Y. LC-MS/MS for the detection of DNA interstrand cross-links formed by 8-methoxypsoralen and UVA irradiation in human cells. *Anal Chem*. 2008; 80(8): 2932-2938. doi: 10.1021/ac7023969
8. Wang X, Peng P, Pan Z, Fang Z, Lu W, Liu X. Psoralen inhibits malignant proliferation and induces apoptosis through triggering endoplasmic reticulum stress in human SMMC7721 hepatoma cells. *Biol Res*. 2019; 52(1): 34. doi: 10.1186/s40659-019-0241-8
9. Li S, Tu H. Psoralen inhibits the proliferation and promotes apoptosis through endoplasmic reticulum stress in human osteosarcoma cells. *Folia Histochem Cytobiol*. 2022; 60(1): 101-109. doi: 10.5603/FHC.a2022.0010
10. Baroli B, López-Quintela MA, Delgado-Charro MB, Fadda AM, Blanco-Méndez J. Microemulsions for topical delivery of 8-methoxsalen. *J Control Release*. 2000; 69(1): 209-218. doi: 10.1016/s0168-3659(00)00309-6
11. Wu JY, Li YJ, Liu TT, Ou G, Hu XB, Tang TT, et al. Microemulsions vs chitosan derivative-coated microemulsions for dermal delivery of 8-methoxypsoralen. *Int J Nanomedicine*. 2019; 14: 2327-2340. doi: 10.2147/IJN.S191940
12. Oliveira CA, Gouvêa MM, Antunes GR, Freitas ZMF, Marques FFC, Ricci-Junior E. Nanoemulsion containing 8-methoxypsoralen for topical treatment of dermatoses: Development, characterization and ex vivo permeation in porcine skin. *Int J Pharm*. 2018; 547(1-2): 1-9. doi: 10.1016/j.ijpharm.2018.05.053
13. Moore RB, Xiao Z, Owen RJ, Ashforth R, Dickey D, Helps C, et al. Photodynamic therapy of the canine prostate: intra-arterial drug delivery. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2008; 31(1): 164-176. doi: 10.1007/s00270-007-9213-4
14. Osaki T, Yokoe I, Sunden Y, Ota U, Ichikawa T, Imazato H, et al. Efficacy of 5-aminolevulinic acid in photodynamic detection and photodynamic therapy in veterinary medicine. *Cancers*. 2019; 11(4): 495. doi: 10.3390/cancers11040495
15. Huang Z, Xu H, Meyers AD, Musani AI, Wang L, Tagg R, et al. Photodynamic therapy for treatment of solid tumors – potential and technical challenges. *Technol Cancer Res Treat*. 2008; 7(4): 309-320. doi: 10.1177/153303460800700405
16. Foster TH, Giesselman BR, Hu R, Kenney ME, Mitra S. Intratumor administration of the photosensitizer pc 4 affords photodynamic therapy efficacy and selectivity at short drug-light intervals. *Transl Oncol*. 2010; 3(2): 135-141. doi: 10.1593/tlo.09295

17. Shafirstein G, Bellnier D, Oakley E, Hamilton S, Potasek M, Beeson K, et al. Interstitial photodynamic therapy – A focused review. *Cancers*. 2017; 9(2): 12. doi: 10.3390/cancers9020012
18. Агеев В.П., Шляпкина В.И., Куликов О.А., Заборовский А.В., Тарарина Л.А. Качественный и количественный анализ основных производных псоралена сока борщевика Сосновского. Фармация. 2022; (3): 10–17. [Ageev VP, Shlyapkina VI, Kulikov OA, Zaborovskiy AV, Tararina LA. Qualitative and quantitative analysis of the main psoralen derivatives in the juice of Sosnowsky's hogweed. *Pharmacy*. 2022; (3): 10–17. (In Russ.)]. doi: 10.29296/25419218-2022-03-02
19. Lukowski JK, Weaver EM, Hummon AB. Analyzing liposomal drug delivery systems in three-dimensional cell culture models using MALDI imaging mass spectrometry. *Anal Chem*. 2017; 89(16): 8453–8458. doi: 10.1021/acs.analchem.7b02006
20. Yoon HY, Koo H, Choi KY, Lee SJ, Kim K, Kwon IC, et al. Tumor-targeting hyaluronic acid nanoparticles for photodynamic imaging and therapy. *Biomaterials*. 2012; 33(15): 3980–3989. doi: 10.1016/j.biomaterials.2012.02.016
21. Nasr S, Rady M, Sebak A, Gomaa I, Fayad W, Gaafary ME, et al. A naturally derived carrier for photodynamic treatment of squamous cell carcinoma: *In vitro* and *in vivo* models. *Pharmaceutics*. 2020; 12(6): 494. doi: 10.3390/pharmaceutics12060494
22. Mazur Y, Lavie G. *Heliantrone derivatives as anti-cancer agents*: Patent US 6229048 B1. 2001.
23. Кушнарзова Р.А., Миргородская А.Б., Волошина А.Д., Любина А.П., Кузнецов Д.М., Ленина О.А., и др. Бинарные системы дикарбаматное ПАВ – Твин-80: агрегационное поведение, антимикробная активность и мембранотропные свойства. *Жидкие кристаллы и их практическое использование*. 2022; 22(2): 6–18. [Kushnazarova RA, Mirgorodskaya AB, Voloshina AD, Lyubina AP, Kuznetsov DM, Lenina OA, et al. Dicarbamate surfactant – tween 80 binary systems: Aggregation, antimicrobial activity and membranotropic properties. *Liquid Crystals and their Application*. 2022; 22(2): 6–18. (In Russ.)]. doi: 10.18083/LCAppl.2022.2.6
24. Halpern SM, Anstey AV, Dawe RS, Diffey BL, Farr PM, Ferguson J, et al. Guidelines for topical PUVA: A report of a workshop of the British photodermatology group. *Br J Dermatol*. 2000; 142(1): 22–31. doi: 10.1046/j.1365-2133.2000.03237.x
25. Wang D, McLaughlin E, Pfeffer R, Lin YS. Adsorption of oils from pure liquid and oil-water emulsion on hydrophobic silica aerogels. *Separation and Purification Technology*. 2012; 99: 28–35. doi: 10.1016/j.seppur.2012.08.001
26. Johnson W Jr, Bergfeld WF, Belsito DV, Hill RA, Klaassen CD, Liebler DC, et al. Safety assessment of lecithin and other phosphoglycerides as used in cosmetics. *Int J Toxicol*. 2020; 39(2): 5–25. doi: 10.1177/1091581820953123
27. Diekmann J, Theves I, Thom KA, Gilch P. Tracing the photoaddition of pharmaceutical psoralens to DNA. *Molecules*. 2020; 25(22): 5242. doi: 10.3390/molecules25225242
28. Mang R, Stege H, Krutmann J. Mechanisms of phototoxic and photoallergic reactions. In: Johansen J, Frosch P, Lepoittevin JP (eds.). *Contact dermatitis*. Springer; 2011: 155–163. doi: 10.1007/978-3-642-03827-3_8
29. Bethea D, Fullmer B, Syed S, Seltzer G, Tiano J, Rischko C, et al. Psoralen photobiology and photochemotherapy: 50 years of science and medicine. *J Dermatol Sci*. 1999; 19(2): 78–88. doi: 10.1016/S0923-1811(98)00064-4

Сведения об авторах

Шляпкина Василиса Игоревна – аспирант кафедры фармакологии и клинической фармакологии с курсом фармацевтической технологии, ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», e-mail: shlyapkina.98@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5248-0136>

Куликов Олег Александрович – доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакологии и клинической фармакологии с курсом фармацевтической технологии, ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», e-mail: oleg-kulikov-84@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0739-3981>

Бродовская Екатерина Павловна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии, ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», e-mail: ekbrodovskaya@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0000-5145-1029>

Аль-хадж Аюб Амина Мухаммед Мадюановна – инженер лаборатории фармакокинетики и таргетной фармакотерапии, ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», e-mail: amina.aioub1@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-2793-6760>

Агеев Валентин Павлович – младший научный сотрудник лаборатории фармакокинетики и таргетной фармакотерапии, ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», e-mail: valeageev@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5152-5358>

Пятаев Николай Анатольевич – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии, ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», e-mail: pyataevna@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9688-7640>

Information about the authors

Vasilisa I. Shlyapkina – Postgraduate at the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology with the Course of Pharmaceutical Technology, National Research Ogarev Mordovia State University, e-mail: shlyapkina.98@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5248-0136>

Oleg A. Kulikov – Dr. Sc. (Med.), Professor at the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology with the Course of Pharmaceutical Technology, National Research Ogarev Mordovia State University, e-mail: oleg-kulikov-84@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0739-3981>

Ekaterina P. Brodovskaya – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor at the Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, National Research Ogarev Mordovia State University, e-mail: ekbrodovskaya@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0000-5145-1029>

Amina M. Al-khadj Aioub – Engineer at the Laboratory of Pharmacokinetics and Targeted Pharmacotherapy, National Research Ogarev Mordovia State University, e-mail: amina.aioub1@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-2793-6760>

Valentin P. Ageev – Junior Research Officer at the Laboratory of Pharmacokinetics and Targeted Pharmacotherapy, National Research Ogarev Mordovia State University, e-mail: valeageev@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5152-5358>

Nikolay A. Pyataev – Dr. Sc. (Med.), Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, National Research Ogarev Mordovia State University, e-mail: pyataevna@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9688-7640>

ХИРУРГИЯ SURGERY

ОККЛЮЗИЯ РЕКТАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ В ЛЕЧЕНИИ РЕЦИДИВОВ ГЕМОРРОИДАЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ ПОСЛЕ ТРАНСАНАЛЬНЫХ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

Захарченко А.А.¹,
Литвинюк Н.В.¹,
Полежаев Л.А.²,
Протопопов А.В.¹,
Винник Ю.С.¹,
Данилова А.В.²

¹ ФГБОУ ВО «Красноярский
государственный медицинский
университет имени профессора
В.Ф. Войно-Ясенецкого»
Минздрава России

(660022, г. Красноярск,
ул. Партизана Железняка, 1, Россия)

² Научно-исследовательский институт
медицинских проблем Севера СО РАН
(660022, Красноярск,
ул. Партизана Железняка, 3г, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
**Захарченко Александр
Александрович,**
e-mail: proctomed@mail.ru

РЕЗЮМЕ

В статье представлены данные о вариантной рентгеноанатомии верхней ректальной артерии и типах артериальной архитектоники прямой кишки. Освещены причины рецидивов геморроидальной болезни после традиционных трансанальных хирургических вмешательств. Показаны возможности эндоваскулярной окклюзии ректальных артерий в лечении рецидивов хронического геморроя. Приведены её технические варианты в зависимости от количества геморроидальных артерий и типов артериальной архитектоники прямой кишки.

За двухлетний период оценены клинические результаты эндоваскулярной окклюзии геморроидальных артерий у 11 пациентов с рецидивом заболевания после различных трансанальных вмешательств: после латексного лигирования внутренних геморроидальных узлов – у 5, трансанальной дезартеризации внутренних геморроидальных узлов с мукопексией – у 4, геморроидэктомии – у 2. Средний возраст пациентов составил $44,2 \pm 12,5$ года. Мужчин – 5, женщин – 6. Суперселективную окклюзию целевых геморроидальных ветвей верхней ректальной артерии выполняли микрочастицами EmboGold (Merit Medical), размерами 500–700/300–500 мкм. Непосредственные результаты: прекращение кровотечений в первые сутки – у 4 пациентов, через 3 суток – у 5, через 7 суток – у 2. Сроки госпитализации – 1 сутки, нетрудоспособности – $4,3 \pm 0,7$ дня. Отдалённые результаты (от 1 года до 2 лет) прослежены у всех 11 больных. Течение – безрецидивное.

В качестве иллюстрации приведён клинический случай успешного лечения пациента с рецидивом геморроидальной болезни путём эндоваскулярной окклюзии геморроидальных артерий после пяти традиционных трансанальных оперативных вмешательств: склерозирования, лигирования, дезартеризации внутренних геморроидальных узлов, дезартеризации внутренних геморроидальных узлов с мукопексией, удаления наружных геморроидальных узлов. В течение 3 месяцев после эндоваскулярной окклюзии – полный регресс всех симптомов геморроидальной болезни. По данным анкетирования (через 1 и 2 года) – рецидива заболевания нет, субъективное удовлетворение проведённым эндоваскулярным лечением.

Ключевые слова: геморроидальная болезнь, хронический геморрой, рецидив геморроидальной болезни, эндоваскулярное лечение геморроя, окклюзия геморроидальных артерий, эмболизация верхней ректальной артерии

Для цитирования: Захарченко А.А., Литвинюк Н.В., Полежаев Л.А., Протопопов А.В., Винник Ю.С., Данилова А.В. Окклюзия ректальных артерий в лечении рецидивов геморроидальной болезни после трансанальных хирургических вмешательств. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(3): 172–178. doi: 10.29413/ABS.2023-8.3.19

Статья получена: 01.02.2023

Статья принята: 30.05.2023

Статья опубликована: 11.07.2023

OCCLUSION OF RECTAL ARTERIES IN THE TREATMENT OF RECURRENT HEMORRHOIDAL DISEASE AFTER TRANSANAL SURGICAL INTERVENTIONS

Zakharchenko A.A.¹,
Litvinyuk N.V.¹,
Polezhaev L.A.²,
Protopopov A.V.¹,
Vinnik Yu.S.¹,
Danilova A.V.²

¹ Prof. V.F. Voino-Yasenetsky
Krasnoyarsk State Medical University
(Partizana Zheleznyaka str. 1, Krasnoyarsk
660022, Russian Federation)

² Research Institute of Medical Problems
of the North (Partizana Zheleznyaka str. 3G,
Krasnoyarsk 660022, Russian Federation)

Corresponding author:
Alexander A. Zakharchenko,
e-mail: proctomed@mail.ru

ABSTRACT

The article presents data on variant X-ray anatomy of the superior rectal artery and types of arterial architectonics of the rectum. The causes of recurrent hemorrhoidal disease after traditional transanal surgical interventions are highlighted. The possibilities of endovascular occlusion of rectal arteries in the treatment of relapses of chronic hemorrhoids are shown. Its technical variants are given depending on the number of hemorrhoidal arteries and types of arterial architectonics of the rectum.

Over a 2-year period, clinical results of endovascular occlusion of hemorrhoidal arteries were evaluated in 11 patients with relapse of the disease after various transanal interventions: after latex ligation of internal hemorrhoids – in 5, transanal dearterization of internal hemorrhoids with mucopexia – in 4, hemorrhoidectomy – in 2. The average age of patients was 44.2 ± 12.5 years. Men – 5, women – 6. Superselective occlusion of the target hemorrhoidal branches of the upper rectal artery was performed with EmboGold (Merit Medical) microparticles, 500–700/300–500 mkm in size. Immediate results: cessation of bleeding on the first day – in 4 patients, after 3 days – in 5, after 7 days – in 2. Terms of hospitalization – 1 day, disability – 4.3 ± 0.7 days. Long-term results (from 1 to 2 years) were observed in all 11 patients. The course is relapse-free.

As an illustration, a clinical case is presented – successful treatment of a patient with recurrent hemorrhoidal disease by endovascular occlusion of hemorrhoidal arteries after five traditional transanal surgical interventions: sclerosing, ligation, dearterization of internal hemorrhoids, dearterization of internal hemorrhoids with mucopexia, removal of external hemorrhoids. Within 3 months after endovascular occlusion – complete regression of all symptoms of hemorrhoidal disease. According to the questionnaire (after 1 and 2 years) there is no relapse of the disease, the patient is subjectively satisfied with the endovascular treatment.

Key words: hemorrhoidal disease, chronic hemorrhoids, recurrence of hemorrhoidal disease, endovascular treatment of hemorrhoids, occlusion of hemorrhoidal arteries, embolization of the superior rectal artery

Received: 01.02.2023
Accepted: 30.05.2023
Published: 11.07.2023

For citation: Zakharchenko A.A., Litvinyuk N.V., Polezhaev L.A., Protopopov A.V., Vinnik Yu.S., Danilova A.V. Occlusion of rectal arteries in the treatment of recurrent hemorrhoidal disease after transanal surgical interventions. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(3): 172–178. doi: 10.29413/ABS.2023-8.3.19

ВВЕДЕНИЕ

Выбор метода лечения геморроя зависит от формы (острый/хронический), стадии заболевания (I–IV) и индивидуальной клинической картины. К настоящему времени в арсенале у колопроктологов имеются консервативная терапия и различные хирургические вмешательства (малоинвазивные/геморроидэктомия).

При неэффективности консервативной терапии при I–III стадии геморроидальной болезни (ГБ) без клинически выраженного наружного компонента предпочтение отдают малоинвазивным хирургическим методам лечения: склеротерапии; лигированию внутренних геморроидальных узлов (ВГУ) латексными кольцами; трансанальной дезартеризации ВГУ под контролем ультразвуковой навигации ± мукопексия; лазерной вапоризации. При IV стадии «золотым» стандартом является геморроидэктомия [1].

Все известные малоинвазивные методы лечения ГБ можно разделить на симптоматические и патогенетические. К последним относится трансанальная дезартеризация ВГУ под контролем доплерометрии ± мукопексия. Ещё одним патогенетически обоснованным методом является эндоваскулярная окклюзия геморроидальных артерий (ГА), которая позволяет устранить артериально-венозный дисбаланс [2–4].

Не вызывает сомнений то, что любой хирургический метод лечения ГБ, даже патогенетический, в определённом проценте случаев чреват рецидивами [1, 4]. В связи с этим, возникает ряд вопросов: 1. Что лежит в основе рецидивов ГБ после любых хирургических вмешательств? 2. Каким образом можно нивелировать риск рецидивов после трансанальных малоинвазивных вмешательств и геморроидэктомии (когда повторные инвазии через задний проход значительно увеличивают риск стеноза анального канала/анального недержания)? 3. Целесообразно ли использовать эндоваскулярную окклюзию ректальных артерий при рецидивах как операцию выбора?

К настоящему времени в литературе практически отсутствуют сведения, дающие ответы на поставленные выше вопросы. Это и побудило нас представить видение проблемы рецидивов заболевания на основе собственных научно-клинических исследований [4, 5].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Определить роль и место окклюзии ректальных артерий при рецидивах геморроидальной болезни после традиционных трансанальных хирургических вмешательств.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период с 2020 по 2022 г. методом эндоваскулярной окклюзии ГА пролечено 11 больных с рецидивом заболевания: после латексного лигирования ВГУ – 5, трансанальной дезартеризации ВГУ с мукопексией – 4, геморроидэктомии – 2. Рецидивы у них зарегистрированы: в течение

первого года – у 3, от 1 года до 2 лет – у 8. Средний возраст пациентов – $44,2 \pm 12,5$ года. Мужчин – 5, женщин – 6.

У всех пациентов, включённых в исследование, в обязательном порядке бралось информированное согласие на проведение этого метода лечения геморроидальной болезни.

Технология эндоваскулярного лечения геморроидальной болезни была рассмотрена и одобрена Этическим комитетом при ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России в 2000 г. (протокол № 7 от 13.05.2000).

Эндоваскулярное вмешательство выполняли через феморальный доступ справа по Сельдингеру. Использовали: интродьюсер феморальный 5F (Merit Medical, США), катетеры-проводники Simmons/Cobra 4, 5F (Boston Scientific, США), микрокатетер Maestro (Merit Medical, США) – 2.0–2.8F, гидрофильный микропроводник (Boston Scientific, США) – 0.035/0.014 дюйма, контраст – Омнипак. На диагностическом этапе определяли: количество геморроидальных артерий (целевых сосудов), отсутствие/наличие коллатеральной связи ветвей ВРА со средними ректальными артериями (CPA). Далее проводили суперселективную окклюзию всех целевых сосудов в зависимости от рентгеноанатомического варианта деления ВРА и типа артериальной архитектуры ПК: микрочастицами EmboGold, 300–500/500–700 мкм (Merit Medical, США). Непосредственные результаты оценены у всех пациентов в сроки до 1 года, отдалённые – от 1 года до 2 лет.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты наших ангиографических исследований при ГБ показали, что кровоснабжение ВГУ осуществляется преимущественно ветвями верхней ректальной артерии (73,1 %). Усиленный артериальный приток к узлам на фоне провоцирующих факторов обусловлен, в том числе, и расширением диаметра ВРА, её дистальных (геморроидальных) ветвей, преобладанием трифуркационного типа ветвления (69,2 %). В 28,3 % случаев была выявлена коллатеральная связь дистальных ветвей верхней ректальной артерии со средними ректальными артериями (CPA) [4]. Только в 13,5 % случаев дистальные ветви ВРА прослеживались в количестве трёх до дистального отдела ПК (зона локализации ВГУ). Четыре ветви выявлены у 17,7 % пациентов, 5 ветвей – у 42,2 %, 6 ветвей – у 16,4 %, 7 ветвей – у 10,2 %. Ангиографические результаты о вариантном количестве геморроидальных артерий полностью согласуются с известными анатомическими данными [1] и результатами ультразвуковой навигации (доплерометрии) [1, 4].

По данным ангиографии установлено два варианта ветвления ВРА: магистральный (89,8 % случаев) (рис. 1а, б) и рассыпной (10,2 %) (рис. 1в). Вместе с тем, отмечено либо отсутствие коллатеральной связи дистальных ветвей ВРА со средними ректальными артериями (71,7 %), либо её наличие: левосторонняя – в 21,4 % случаев (рис. 1г), правосторонняя – в 3,1 % (рис. 1д), двусторонняя – в 3,8 % (рис. 1е).

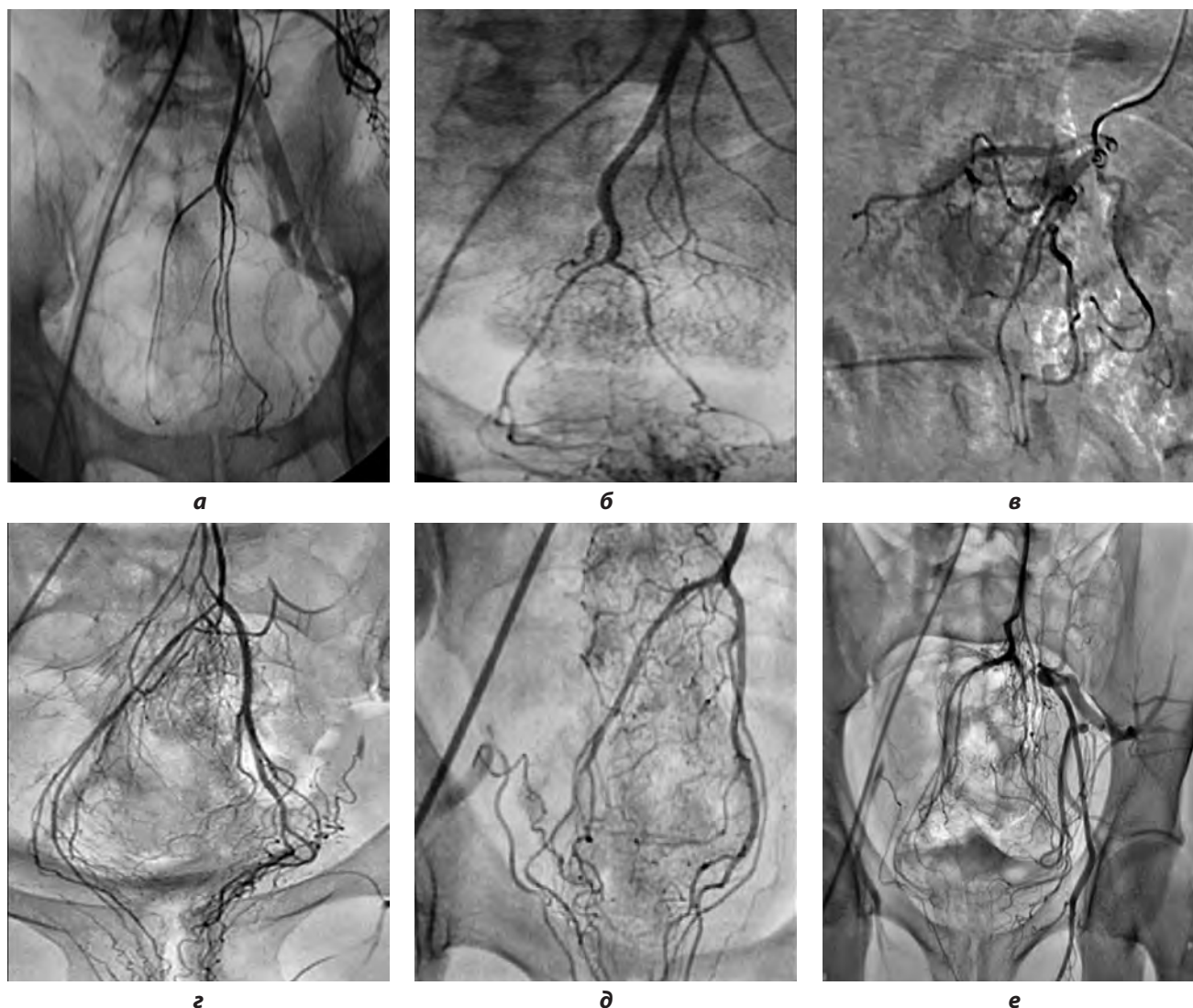


РИС. 1.

Варианты артериальной архитектуры ПК по данным ангиографии. **а, б** – магистральный тип ветвления ВРА. Отсутствие коллатеральной связи геморроидальных ветвей ВРА с CPA; **в** – рассыпной тип ветвления ВРА без коллатеральной связи с CPA; **г** – коллатеральная связь геморроидальных ветвей ВРА с CPA (слева); **д** – коллатеральная связь геморроидальных ветвей ВРА с CPA (справа); **е** – коллатеральная связь геморроидальных ветвей ВРА с CPA (двусторонняя)

FIG. 1.

Variants of arterial architectonics of the rectum according to angiography. **a, б** – the main type of SRA branching. Absence of collateral connection of hemorrhoidal branches of the SRA with the MRA; **в** – loose type of SRA branching without a collateral connection with MRA; **г** – collateral connection of hemorrhoidal branches of the SRA with the MRA (left); **д** – collateral connection of hemorrhoidal branches of SRA with MRA (right); **е** – collateral connection of hemorrhoidal branches of SRA with MRA (bilateral)

Исходя из выявленных нами особенностей артериальной архитектуры ПК [4] и на основании собственных наблюдений, в 2018 г. V. Vidal предложил новую ангиологическую классификацию артериальной архитектуры ПК, в которой выделены два типа. Тип I – отсутствие коллатералей между ветвями верхней ректальной артерии и средними ректальными артериями. Тип II – наличие коллатеральной связи [5].

Из вышеизложенного следует, что недоучёт данных о вариантном количестве геморроидальных ветвей ВРА и коллатеральном кровоснабжении ВГУ через средние ректальные артерии обуславливает риск рецидива ГБ и может ухудшить результаты, как известных трансанальных малоинвазивных вмешательств,

так и геморроидэктомии, а также и эндоваскулярного лечения.

На основании этих особенностей кровоснабжения внутренних геморроидальных узлов в настоящее время клинически применяются различные варианты окклюзии геморроидальных артерий с использованием двух основных видов микроэмболов: металлических спиралей и синтетических частиц. При I типе артериальной архитектуры ПК используют только суперселективную окклюзию геморроидальных ветвей ВРА металлическими спиральями [6]. При II типе – окклюдировать металлическими спиральями одновременно и средние ректальные артерии [6].

В виду высокой стоимости спиралей (в России), невозможности их переустановки при дислокации, риска

нецелевой эмболизации мы используем синтетические микроэмболы EmboGold, 300–500/500–700 мкм (Merit Medical, США), как для первичного лечения кровоточащего геморроя, так и при рецидивах заболевания после традиционных трансанальных вмешательств в зависимости от рентгеноанатомического варианта деления ВРА и типа артериальной архитектоники ПК.

При рецидиве заболевания после традиционных трансанальных вмешательств и I типе архитектоники суперселективную окклюзию всех целевых геморроидальных артерий в бассейне ВРА микрочастицами EmboGold (500–700 мкм) выполнили у 8 пациентов. При II типе – аналогично использовали микроэмболы, только меньшего размера (300–500 мкм) – у 3 больных. Их вводили также суперселективно во все геморроидальные ветви ВРА, но максимально дистально – ниже коллатеральных анастомозов с СРА. Это техническое решение не требовало дополнительных эндоваскулярных манипуляций в бассейне средних ректальных артерий и технически упрощало эндоваскулярное вмешательство.

Среднее время вмешательств составило $40,2 \pm 9,7$ мин. Системные и местные осложнения не зарегистрированы. Тазовый болевой синдром у 8 пациентов при I типе и у 1 больного при II типе отсутствовал, как во время, так и после окклюзии ГА. Какой-либо фармакологической терапии не требовалось. При II типе (у 2 больных) зарегистрированы невыраженные боли (по визуально-аналоговой шкале – 2–3 балла) в области ануса в сроки до 3-х суток. Эффективно купировались пероральными анальгетиками.

Непосредственные результаты: прекращение кровотечений в первые сутки – у 4 пациентов, через 3 суток – у 5, через 7 суток – у 2. Сроки госпитализации – 1 сутки, нетрудоспособности – $4,3 \pm 0,7$ дня. Отдалённые результаты (от 1 года до 2 лет) прослежены у всех 11 больных. Течение – безрецидивное [7].

В качестве иллюстрации приводим клинический случай лечения пациента с рецидивом ГБ после неоднократных трансанальных хирургических вмешательств.

Больной С., 35 лет. Обратился в нашу клинику в августе 2020 г. с жалобами на чувство распирания, ощущение инородного тела в заднем проходе, увеличение остаточных геморроидальных узлов в вертикальном положении, систематические умеренные боли в области заднего прохода, периодически следы алой крови на туалетной бумаге.

Давность геморроидальной болезни ~ 10 лет. По поводу этого (в период 2012–2017 гг.) перенёс 5 оперативных вмешательств (все – трансанальным доступом): 1 – склерозирование, 2 – лигирование, 3 – дезартеризацию (HAL), 4 – дезартеризацию с мукопексией внутренних геморроидальных узлов (HAL-RAR), 5 – удаление наружных геморроидальных узлов. Стойкого лечебного эффекта не достигнуто – клинически рецидив заболевания. Невозможность вести активный образ жизни, преимущественно постельный режим, потеря работы, депрессия. Заключение колопроктолога по месту жительства – весь арсенал хирургических методов лечения ГБ исчерпан, показана консервативная терапия (Детралекс 1000 мг 1 раз/день, курсами по 2 месяца, с перерывами по полгода). Консервативная терапия – неэффективна.

На момент обращения – состояние удовлетворительное. Общий соматический статус – без особенностей. Локально (рис. 2а, б): при осмотре области заднего прохода – послеоперационная деформация анального канала, наружные геморроидальные узлы не определяются, имеются гипертрофированные остаточные ВГУ размерами $0,6 \times 0,9$ см (на 7, 9 и 10 часах). На 3 часах – размерами $1,2 \times 1,5$ см.

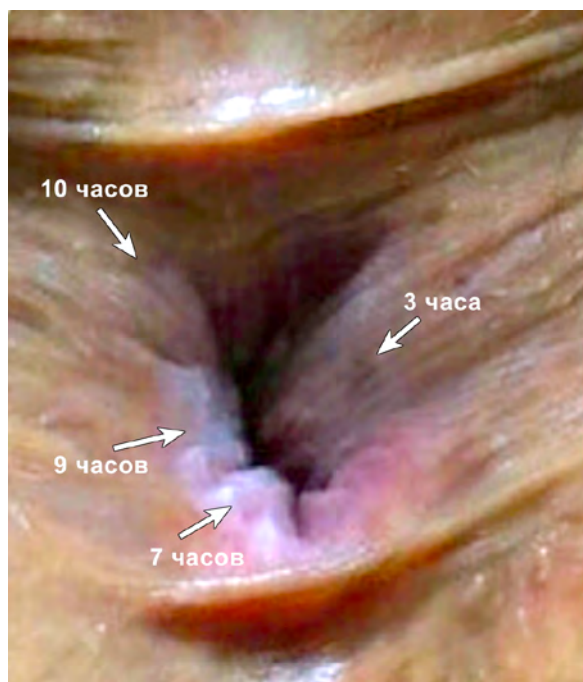
При эндоскопии (анальный канал, прямая кишка, до 18 см) органических изменений со стороны слизистой ПК не выявлено. В подслизистом слое нижне-ампулярного отдела ПК визуализируются дилатированные геморроидальные артерии (до $0,15\text{--}0,2$ см) на 3, 7, 9 и 10 часах (4 геморроидальных коллектора), соответственно им – остаточная геморроидальная ткань.

Диагноз: Геморроидальная болезнь. Рецидивный хронический внутренний геморрой, I–II стадия. Состояние после хирургического лечения (5 трансанальных вмешательств, 2012–2017 гг.). Гипертрофированные остаточные внутренние геморроидальные узлы (на 3, 7, 9 и 10 часах).

Решение консилиума в составе колопроктолога и эндоваскулярного хирурга – показано эндоваскулярное лечение рецидива заболевания.

Операция (27.08.2020): эндоваскулярная окклюзия геморроидальных артерий в бассейне ВРА микрочастицами EmboGold (500–700 мкм). Без подготовки толстой кишки, под местной анестезией (Лидокаин, 2 мл) трансфеморальным доступом по Сельдингеру справа, при помощи феморального интродьюсера 5F (Merit Medical, США), катетера-проводника Simmons 4F (Boston Scientific, США), гидрофильного микропроводника (Boston Scientific, США) – 0,014 дюйма, микрокатетера Maestro (Merit Medical, США) – 2.0F, контраста (Омнипак) выполнен диагностический ангиографический этап вмешательства (рис. 2в). Установлен магистральный тип ветвления ВРА, значительное расширение её диаметра, отсутствие коллатеральной связи со средними ректальными артериями (I тип ангиоархитектоники ПК), 4 геморроидальных артерии (также значительно увеличенных в диаметре), контрастирование остаточных ВГУ на 3, 7, 9 и 10 часах. Констатировано полное совпадение клинических данных с результатами ангиографии.

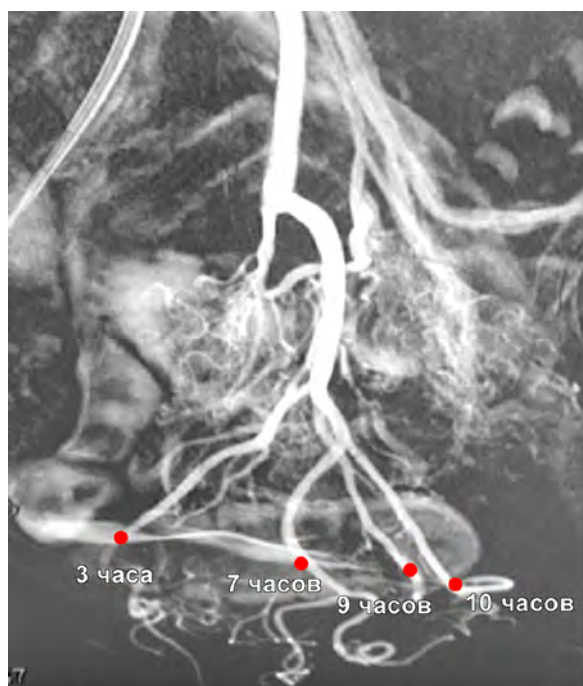
Далее последовательно выполнена суперселективная окклюзия всех (4) геморроидальных артерий микрочастицами EmboGold, 500–700 мкм (Merit Medical, США). Вмешательство завершено по факту отсутствия контрастирования дистальных отрезков геморроидальных артерий и ВГУ (рис. 2г). Время вмешательства – 35 мин. Самочувствие пациента во время вмешательства удовлетворительное. Системных сосудистых реакций, тазового и анального болевого синдрома, местных осложнений (в месте пункции бедренной артерии) не зарегистрировано. Какой-либо фармакологической терапии после вмешательства не потребовалось. Выписан на следующий день под наблюдение колопроктолога по месту жительства. На 3-и сутки – 5-часовой перелёт до места жительства, перенёс хорошо. В течение последующих 3 месяцев – полный регресс всех симптомов геморроидальной болезни. Вернулся к активному образу жизни и тру-



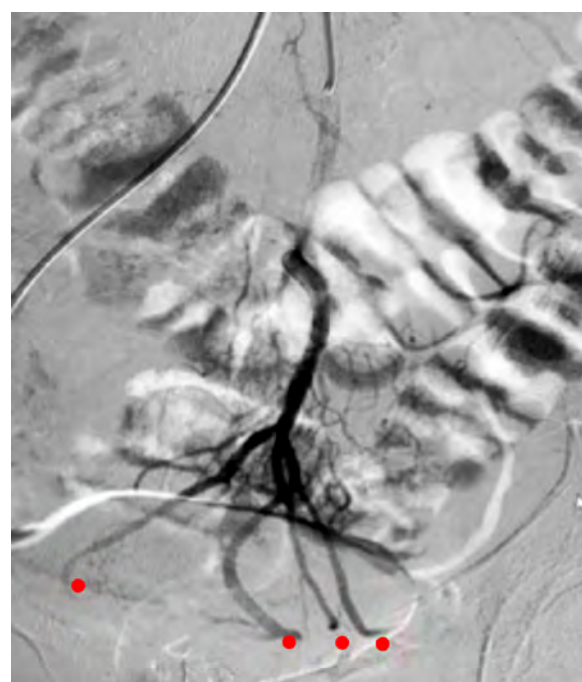
а



б



в



г

РИС. 2.

Пациент С., 35 лет. Рецидивный хронический геморрой, I–II стадия (после 5 трансанальных малоинвазивных вмешательств). **а** – ангиография (диагностический этап). Магистральный тип ветвления ВРА. Отсутствие коллатеральной связи с СРА. 4 геморроидальных артерии. Контрастирование ВГУ на 3, 7, 9 и 10 часах; **б** – данные наружного визуального осмотра области заднего прохода. Послеоперационная деформация анального канала. Гипертрофированные ВГУ на 3, 7, 9 и 10 часах; **в** – данные аноскопии. Гипертрофированные ВГУ на 3, 7, 9 и 10 часах; **г** – ангиография (лечебный этап). Непосредственный результат окклюзии геморроидальных артерий (отсутствие контрастирования ВГУ)

FIG. 2.

Patient S., 35 years. Recurrent chronic hemorrhoids, stages I–II (after 5 transanal minimally invasive interventions). **a** – angiography (diagnostic stage). The main branch type is a SRA. Absence of collateral connection with MRA. Four hemorrhoidal arteries. IH contrast at 3, 7, 9 and 10 o'clock; **б** – external visual inspection of the anus. Postoperative deformity of the anal canal. Hypertrophied IH at 3, 7, 9 and 10 o'clock; **в** – anoscopy. Hypertrophied IH at 3, 7, 9 and 10 o'clock; **г** – angiography (therapeutic stage). The immediate result of occlusion of hemorrhoidal arteries (lack of contrast of the IH)

довой деятельности. По данным анкетирования (через 1 и 2 года) – рецидива заболевания нет, субъективное удовлетворение проведённым эндоваскулярным лечением.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При рецидивах геморроидальной болезни после трансанальных малоинвазивных вмешательств (склеротерапии, латексного лигирования, трансанальной дезартеризации) и геморроидэктомии (когда повторные инвазии через задний проход значительно увеличивают риск развития поздних осложнений) целесообразно использовать эндоваскулярную окклюзию геморроидальных артерий как операцию выбора.

Недоучёт данных о количестве геморроидальных артерий и наличие коллатерального кровоснабжения внутренних геморроидальных узлов через средние ректальные артерии может ухудшить отдалённые результаты (обусловить рецидивы заболевания), как после традиционных трансанальных вмешательств, так и после эндоваскулярного лечения.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Шелыгин Ю.А., Фролов С.А., Титов Ю.А. Благодарный Л.А., Васильев С.В., Веселов А.В. и др. Клинические рекомендации Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению геморроя. *Колопроктология*. 2019; 1(67): 7-38. [Shelygin YuA,

Frolov SA, Titov YuA, Blagodarny LA, Vasiliev SV, Veselov AV, et al. Clinical recommendations of the Association of Coloproctologists of Russia on the diagnosis and treatment of hemorrhoids. *Koloproktologia*. 2019; 1(67): 7-38. (In Russ.). doi: 10.33878/2073-7556-2019-18-1-7-38

2. Галкин Е.В. Интервенционная радиология хронического геморроя. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 1994; 4: 52-56. [Galkin EV. Interventional radiology of chronic hemorrhoids. *Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 1994; 4: 52-56. (In Russ.).]

3. Галкин Е.В. Рентгенэндоваскулярная эмболизация верхней ректальной артерии – новые возможности в хирургическом лечении хронического геморроя. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2001; 6: 44-49. [Galkin EV. X-ray endovascular embolization of the superior rectal artery – new opportunities in the surgical treatment of chronic hemorrhoids. *Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2001; 6: 44-49. (In Russ.).]

4. Захарченко А.А., Галкин Е.В., Винник Ю.С., Кузнецов М.Н., Полевец К.О. Дезартеризация внутренних геморроидальных узлов: выбор метода – за и против. Нужна ли коррекция венозного компонента патогенеза? *Колопроктология*. 2015; 3(53): 34-45. [Zakharchenko AA, Galkin EV, Vinnik YuS, Kuznetsov MN, Polevets KO. Desarterization of internal Hemorrhoids: the choice of the method – for and against. Is it necessary to correct the venous component of pathogenesis? *Koloproktologia*. 2015; 3(53): 34-45. (In Russ.).]

5. Vidal V. Hemorrhoid embolization: Does it last? *Endovascular Today*. 2018; 17(4): 82-84.

6. Sun X, Bai X, Cheng L, Gu X, Yuan Q, Jing J, et al. Embolization of the superior and inferior rectal artery for chronic bleeding caused by hemorrhoidal disease: A case report. *J Vasc Interv Radiol*. 2017; 28(12): 1753-1756. doi: 10.1016/j.jvir.2017.07.031

7. Zakharchenko A, Protopopov A, Vinnik Yu, Litvinyuk N. Emborrhoid results in the treatment of bleeding hemorrhoids of stage I–III: 20 years' experience. Abstract for GEST. *J Vasc Interv Radiol*. 2022; 33(6): e22. doi: 10.1016/j.jvir.2022.04.022

Сведения об авторах

Захарченко Александр Александрович – доктор медицинских наук, профессор кафедры общей хирургии имени профессора М.И. Гульмана, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, e-mail: proctomed@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7064-466X>

Литвинюк Никита Владимирович – ассистент кафедры лучевой диагностики Института последипломного образования, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, e-mail: nikita.litvinyuk@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0630-7244>

Полежаев Леонид Андреевич – ординатор-хирург, НИИ медицинских проблем Севера СО РАН, e-mail: p.leonid.a@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0979-2078>

Протопопов Алексей Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики Института последипломного образования, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, e-mail: aprotopopov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5387-6944>

Винник Юрий Семенович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей хирургии имени профессора М.И. Гульмана, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, e-mail: Yuvinnik@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8995-2862>

Данилова Анастасия Викторовна – ординатор-колопроктолог, НИИ медицинских проблем Севера СО РАН, e-mail: Nastasy9812@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7056-7200>

Information about the authors

Alexander A. Zakharchenko – Dr. Sc. (Med.), Professor at the Department of General Surgery named after Professor M.I. Gulman, Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, e-mail: proctomed@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7064-466X>

Nikita V. Litvinyuk – Teaching Assistant at the Department of Radiation Diagnostics, Institute of Postgraduate Education, Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, e-mail: nikita.litvinyuk@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0630-7244>

Leonid A. Polezhaev – Resident Surgeon, Research Institute of Medical Problems of the North, e-mail: p.leonid.a@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0979-2078>

Aleksey V. Protopopov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Radiation Diagnostics, Institute of Postgraduate Education, Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, e-mail: aprotopopov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5387-6944>

Yuri S. Vinnik – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of General Surgery named after Professor M.I. Gulman, Professor V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, e-mail: Yuvinnik@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8995-2862>

Anastasia V. Danilova – Resident Coloproctologist, Research Institute of Medical Problems of the North, e-mail: Nastasy9812@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7056-7200>

ОЦЕНКА РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ В ОНКОХИРУРГИИ

РЕЗЮМЕ

Протасов К.В.¹,
Барахтенко О.А.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 ГБУЗ «Областной онкологический диспансер» (664035, г. Иркутск, ул. Фрунзе, 32, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Протасов Константин Викторович,
e-mail: k.v.protasov@gmail.com

Кардиальные осложнения внесердечных операций – актуальная и нерешённая на сегодняшний день междисциплинарная проблема клинической медицины. Частота развития сердечно-сосудистых событий после внесердечных хирургических вмешательств выше, чем в общей популяции, и не имеет тенденции к снижению. К наиболее высокому относится риск кардиальных осложнений в онкохирургии. Научно обоснованные подходы к оценке риска и профилактике кардиоваскулярных событий у хирургических пациентов со злокачественными новообразованиями не разработаны. В актуальных клинических руководствах по профилактике, прогнозированию и лечению кардиальных осложнений внесердечных операций аспекты данной проблемы в хирургической онкологии отдельно не рассматриваются.

Целью данного обзора явился анализ современной литературы по теме прогнозирования сердечно-сосудистых осложнений хирургического лечения онкологических больных. Описаны отличительные особенности онкохирургических вмешательств и дополнительные факторы, обуславливающие повышение риска неблагоприятных кардиальных исходов у больных злокачественными новообразованиями. В работе приведены результаты крупных когортных исследований по поиску надёжных предикторов кардиальных осложнений во внесердечной хирургии, разработке шкал стратификации и алгоритмов предоперационной оценки риска. Особое внимание уделено возможностям и перспективам использования данных инструментов прогнозирования при хирургическом лечении рака. Описаны хирургические риски вмешательств по поводу злокачественных новообразований, валидированные в когортах онкологических пациентов методы расчёта кардиального риска и оценки функционального статуса. Представлены данные работ последних лет о роли сывороточных биомаркеров повреждения миокарда и повышенного сердечно-сосудистого риска (прежде всего сердечных тропонинов и мозгового натрийуретического пептида) в прогнозировании послеоперационных кардиальных событий во внесердечной хирургии. Обсуждаются дальнейшие перспективы включения биомаркеров в системы стратификации риска у пациентов со злокачественными новообразованиями.

Ключевые слова: злокачественные новообразования, онкохирургия, инфаркт миокарда, послеоперационные осложнения, оценка риска, натрийуретические пептиды, тропонин

Статья поступила: 19.08.2022

Статья принята: 23.05.2023

Статья опубликована: 11.07.2023

Для цитирования: Протасов К.В., Барахтенко О.А. Оценка риска сердечно-сосудистых осложнений в онкохирургии. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(3): 179-189. doi: 10.29413/ABS.2023-8.3.20

ASSESSMENT OF THE RISK OF CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS IN CANCER SURGERY

Protasov K.V.¹,
Barakhtenko O.A.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 Regional Oncology Dispensary
(Frunze str. 32, Irkutsk 664035,
Russian Federation)

Corresponding author:
Konstantin V. Protasov,
e-mail: k.v.protasov@gmail.com

ABSTRACT

Cardiac complications of non-cardiac surgeries are an actual and unresolved interdisciplinary problem of clinical medicine today. The incidence of cardiovascular events after non-cardiac surgery is higher than in the general population and does not tend to decrease. The risk of cardiac complications in cancer surgery is the highest. Evidence-based approaches to risk assessment and prevention of cardiovascular events in surgical patients with malignant neoplasms have not been developed. In current clinical guidelines on the prevention, prognosis and treatment of cardiac complications of non-cardiac surgeries, the aspects of this problem in surgical oncology are not considered separately.

The aim of this review was to analyze the current sources of literature on the prediction of cardiovascular complications in surgical treatment of cancer patients. The distinctive features of cancer surgery and additional factors causing an increased risk of adverse cardiac outcomes in patients with malignant neoplasms are described. The article presents the results of large cohort studies on the search for reliable predictors of cardiac complications in non-cardiac surgery and on the development of stratification scales and algorithms for preoperative risk assessment. Particular attention is paid to the possibilities and prospects of using these predictive tools in the surgical treatment of cancer. The surgical risks of interventions for malignant neoplasms are described, as well as methods for calculating cardiac risk and functional status assessment that have been validated in oncological patients cohorts. The data of recent studies on the role of serum biomarkers of myocardial damage and increased cardiovascular risk (cardiac troponins and brain natriuretic peptide) in predicting postoperative cardiac events in non-cardiac surgery are presented. Further prospects for the inclusion of biomarkers in risk stratification systems in patients with malignant neoplasms are discussed.

Key words: neoplasms, surgical oncology, myocardial infarction, postoperative complications, risk assessment, natriuretic peptides, troponin

Received: 19.08.2022
Accepted: 23.05.2023
Published: 11.07.2023

For citation: Protasov K.V., Barakhtenko O.A. Assessment of the risk of cardiovascular complications in cancer surgery. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(3): 179-189. doi: 10.29413/ABS.2023-8.3.20

Частота развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) внесердечных хирургических вмешательств достигает 5 % [1, 2]. Из 300 млн больших внесердечных операций, проводимых ежегодно в мире, более миллиона осложняются послеоперационным инфарктом миокарда (ИМ), а 750 тыс. – летальным исходом от кардиальных причин в течение месяца после вмешательства [3, 4].

Злокачественные новообразования (ЗНО) существенно увеличивают риск периоперационных ССО. Так, при хирургическом лечении рака лёгкого частота всех событий в группах высокого риска достигает 11,9 % [5], а частота ИМ – 9,8 % [6]. В крупной когорте из 280 тыс. онкологических пациентов любые артериальные тромбозы развивались у больных раком лёгкого, желудка и поджелудочной железы – в 8,3 %, 6,5 % и 5,9 % случаев соответственно – за 6 месяцев наблюдения. Относительный риск событий был в 2,2 раза выше, чем у пациентов без ЗНО [7]. Это обусловлено множеством факторов: большим объёмом хирургического вмешательства, низким функциональным статусом пациентов из-за преимущественно пожилого возраста, «хрупкости», раковой кахексии, саркопении, нарушений нутритивного статуса и анемии; коморбидностью с сердечно-сосудистыми заболеваниями и хронической обструктивной болезнью лёгких; сочетанием с другими факторами высокого сердечно-сосудистого риска (артериальная гипертензия, курение, сахарный диабет, дислипидемия); характерными для ЗНО повышенным тромбогенным риском и системным провоспалительным ответом; воздействием неoadъювантной лучевой и лекарственной противоопухолевой терапии [8–11]. На поздних стадиях рака риски кардиоваскулярных событий значительно возрастают – с 2,3 % для стадии 0 до 7,7 % для стадии IV [7]. В этой связи диссеминированный рак является одним из критериев оценки периоперационного риска по шкале ACS NSQIP (American College of Surgeons' National Surgical Quality Improvement Program) [12].

Внедрение клинических рекомендаций и алгоритмов, систем стратификации риска в клиническую практику позволяет улучшить качество оказания медицинской помощи, в том числе во внесердечной хирургии [13, 14]. В современных руководствах по профилактике, прогнозированию и лечению ССО внесердечных операций рекомендации с классом и уровнем доказательности по оценке кардиоваскулярного риска в онкохирургии отсутствуют [15–17]. Несмотря на растущий интерес к данной теме, масштаб проблемы кардиальных осложнений и их прогнозирования всё ещё недооценивается клиницистами.

ЦЕЛЬ НАСТОЯЩЕГО ОБЗОРА

Провести анализ данных современной литературы о прогнозировании сердечно-сосудистых осложнений при хирургическом лечении онкологических больных.

Обзор выполнен с использованием баз данных РИНЦ, PubMed, ClinicalTrials за период с 2007 по 2022 г. Поиск проведён по следующим ключевым словам: зло-

качественные новообразования; онкохирургия; инфаркт миокарда; сердечно-сосудистые заболевания; послеоперационные осложнения; оценка риска; биомаркеры; натрийуретические пептиды; тропонин; neoplasms; surgical oncology; myocardial infarction; heart diseases; postoperative complications; risk assessment; biomarkers; natriuretic peptides; troponin.

ОЦЕНКА ХИРУРГИЧЕСКОГО РИСКА

Величина риска сердечно-сосудистых осложнений во внесердечной хирургии обусловлена тремя взаимосвязанными группами факторов: 1) факторы, связанные с видом и объёмом хирургического вмешательства (хирургический риск); 2) предикторы кардиоваскулярного риска (сопутствующие заболевания сердца, кардиоваскулярные факторы риска, биомаркеры); 3) функциональный статус пациента (рис. 1).



РИС. 1.

Факторы риска (ФР) периоперационных сердечно-сосудистых осложнений внесердечных операций

FIG. 1.

Risk factors for perioperative cardiovascular complications of non-cardiac surgery

Именно такой пошаговый подход к оценке периоперационного сердечно-сосудистого риска предлагается в ныне действующих клинических рекомендациях. Так, согласно Руководству Американской коллегии кардиологов/Американской ассоциации сердца (ACC/AHA, American College of Cardiology/American Heart Association) 2014 г. по периоперационному сердечно-сосудистому обследованию и ведению пациентов, подвергающихся внесердечной хирургии, диагностическая и лечебная тактика ведения пациента определяется следующими последовательно оцениваемыми факторами: экстренность операции; наличие признаков острого коронарного синдрома; расчётный риск серьёзных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, вычисляемый с помощью шкал/калькуляторов риска; функцио-

нальная способность организма. Наивысший риск ССО прогнозируется при повышенном расчётном риске серьёзных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и низком функциональном статусе, что требует углублённого кардиологического обследования и/или изменения хирургической тактики [16].

Вышеописанный алгоритм предназначен для оценки кардиального риска любых внесердечных операций. Ввиду отсутствия специализированных алгоритмов, валидированных на когортах онкологических пациентов, данный подход применяется и в онкохирургии.

При оценке хирургических факторов у больных с ЗНО следует иметь в виду, что вмешательства при наиболее распространённых опухолях в силу своей обширности отнесены к категории высокого хирургического риска и сопряжены с максимальной вероятностью 30-дневной сердечно-сосудистой смертности или инфаркта миокарда (ИМ) ($>5\%$) независимо от кардиоваскулярных факторов и функционального статуса пациента. К ним относятся открытые операции по удалению пищевода и желудка, пневмонэктомии, панкреато-дуоденальные резекции, резекции печени, цистэктомии, адреналэктомии [17]. В рандомизированном клиническом исследовании GRICS II (The Goal-Directed Resuscitation in Cancer Surgery) 2018 г. по оптимизации послеоперационного ведения онкологических больных дополнительными критериями высокого хирургического риска явились длительность вмешательства > 90 мин и нахождение пациента после операции в отделении реанимации и интенсивной терапии [18]. Средний хирургический риск ($1-5\%$) сопряжён с вмешательствами на голове и шее, органах малого таза, а также с небольшими торакальными операциями. При таких вмешательствах исход операции во многом зависит от состояния системы кровообращения и коморбидных заболеваний. Низкий риск ($< 1\%$) ассоциирован с операциями, в том числе онкологическими, на коже и подкожной клетчатке, молочных железах, щитовидной железе, малыми гинекологическими и урологическими (трансуретральная резекция предстательной железы).

Хирургический риск будет увеличиваться при расширении объёма операции, например, при тотальной резекции поражённого органа, наложении анастомоза, лимфодиссекции [19]. У пациентов с раком лёгкого при проведении правосторонней пневмонэктомии риск ССО был в три раза выше, чем при левосторонней (отношение шансов (ОШ) развития ИМ или острой ишемии миокарда – $3,2$ при 95% -м доверительном интервале (95% ДИ) $[1,6-6,3]$) [20]. И наоборот, применение минимально инвазивных подходов в онкохирургии, таких как видеоассистированная торакоскопическая хирургия или робот-ассистированная хирургия, позволяет снизить частоту послеоперационных осложнений без ухудшения онкологических исходов [21, 22].

Хирургические факторы риска, такие как конкретный вид операции и срочность вмешательства, включены в современные системы интегральной оценки периоперационного риска, например, в калькулятор ACS NSQIP [12]. Наличие операции высокого хирурги-

ческого риска также учитывается при расчёте пересмотренного индекса кардиального риска (RCRI, Revised Cardiac Risk Index) [23].

ОЦЕНКА КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА

Специальные шкалы оценки риска периоперационных сердечно-сосудистых осложнений в онкохирургии не разработаны. В то же время в когортах онкологических пациентов изучалась прогностическая значимость ранее известных систем стратификации риска. В общей внесердечной хирургии наиболее распространён на сегодняшний день индекс RCRI, или «индекс Lee» – переработанная и упрощённая версия первой созданной с этой целью шкалы риска CRI (Cardiac Risk Index) или индекса L. Goldman. Индекс RCRI разработан по результатам одноцентрового когортного исследования (4315 пациентов, 92 события) и определяет риск ИМ, отёка лёгких, фибрилляции желудочков, остановки сердца или полной атриовентрикулярной блокады, а также летальности в течение 30 дней после внесердечных вмешательств. Включает 6 предикторов: хирургическое вмешательство высокого риска (при аневризме брюшного отдела аорты, на периферических сосудах, торакотомия, большая абдоминальная операция); застойная сердечная недостаточность; ишемическая болезнь сердца (ИБС); острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе; инсулинзависимый сахарный диабет; хроническая болезнь почек (креатинин сыворотки крови $> 2,0$ мг/дл (177 мкмоль/л) или скорость клубочковой фильтрации < 50 мл/мин/ $1,73$ м²), – каждому из которых присваивается один балл. При общей сумме 0 баллов риск соответствует $0,4\%$, 1 балл – $0,9\%$, 2 балла – 7% , 3 балла и более – 11% [23].

Однако прогностическая точность шкалы RCRI в онкохирургии оказалась недостаточной. В исследовании R. Wotton и соавт. (2013) индекс RCRI был рассчитан у 703 пациентов (в том числе у 640 пациентов с раком лёгкого), подвергшихся резекции лёгкого. Кардиальные осложнения в виде ИМ, отёка лёгкого, остановки сердца и фибрилляции предсердий в течение 30 дней после операции выявлены у 34 ($4,8\%$) пациентов. По результатам ROC-анализа способность RCRI корректно предсказывать послеоперационные кардиальные осложнения оказалась низкой (площадь под ROC-кривой (AUC, area under curve) – $0,59$) [24]. В ретроспективном исследовании «случай-контроль», включившем 163 пациента с немелкоклеточным раком лёгкого (из них 33 – с послеоперационным ИМ, 130 – без кардиальных осложнений), индекс RCRI не был ассоциирован с развитием послеоперационного ИМ (ОШ = $1,0$ при 95% ДИ $[0,5-2,2]$) [25]. В проспективном наблюдении за 82 больными, перенёсшими пневмонэктомию по поводу рака лёгкого, изучены ассоциации RCRI с 6-месячной общей послеоперационной летальностью. По данным однофакторного регрессионного анализа, относительный риск смертности нарастал в $2,8$ раза при 95% ДИ $[1,2-6,4]$ на каждый балл увеличения RCRI. Однако в многофакторной

регрессии указанная взаимосвязь становилась статистически не значимой [26].

По прошествии 15 лет использования индекса RCRI в клинической практике в 2014 г. европейскими и американскими экспертами рекомендована к применению новая система стратификации риска, разработанная P.K. Gupta и соавт. (2011) [27]. Новая система подсчёта – NSQIP MICA (The National Surgical Quality Improvement Program Myocardial Infarction & Cardiac Arrest) – создана в рамках Национальной программы улучшения качества хирургической помощи США по результатам анализа данных более чем 450 000 хирургических больных из 250 центров и 2772 событий. Идентифицированы пять основных предикторов риска: тип операции; функциональный статус больного; уровень креатинина крови > 130 мкмоль/л; класс по ASA (American Society of Anesthesiologists); возраст. Риск предсказываемого события – остановки сердца или острого ИМ в течение 30 суток после операции – выражается в %. При значении индекса < 1 % риск считается низким, при величине ≥ 1 % – повышенным. Несмотря на широкое использование в клинической практике, калькулятор NSQIP MICA не был всесторонне протестирован за пределами регистра NSQIP. Внешняя валидация на когортах онкологических больных не проводилась.

Идея создания универсального калькулятора для расчёта риска любых осложнений внесердечных операций, включая кардиальные, была реализована в 2013 г. Американской коллегией хирургов (ACS) в рамках NSQIP по результатам ретроспективного анализа исходов более чем у 1,4 млн хирургических пациентов. Определена совокупность из 21 предиктора, включающая все главные компоненты периоперационного риска: характеристики хирургического вмешательства, сердечно-сосудистые и других клинические факторы, а также функциональный статус пациента. Прогнозируется 13 неблагоприятных исходов в течение 30 дней после вмешательства, в том числе смерть от любых причин и кардиальные осложнения (остановка сердца или ИМ) с высокой степенью соответствия предсказанных и свершившихся событий (с-статистика для кардиальных исходов 0,895) [12].

Следует отметить, что в калькулятор ACS NSQIP впервые в качестве одного из предикторов включён распространённый рак, что предполагает применение данного индекса в оперативной онкологии. Вместе с тем внешняя его валидация по нескольким направлениям онкохирургии продемонстрировала неоднозначные результаты. В частности, для гинекологической онкологической лапаротомии шкала хорошо прогнозировала кардиальные осложнения, смертельные исходы и почечную недостаточность, но не позволяла точно предсказать большинство других осложнений [28]. После операций по поводу нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта калькулятор позволял с приемлемой точностью оценить риски кардиальных осложнений, пневмонии, инфекции мочевыводящих путей (AUC > 0,70), но плохо прогнозировал другие осложнения, такие как инфекция области хирургического вмешательства, по-

вторное вмешательство и госпитализация [29]. Индекс ACS NSQIP, в отличие от RCRI, явился независимым предиктором послеоперационного ИМ у больных раком лёгкого, подвергшихся торакотомии. В данное исследование «случай-контроль» были включены 33 пациента с ИМ и 130 пациентов без кардиальных осложнений, входящих в группу контроля. По результатам однофакторного регрессионного анализа ОШ развития ИМ для кардиального риска по ACS NSQIP – 2,2 [1,6–3,2], а для общего риска по ACS NSQIP – 1,1 [1,06–1,2]. При включении кардиального риска по ACS NSQIP в многофакторную регрессию прогностическое значение показателя по отношению шансов увеличилось до 3,86 [1,36–10,9] [25].

Сотрудничеством Национального онкологического центра NSQIP по онкологии (Oncology NSQIP National Cancer Centre Collaborative) была предпринята попытка увеличить предсказательную точность ACS NSQIP путём добавления связанных с онкологией переменных (предшествующая операция, лучевая терапия или химиотерапия в той же зоне позднее и ранее 90 от момента индексного вмешательства). Размер выборки составил 8425 человек, 3166 (37,6 %) из них проведена резекция толстой кишки, 2269 (26,9 %) – панкреатэктомия, 1529 (18,2 %) – резекция печени. Рассчитывали вероятность развития смертельного исхода или серьёзного осложнения; сердечно-сосудистые исходы отдельно не учитывались. Однофакторный анализ показал увеличение нескорректированного отношения шансов развития конечной точки на 34 % у пациентов с предшествующей более чем за 90 дней химиотерапией и на 44 % – с предшествующей лучевой терапией. Однако добавленные переменные не вошли в прогностические модели при проведении многофакторного регрессионного анализа [30].

Предпринимаются попытки создать специализированные шкалы риска для отдельных локализаций опухолей, преимущественно рака лёгкого. Шкалы EuroLung1 и EuroLung2, а также их упрощённые версии были разработаны для оценки риска сердечно-лёгочных осложнений (EuroLung1) и 30-дневной смертности (EuroLung2) после резекций лёгкого по результатам анализа исходов 47 960 операций из базы данных Европейского общества торакальных хирургов. В них учитываются, помимо закономерных факторов общего сердечно-сосудистого риска (возраст, мужской пол, ИБС и цереброваскулярная болезнь, хроническая болезнь почек), показатели спирометрии, вид и объём хирургического вмешательства. Пациенты стратифицируются на 6 категорий риска в зависимости от ожидаемой смертности или частоты сердечно-лёгочных осложнений [31, 32]. Однако внешняя валидация оригинальной и модифицированной шкалы EuroLung2 на выборке из 6600 пациентов не подтвердила её способность корректно предсказывать 30- и 90-дневную смертность после резекции лёгкого [33]. Внешняя валидация шкалы EuroLung1 не проводилась.

Шкала ThRCRI (Thoracic Revised Cardiac Risk Index) разработана на основе шкалы RCRI в когорте 1629 больных немелкоклеточным раком лёгкого, у 1426 из них проведена лобэктомия и у 270 – пневмонэктомия. В данной

ТАБЛИЦА 1
ОЦЕНКА РИСКА КАРДИАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ
ТОРАКАЛЬНЫХ ОПЕРАЦИЙ ПО ШКАЛЕ THRCRI

Критерии	Количество баллов
ИБС в анамнезе	1,5
Цереброваскулярная болезнь в анамнезе	1,5
Креатинин сыворотки > 2 мг/дл (177 мкмоль/л)	1
Пневмонэктомия	1,5
Класс A: 0 баллов. Риск сердечных осложнений 1,5 % (низкий)	
Класс B: 1–1,5 балла. Риск сердечных осложнений 5,8 % (умеренный)	
Класс C: 2–2,5 балла. Риск сердечных осложнений 19 % (высокий)	
Класс D: > 2,5 балла. Риск сердечных осложнений 23 % (очень высокий)	

модели уменьшено число предикторов по сравнению со шкалой RCRI. Шкала позволяет ранжировать риск кардиальных осложнений у торакальных больных от 1,5 % (при 0 баллов) до 23 % (при > 2,5 баллов) (табл. 1) [34].

В дальнейшем ThRCRI валидирована на двух внешних выборках. Первая состояла из 2621 пациента, 2431 из них проведена лобэктомия, 190 – пневмонэктомия. Частота больших кардиальных событий составила в классах риска A, B, C и D соответственно 0,9 %, 4,2 %, 8 % и 18 % ($p < 0,0001$) [35]. Вторая выборка включала 1255 пациентов, 85 % из которых подверглись лобэктомии и 15 % – пневмонэктомии. Наблюдаемая частота событий составила 2,4 % ($n = 30$). Расчётный риск как в тестовой выборке в целом, так и в каждой из категорий риска был близок к наблюдаемому [36]. Позднее была доказана способность шкалы ThRCRI корректно прогнозировать не только риск периоперационных кардиальных осложнений, но и долгосрочную выживаемость больных, а также смертность от кардиальных причин [37]. Разработан алгоритм предоперационного обследования больных с немелкоклеточным раком лёгкого с использованием данного индекса [38]. В соответствии с алгоритмом, необходимо на первом шаге рассчитать ThRCRI. При ThRCRI < 2 дальнейшего исследования сердечно-сосудистой системы не требуется. Значение ThRCRI ≥ 2 указывает на увеличение риска и предполагает обследование у кардиолога с проведением дополнительных неинвазивных диагностических тестов в соответствии с вышеописанным общим алгоритмом ACC/ANA 2014 г. [16]. При этом всем пациентам с раком лёгкого, которым планируется резекция лёгких, независимо от значения ThRCRI показаны тесты для оценки функции внешнего дыхания и функционального лёгочного резерва. Некоторые попытки валидации ThRCRI не увенчались успехом: в выборке из 703 пациентов, перенёвших резекцию лёгких, шкала ThRCRI так же, как и RCRI, продемонстрировала низкую прогностическую эффективность, оцениваемую посредством ROC-анализа ($AUC = 0,57$) [24]. Тем не менее, это единственная из систем стратификации кардиального риска, включённая в действующие ре-

TABLE 1
THE RISK ASSESSMENT OF CARDIAC COMPLICATIONS
IN THORACIC SURGERY ACCORDING TO THE THRCRI SCALE

комендации периоперационной оценки риска у больных раком лёгкого [39].

РОЛЬ БИОМАРКЕРОВ ПОВРЕЖДЕНИЯ **МИОКАРДА В ОЦЕНКЕ РИСКА** **ПЕРИОПЕРАЦИОННЫХ КАРДИАЛЬНЫХ** **ОСЛОЖНЕНИЙ**

Биомаркерная концепция оценки риска – перспективное и быстро развивающееся направление в кардиологии. В последние годы получены убедительные доказательства предикторного значения предоперационного уровня мозгового натрийуретического пептида (BNP, brain natriuretic peptide) или N-концевого фрагмента его предшественника (NT-proBNP) и послеоперационного уровня сердечного тропонина в оценке риска общей смертности и кардиальных осложнений в общей популяции пациентов, подвергшихся внесердечным хирургическим вмешательствам [40, 41]. В когорте из 4632 онкологических пациентов при длительном (до 22 лет) проспективном наблюдении биомаркеры повреждения миокарда тропонин T и NT-proBNP статистически значимо прямо коррелировали с частотой кардиальных событий и смертностью. Повышение уровня NT-proBNP > 900 пг/мл увеличивало относительный риск (ОР) смертности в 2,95 раза (95% ДИ: 2,28–3,82; $p < 0,001$), повышение уровня тропонина T > 0,05 мкг/л – в 2,08 раза (95% ДИ: 1,83–2,34; $p < 0,001$) [42]. В работе И.М. Шестопаловой и соавт. (2008) выявлено независимое прогностическое значение предоперационного NT-proBNP в развитии смертельных исходов у онкологических пациентов с различными по объёму торако-абдоминальными операциями [43]. Среди 82 пациентов с немелкоклеточным раком лёгкого, подвергнутых пневмонэктомии, предоперационный уровень NT-proBNP явился независимым предиктором 6-месячной общей смертности после пневмонэктомии (ОР = 1,2 при 95% ДИ [1,08–1,22] на каждые 100 пг/мл прироста). Прирост тропонина I выше 99%-го перцентиля через 24–48 часов после операции так-

же был ассоциирован с развитием конечной точки в однофакторной регрессии ($OR = 3,68$ при 95% ДИ [1,99–13,58]), однако утрачивал своё предсказательное значение в многофакторном регрессионном анализе [26].

В соответствии с Руководством Канадского кардиоваскулярного общества по оценке периоперационного кардиального риска перед внесердечной операцией 2017 г., рекомендуется измерить BNP или NT-proBNP перед операцией у пациентов в возрасте ≥ 65 или ≥ 45 лет с сердечно-сосудистым заболеванием или $RCRI \geq 1$. При $BNP \geq 92$ мг/л или $NT\text{-}proBNP \geq 300$ мг/л следует ежедневно в течение 48–72 часов после операции измерять уровень тропонина для скрининга бессимптомного повреждения миокарда (сильная рекомендация, доказательство среднего качества) [17]. В Руководстве Европейского кардиологического общества по сердечно-сосудистой оценке и ведению пациентов, подвергаемых внесердечным операциям, 2022 г. у лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями или с факторами их риска (включая возраст 65 лет и старше) или с их симптомами необходимо измерить высокочувствительный тропонин Т или I в крови перед внесердечной операцией высокого и среднего риска, а также через 24 и 48 часов после неё (I B). Кроме того, предусматривается оценка уровня BNP или NT-proBNP перед операцией (IIa B) [15].

Таким образом, определение биомаркеров повреждения миокарда может явиться самостоятельным критерием оценки сердечно-сосудистого риска внесердечной хирургии. По данным Кокрейновского метаанализа 51 исследования, включение NT-proBNP, тропонина и их комбинации в шкалу RCRI в качестве дополнительного предиктора улучшало точность прогноза кардиальных осложнений внесердечных операций (прирост показателя с-статистики на 0,08, 0,14 и 0,12 соответственно) [44]. Остаётся неизвестным, повышается ли точность прогноза при включении биомаркеров в системы стратификации риска у пациентов с ЗНО, что определяет необходимость специально спланированных исследований по данной проблеме.

ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СТАТУСА

Общие подходы к оценке функционального статуса у пациентов с ЗНО не отличаются от таковых у хирургических пациентов без ЗНО. С этой целью в онкохирургии наиболее часто используется опросник Duke Activity Status Index (DASI) [19, 45]. После оценки функционального состояния, выраженного в метаболических эквивалентах (MET), дальнейшая тактика ведения пациента определяется в соответствии с общим алгоритмом ACC/ANA 2014 г. [16].

Наиболее точную оценку функционального состояния обеспечивает кардиопульмональный нагрузочный тест (КПНТ). Данная методика позволяет определить не только толерантность к физической нагрузке, но и ряд важных дополнительных параметров: пиковое потребление кислорода ($VO_2\text{max}$), анаэробный порог, вентиляционный эквивалент по углекислому газу

(VE/VCO_2). В ряде небольших по объёму выборок исследований подтверждена значимость указанных параметров КПНТ в прогнозе послеоперационной смертности и кардиальных событий у пациентов с гастроэзофагеальным раком [46], колоректальным раком [47], раком печени и поджелудочной железы [48]. В то же время в крупном многоцентровом когортном исследовании по оценке предикторной ценности различных функциональных показателей и биомаркеров ($n = 1404$, из них 43 % пациентов с ЗНО) было показано, что ни $VO_2\text{max}$, ни анаэробный порог не были ассоциированы с развитием послеоперационного ИМ, повреждением миокарда или смертью [49]. Аналогичные результаты получены в крупном проспективном исследовании 1725 пациентов, включая онкологических, подвергшихся большим торакальным и абдоминальным операциям [50]. Важным фактором, ограничивающим применение КПНТ в реальной клинической практике, является высокая стоимость метода и его недоступность в большинстве российских хирургических и онкологических клиник. В Руководствах по оценке кардиального риска и ведению пациентов в несердечной хирургии Европейского общества кардиологов 2022 г. и Канадского кардиоваскулярного общества 2017 г. проведение КПНТ с целью стратификации риска послеоперационных осложнений и смертности не предусмотрено. В соответствии с рекомендациями ACC/ANA 2014 г., проведение КПНТ может рассматриваться (IIb B) у пациентов, подлежащих операциям высокого хирургического риска, у которых функциональное состояние неизвестно [16].

Более широкое использование КПНТ может рассматриваться у пациентов с раком лёгкого при оценке риска кардиальных событий и смертности после резекций лёгкого или пневмонэктомии. Это связано с тем, что показатели КПНТ отражают не только коронарный, но и лёгочный функциональный резерв, ассоциированы с прогнозом как кардиальных, так и лёгочных послеоперационных осложнений [51]. В настоящее время получены весомые доказательства значимости $VO_2\text{max}$ и VE/VCO_2 в прогнозе сердечно-лёгочных осложнений хирургических вмешательств на лёгких. Прогностическая ценность КПНТ увеличивается по мере ухудшения лёгочной функции после операции [52, 53]. Поэтому целесообразность проведения теста устанавливается на основании оценки прогноза лёгочной функции после резекции лёгкого. В действующих рекомендациях Американской коллегии торакальных врачей «Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery» 2013 г. [39] проведение КПНТ с определением $VO_2\text{max}$ рекомендуется пациентам с раком лёгкого и предсказанным послеоперационным объёмом форсированного выдоха за 1 с (ппОФВ1) < 30 % или предсказанной послеоперационной диффузионной способности лёгких по монооксиду углерода (DLCO) < 30 % (1 B).

Согласно алгоритму M. Salati (2016) предоперационного обследования больных с немелкоклеточным раком лёгкого, показанием для проведения КПНТ является ппОФВ1 < 60 % или предсказанной послеоперационной диффузионной способности лёгких по моноокси-

ду углерода < 60 %. Далее по результатам КПНТ оцениваются $VO_2\max$ и VE/VCO_2 . При $VO_2\max < 10$ мл/кг/мин или $VE/VCO_2 > 35$ риск сердечно-лёгочных осложнений хирургического вмешательства и смерти считается высоким, следует применять минимально инвазивные хирургические вмешательства или рассмотреть другие методы лечения. Если $VO_2\max$ в пределах 10–20 мл/кг/мин, риск оценивается по VE/VCO_2 . Низким считается риск при $пОФВ1 > 60$ % или $VO_2\max > 20$ мл/кг/мин [38].

«Низкотехнологичные» функциональные тесты (лестничная проба, тест шестиминутной ходьбы (ТШХ), тест прерывистой челночной ходьбы) могут использоваться в качестве первого скринингового теста с физической нагрузкой. В онкохирургии целесообразность их проведения обсуждается прежде всего при раке лёгкого. При проведении лестничной пробы у пациентов с предстоящей резекцией лёгкого подъем менее чем на 12 м (< 3 пролётов) был связан с 2-кратным и 13-кратным увеличением частоты послеоперационных осложнений и смертности соответственно по сравнению с подъёмом более чем на 22 м (< 1 % смертности) [54]. Тест шестиминутной ходьбы широко распространён, хорошо воспроизводим и наиболее прост в исполнении. Опубликованные данные свидетельствуют о явной полезности теста в периоперационной стратификации риска резекции лёгкого. Предоперационная дистанция ТШХ ≥ 400 м ассоциировалась с более низкой частотой осложнений после лобэктомии по поводу рака лёгкого [55]. И наоборот, дистанция ТШХ < 525 м сопровождалась снижением общей выживаемости пациентов [56]. Тест прерывистой челночной ходьбы также может использоваться, особенно у пациентов с сопутствующей хронической обструктивной болезнью лёгких. Дистанция челночной ходьбы < 400 м коррелирует с $VO_2\max < 15$ мл/кг/мин и 10%-й частотой сердечно-лёгочных осложнений. Дистанция < 250 м у пациентов с более высоким риском была ассоциирована с 2,5-кратным увеличением частоты серьёзных сердечно-лёгочных осложнений (44 % против 18 %; $p = 0,04$) [57]. У больных с пройденной дистанцией челночной ходьбы < 250 м в 3 раза более вероятно развивались осложнения после колоректальных операций (специфичность данного критерия составила 0,88, чувствительность – 0,58) [58]. По результатам метаанализа 7 исследований с включением 1418 пациентов с колоректальным раком дистанция ходьбы < 250 м была ассоциирована с более длительным пребыванием в стационаре после операции, а прогностическое значение не удалось выявить [47]. Согласно рекомендациям АССР «Physiologic Evaluation of the Patient With Lung Cancer Being Considered for Resectional Surgery» 2013 г., пациентам с раком лёгкого проведение лестничной пробы или теста прерывистой челночной ходьбы показано при нахождении $пОФВ1$ или предсказанной послеоперационной диффузионной способности лёгких по монооксиду углерода (DLCO) в диапазоне от 30 % до 60 % (1 C). Если по результатам проб дистанция челночной ходьбы < 400 м или высота подъёма в лестничной пробе < 22 м, показано проведение КПНТ [39]. Таким образом, «низкотехнологичные» функциональные пробы могут

использоваться в качестве альтернативы КПНТ у пациентов с небольшим снижением лёгочной функции, оцененной предварительно с помощью респираторных тестов. В позднее опубликованных алгоритмах периоперационной оценки больных с раком лёгкого и другими ЗНО проведение данных функциональных проб не предусмотрено [45, 59].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Большинство полостных хирургических операций по поводу ЗНО относятся к категории высокого хирургического риска с вероятностью 30-дневной сердечно-сосудистой смертности или ИМ > 5 %.

Специализированные рекомендации для оценки риска кардиальных осложнений в онкохирургии не разработаны. При предоперационном обследовании онкологических пациентов используются пошаговые алгоритмы, изложенные в актуальных руководствах по оценке кардиального риска внесердечных операций (например, в Руководстве ACC/ANA 2014 г.). Для количественной оценки риска ССО у больных с ЗНО предпочтительно использование универсального калькулятора хирургического риска ACS NSQIP, который был валидирован на когортах онкологических больных. При хирургическом лечении рака лёгкого следует применять специально разработанную для данной категории больных шкалу ThRCRI. Значения ThRCRI ≥ 2 свидетельствуют о повышенном кардиальном риске и необходимости расширения объёма обследования. Индекс RCRI у онкологических больных обладает меньшей точностью прогноза. Индекс NSQIP MICA на когортах онкологических больных не валидирован.

У онкологических пациентов подтверждена значимость уровней мозгового натрийуретического пептида перед операцией и сердечных тропонинов после неё в прогнозе кардиальных осложнений. При повышении данных биомаркеров (например, NT-proBNP > 300 мг/л перед операцией), в соответствии с Руководством Канадского кардиоваскулярного общества 2017 г., требуется тщательный послеоперационный скрининг острого повреждения миокарда.

Для оценки предоперационного функционального статуса в онкохирургии используется опросник Duke Activity Status Index (DASI). Низкий функциональный статус (< 4 MET) предполагает проведение фармакологического нагрузочного теста. У больных раком лёгкого высокого риска (ThRCRI ≥ 2 либо сердечно-сосудистое заболевание, требующее лекарственной терапии, или вновь выявленное, либо неспособность подняться на два лестничных пролёта) с целью определения функционального статуса и дальнейшей лечебной тактики рассматривается применение кардиопульмонального нагрузочного теста. Значения вентиляционного эквивалента по углекислому газу > 35 и/или пикового потребления кислорода < 10 мл/кг/мин указывают на высокий риск сердечно-лёгочных осложнений, что требует изменения тактики лечения.

У бессимптомных больных раком лёгкого с факторами риска и небольшим снижением лёгочной функции в качестве скринингового теста доказана информативность «низкотехнологичных» функциональных тестов (лестничной пробы, теста 6-минутной ходьбы, теста прерывистой челночной ходьбы). При дистанции челночной ходьбы < 400 м или высоте подъёма в лестничной пробе < 22 м показано проведение кардиопульмонального нагрузочного теста.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Botto F, Alonso-Coello P, Chan M, Villar J, Xavier D, Srinathan S, et al. Myocardial injury after noncardiac surgery: A large, international, prospective cohort study establishing diagnostic criteria, characteristics, predictors, and 30-day outcomes. *Anesthesiology*. 2014; 120(3): 564-578. doi: 10.1097/ALN.0000000000000113
2. Smilowitz N, Gupta N, Ramakrishna H, Guo Y, Berger J, Bangalore S. Perioperative major adverse cardiovascular and cerebrovascular events associated with noncardiac surgery. *JAMA Cardiol*. 2017; 2(2): 181-187. doi: 10.1001/jamacardio.2016.4792
3. Smilowitz N, Gupta N, Guo Y, Berger J, Bangalore S. Perioperative acute myocardial infarction associated with non-cardiac surgery. *Eur Heart J*. 2017; 38(31): 2409-2417. doi: 10.1093/eurheartj/ehx313
4. Devereaux P, Sessler D. Cardiac complications in patients undergoing major noncardiac surgery. *N Engl J Med*. 2015; 373: 2258-2269. doi: 10.1056/NEJMra1502824
5. Ferguson M, Saha-Chaudhuri P, Mitchell J, Varela G, Brunelli A. Prediction of major cardiovascular events after lung resection using a modified scoring system. *Ann Thorac Surg*. 2014; 97(4): 1135-1140. doi: 10.1016/j.athoracsur.2013.12.032
6. Давыдов М.И., Акчурин Р.С., Герасимов С.С., Бранд Я.Б., Долгов И.М. Хирургическое лечение больных раком легкого с тяжёлыми сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2012; (7): 18-26. [Davydov MI, Akchurin RS, Gerasimov SS, Brand IAB, Dolgov IM. The surgical treatment of patients with lung cancer and severe cardiovascular disorders. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2012; (7): 18-26. (In Russ.)].
7. Navi B, Reiner A, Kamel H, Iadecola C, Okin P, Elkind M, et al. Risk of arterial thromboembolism in patients with cancer. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 70(8): 926-938. doi: 10.1016/j.jacc.2017.06.047
8. Sarkar R, Hatamipour A, Panjwani N, Courtney P, Cherry D, Salans MA, et al. Impact of radiation on cardiovascular outcomes in older resectable esophageal cancer patients with Medicare. *Am J Clin Oncol*. 2021; 44(6): 275-282. doi: 10.1097/COC.0000000000000815
9. Zhang W, Xie K, Fu S, Jiang H, Fang M, Lian Y, et al. Comparison of the incidence of perioperative cardiovascular risk events among patients with and without a history of neoadjuvant chemotherapy. *Minerva Anesthesiol*. 2019; 85(8): 822-829. doi: 10.23736/S0375-9393.19.13388-3

10. Koene R, Prizment A, Blaas A, Konety S. Shared risk factors in cardiovascular disease and cancer. *Circulation*. 2016; 133(11): 1104-1114. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020406
11. Сумин А.Н., Старовойтова А.В., Щеглова А.В., Горбунова Е.В. Роль консультации кардиолога в обследовании больных перед онкологическими операциями. *Терапевтический архив*. 2020; 92(1): 25-29. [Sumin AN, Starovojtova AV, Scheglova AV, Gorbunova EV. Role of preoperative cardiology consultation in patients undergoing cancer surgery. *Terapevticheskii arkhiv*. 2020; 92(1): 25-29. (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2020.01.000478
12. Bilimoria K, Liu Y, Paruch J, Zhou L, Kmiecik T, Ko C, et al. Development and evaluation of the universal ACS NSQIP surgical risk calculator: A decision aide and informed consent tool for patients and surgeons. *J Am Coll Surg*. 2013; 217(5): 833-842. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2013.07.385
13. Fischer F, Lange K, Klose K, Greiner W, Kraemer A. Barriers and strategies in guideline implementation – A scoping review. *Healthcare (Basel)*. 2016; 4(3): 36. doi: 10.3390/healthcare4030036
14. McIsaac D, Montroy J, Gagne S, Johnson C, Ernst J, Halman S, et al. Implementation of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for perioperative risk assessment and management: An interrupted time series study. *Can J Anaesth*. 2021; 68(8): 1135-1145. doi: 10.1007/s12630-021-02026-x
15. Halvorsen S, Mehili J, Cassese S, Hall TS, Abdelhamid M, Barbato E, et al. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery. *Eur Heart J*. 2022; ehac270. doi: 10.1093/eurheartj/ehac270
16. Fleisher L, Fleischmann K, Auerbach A, Barnason S, Beckman J, Bozkurt B, et al. 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 64(22): e77-e137. doi: 10.1016/j.jacc.2014.07.944
17. Duceppe E, Parlow J, MacDonald P, Lyons K, McMullen M, Srinathan S, et al. Canadian Cardiovascular Society guidelines on perioperative cardiac risk assessment and management for patients who undergo noncardiac surgery. *Can J Cardiol*. 2017; 33(1): 17-32. doi: 10.1016/j.cjca.2016.09.008
18. Gerent A, Almeida J, Fominskiy E, Landoni G, de Oliveira G, Rizk S, et al. Effect of postoperative goal-directed therapy in cancer patients undergoing high-risk surgery: A randomized clinical trial and meta-analysis. *Crit Care*. 2018; 22(1): 133. doi: 10.1186/s13054-018-2055-4
19. Papadopoulou A, Mathers E. Risk stratification of the cancer patient: A narrative review. *Dig Med Res*. 2020; 3: 27. doi: 10.21037/dmr-2
20. Большедворская О.А., Протасов К.В., Батороев Ю.К., Улыбин П.С., Дворниченко В.В. Послеоперационные кардиальные ишемические осложнения у больных раком лёгкого. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(5): 91-97. [Bolshedvorskaya OA, Protasov KV, Batoroev YuK, Ulybin PS, Dvornichenko VV. Postoperative cardiac ischemic complications in lung cancer patients. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(5): 91-97. (In Russ.)]. doi: 10.29413/ABS.2019-4.5.15
21. Hanley C, Donahoe L, Slinger P. Fit for surgery? What's new in preoperative assessment of the high-risk patient undergoing pulmonary resection. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2021; 35(12): 3760-3773. doi: 10.1053/j.jvca.2020.11.025

22. Straatman J, van der Wielen N, Cuesta M, Daams F, Roig Garcia J, Bonavina L, et al. Minimally invasive versus open esophageal resection: Three-year follow-up of the previously reported randomized controlled trial: The TIME trial. *Ann Surg.* 2017; 266(2): 232-236. doi: 10.1097/SLA.0000000000002171
23. Lee T, Marcantonio E, Mangione C, Thomas E, Polanczyk C, Cook E, et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation.* 1999; 100(10): 1043-1049. doi: 10.1161/01.cir.100.10.1043
24. Wotton R, Marshall A, Kerr A, Bishay E, Kalkat M, Rajesh P, et al. Does the revised cardiac risk index predict cardiac complications following elective lung resection? *J Cardiothorac Surg.* 2013; 8: 220. doi: 10.1186/1749-8090-8-220
25. Большедворская О.А., Протасов К.В., Улыбин П.С., Дворниченко В.В. Послеоперационный инфаркт миокарда у больных раком легкого: частота выявления, клинические особенности, прогностические факторы. *Российский кардиологический журнал.* 2020; 25(11): 44-50. [Bolshedvorskaya OA, Protasov KV, Ulybin PS, Dvornichenko VV. Postoperative myocardial infarction in lung cancer patients with: incidence rate, clinical features, prognostic factors. *Russian Journal of Cardiology.* 2020; 25(11): 44-50. (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3946
26. Большедворская О.А., Протасов К.В., Батунова Е.В., Семенова Е.Н. Биомаркеры повреждения миокарда при хирургическом лечении рака легкого: периоперационная динамика и прогностическое значение. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2022; 11(2): 27-38. [Bolshedvorskaya OA, Protasov KV, Batunova EV, Semenova EN. Biomarkers of myocardial injury in surgical treatment of lung cancer: perioperative dynamics and prognostic value. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2022; 11(2): 27-38. (In Russ.)]. doi: 10.17802/2306-1278-2022-11-2-27-38
27. Gupta P, Gupta H, Sundaram A, Kaushik M, Fang X, Miller W, et al. Development and validation of a risk calculator for prediction of cardiac risk after surgery. *Circulation.* 2011; 124(4): 381-387. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.015701
28. Rivard C, Nahum R, Slagle E, Duininck M, Isaksson Vogel R, Teoh D. Evaluation of the performance of the ACS NSQIP surgical risk calculator in gynecologic oncology patients undergoing laparotomy. *Gynecol Oncol.* 2016; 141: 281-286. doi: 10.1016/j.ygyno.2016.02.015
29. Armstrong E, Beal E, Lopez-Aguilar A, Poultides G, Cannon J, Rocha F, et al. Evaluating the ACS-NSQIP risk calculator in primary GI neuroendocrine tumor: Results from the United States neuroendocrine Tumor Study Group. *Am Surg.* 2019; 85: 1334-1340.
30. Liu J, Weber S, Berian J, Chen S, Cohen M, Ko C, et al. Role of operative complexity variables in risk adjustment for patients with cancer. *JAMA Surg.* 2016; 151: 1084-1086. doi: 10.1001/jamasurg.2016.2253
31. Brunelli A, Salati M, Rocco G, Varela G, Van Raemdonck D, Decaluwe H, et al. European risk models for morbidity (EuroLung1) and mortality (EuroLung2) to predict outcome following anatomic lung resections: An analysis from the European Society of Thoracic Surgeons database. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2017; 51(3): 490-497. doi: 10.1093/ejcts/ezw319
32. Brunelli A, Cicconi S, Decaluwe H, Szanto Z, Falcoz P. Parsimonious EuroLung risk models to predict cardiopulmonary morbidity and mortality following anatomic lung resections: An updated analysis from the European Society of Thoracic Surgeons database. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2020; 57(3): 455-461. doi: 10.1093/ejcts/ezz272
33. Taylor M, Szafron B, Martin G, Abah U, Smith M, Shackcloth M, et al. External validation of six existing multivariable clinical prediction models for short-term mortality in patients undergoing lung resection. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2021; 59(5): 1030-1036. doi: 10.1093/ejcts/ezaa422
34. Brunelli A, Varela G, Salati M, Jimenez M, Pompili C, Novoa N, et al. Recalibration of the revised cardiac risk index in lung resection candidates. *Ann Thorac Surg.* 2010; 90(1): 199-203. doi: 10.1016/j.athoracsur.2010.03.042
35. Brunelli A, Cassivi S, Fibla J, Halgren L, Wigle D, Allen M, et al. External validation of the recalibrated thoracic revised cardiac risk index for predicting the risk of major cardiac complications after lung resection. *Ann Thorac Surg.* 2011; 92: 445-448. doi: 10.1016/j.athoracsur.2011.03.095
36. Ferguson M, Celauro A, Vigneswaran W. Validation of a modified scoring system for cardiovascular risk associated with major lung resection. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012; 41(3): 598-602. doi: 10.1093/ejcts/ezr081
37. Brunelli A, Ferguson M, Salati M, Vigneswaran W, Jimenez M, Varela G. Thoracic revised cardiac risk index is associated with prognosis after resection for stage I lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2015; 100(1): 195-200. doi: 10.1016/j.athoracsur.2015.03.103
38. Salati M, Brunelli A. Risk stratification in lung resection. *Curr Surg Rep.* 2016; 4(11): 37. doi: 10.1007/s40137-016-0158-x
39. Brunelli A, Kim A, Berger K, Addrizzo-Harris D. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: Diagnosis and management of lung cancer. American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines; 3rd ed. *Chest.* 2013; 143(Suppl 5): e166S-e190S. doi: 10.1378/chest.12-2395
40. Duceppe E, Patel A, Chan M, Berwanger O, Ackland G, Kavsak P, et al. Preoperative N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and cardiovascular events after noncardiac surgery: A cohort study. *Ann Intern Med.* 2020; 172: 96-104. doi: 10.7326/M19-2501
41. Smilowitz N, Redel-Traub G, Hausvater A, Armanious A, Nicholson J, Puelacher C, et al. Myocardial injury after non-cardiac surgery: A systematic review and meta-analysis. *Cardiol Rev.* 2019; 27(6): 267-273. doi: 10.1097/CRD.0000000000000254
42. Hou Y, Zhou Y, Hussain M, Budd G, Tang W, Abraham J, et al. Cardiac risk stratification in cancer patients: A longitudinal patient-patient network analysis. *PLoS Med.* 2021; 18(8): e1003736. doi: 10.1371/journal.pmed.1003736
43. Шестопалова И.М., Герасимов С.С., Кадагидзе З.Г., Шелепова В.М. Применение маркера NT-proBNP в мониторинге периоперационной сердечной недостаточности у онкологических больных, страдающих ишемической болезнью сердца. *Журнал сердечная недостаточность.* 2008; 4(48): 172-174.
44. Vernooij L, van Klei W, Moons K, Takada T, van Waes J, Damen J. The comparative and added prognostic value of biomarkers to the Revised Cardiac Risk Index for preoperative prediction of major adverse cardiac events and all-cause mortality in patients who undergo noncardiac surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021; 12(12): CD013139. doi: 10.1002/14651858.CD013139.pub2
45. Deana C, Vetrugno L, Bignami E, Bassi F. Peri-operative approach to esophagectomy: A narrative review from the anesthesiological standpoint. *J Thorac Dis.* 2021; 13(10): 6037-6051. doi: 10.21037/jtd-21-940

46. Patel N, Powell A, Wheat J, Brown C, Appadurai I, Davies R, et al. Cardiopulmonary fitness predicts postoperative major morbidity after esophagectomy for patients with cancer. *Physiol Rep*. 2019; 7: e14174. doi: 10.14814/phy2.14174
47. Lee C, Kong J, Ismail H, Riedel B, Heriot A. Systematic review and meta-analysis of objective assessment of physical fitness in patients undergoing colorectal cancer surgery. *Dis Colon Rectum*. 2018; 61(3): 400-409. doi: 10.1097/DCR.0000000000001017
48. Kumar R, Garcea G. Cardiopulmonary exercise testing in hepato-biliary & pancreas cancer surgery – A systematic review: Are we any further than walking up a flight of stairs? *Int J Surg*. 2018; 52: 201-207. doi: 10.1016/j.ijsu.2018.02.019
49. Wijesundera D, Pearse R, Shulman M, Abbott T, Torres E, Ambosta A, et al. Assessment of functional capacity before major non-cardiac surgery: An international, prospective cohort study. *Lancet*. 2018; 391: 2631-2640. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31131-0
50. Colson M, Baglin J, Bolsin S, Grocott M. Cardiopulmonary exercise testing predicts 5 yr survival after major surgery. *Br J Anaesth*. 2012; 109: 735-741. doi: 10.1093/bja/aes263
51. Brunelli A, Belardinelli R, Pompili C, Xiumé F, Refai M, Salati M, et al. Minute ventilation-to-carbon dioxide output (VE/VCO₂) slope is the strongest predictor of respiratory complications and death after pulmonary resection. *Ann Thorac Surg*. 2012; 93: 1802-1806. doi: 10.1016/j.athoracsur.2012.03.022
52. Brunelli A, Pompili C, Salati M, Refai M, Berardi R, Mazzanti P, et al. Preoperative maximum oxygen consumption is associated with prognosis after pulmonary resection in stage I non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2014; 98(1): 238-242. doi: 10.1016/j.athoracsur.2014.04.029
53. Teh E, Sinha S, Joshi N, Kamalanathan K, Molyneux M, Rasburn N, et al. Cardiopulmonary exercise testing (CPET) and the prediction of perioperative events in patients undergoing lung resection in the modern era: A comparison of clinical, CPET and combined assessment. *J Clin Anesth*. 2020; 62: 109749. doi: 10.1016/j.jclinane.2020.109749
54. Brunelli A, Refai M, Xiume F, Salati M, Sciarra V, Socci L, et al. Performance at symptom-limited stair-climbing test is associated with increased cardiopulmonary complications, mortality, and costs after major lung resection. *Ann Thorac Surg*. 2008; 86(1): 240-247. doi: 10.1016/j.athoracsur.2008.03.025
55. Wesolowski S, Orłowski T, Kram M. The 6-min walk test in the functional evaluation of patients with lung cancer qualified for lobectomy. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2020; 30(4): 559-564. doi: 10.1093/icvts/ivz313
56. Marjanski T, Badocha M, Wnuk D, Dziedzic R, Ostrowski M, Sawicka W, et al. Result of the 6-min walk test is an independent prognostic factor of surgically treated non-small-cell lung cancer. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2019; 28: 368-374. doi: 10.1093/icvts/ivy258
57. Fennelly J, Potter L, Pompili C, Brunelli A. Performance in the shuttle walk test is associated with cardiopulmonary complications after lung resections. *J Thorac Dis*. 2017; 9(3): 789-795. doi: 10.21037/jtd.2017.03.22
58. Nutt C, Russell J. Use of the pre-operative shuttle walk test to predict morbidity and mortality after elective major colorectal surgery. *Anaesthesia*. 2012; 67(8): 839-849. doi: 10.1111/j.1365-2044.2012.07194.x
59. Liu D, Wen H, He J, Gao S, Li S, Liu L, et al. Society for Translational Medicine Expert Consensus on the preoperative assessment of circulatory and cardiac functions and criteria for the assessment of risk factors in patients with lung cancer. *J Thorac Dis*. 2018; 10(9): 5545-5549. doi: 10.21037/jtd.2018.08.91

Сведения об авторах

Протасов Константин Викторович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой кардиологии и функциональной диагностики, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, e-mail: k.v.protasov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6516-3180>

Барахтенко Ольга Александровна – врач-терапевт торакального хирургического отделения, ГБУЗ «Областной онкологический диспансер», e-mail: olbo17@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8993-2503>

Information about the authors

Konstantin V. Protasov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Cardiology and Functional Diagnostics, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, e-mail: k.v.protasov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6516-3180>

Olga A. Barakhtenko – General Physician at the Thoracic Surgery Department, Irkutsk Regional Oncology Dispensary, e-mail: olbo17@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8993-2503>

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ВЫСОКИМИ ТРАНССФИНКТЕРНЫМИ АНОРЕКТАЛЬНЫМИ СВИЩАМИ: ПРОСПЕКТИВНОЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Чурина Ю.А.,
Шлык Д.Д.,
Рзаев Р.Т.,
Балабан В.В.,
Царьков П.В.

ФГАОУ ВО Первый Московский
государственный медицинский
университет имени И.М. Сеченова
Минздрава России
(Сеченовский Университет)
(119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2,
Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Чурина Юлия Александровна,
e-mail: churina.1238@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Существует недостаток убедительных данных об эффективности и безопасности иссечения свища в просвет с ушиванием сфинктера для лечения высоких транссфинктерных аноректальных свищей.

Цель исследования. Сравнение эффективности двух методик – иссечение свища с пластикой слизисто-мышечным лоскутом (Л) и иссечение свища в просвет с ушиванием дефекта сфинктерного комплекса (УС) – для лечения высоких аноректальных свищей.

Методы. В проспективное рандомизированное исследование последовательно были включены 92 пациента с транссфинктерным свищом при вовлечении от 1/3 до 2/3 запирающего аппарата. Первичной конечной точкой являлась частота рецидивов заболевания. В ходе исследования проанализированы длительность операции, объём кровопотери, болевой синдром, частота и характер послеоперационных осложнений, длительность заживления раны, инконтиненция, качество жизни.

Результаты. Количество пациентов в каждой группе составило 46 человек. Статистически значимая разница получена для длительности операции (группа «Л» – 45 (20–160) мин; группа «УС» – 33 (10–55) мин), при этом объём кровопотери оценивался в 3 (1–20) и 2 (1–10) мл в группах «Л» и «УС» соответственно ($p = 0,482$). Возвращение к труду в группах «УС» и «Л» наступило через 7 (2–14) и 8 (4–20) дней соответственно ($p = 0,005$). Болевой синдром был статистически значимо больше в группе «Л» ($p < 0,05$) на 1-е и 7-е сутки. В группе «Л» рецидивы выявлены в 11 (23,9 %), в группе «УС» – в 3 (6,5 %) случаях ($p = 0,042$). Инконтиненция в группе «Л» наблюдалась у 7 (15,2 %) человек, в группе «УС» – у 10 (21,7 %) пациентов ($p = 0,591$). Не получено статистически значимой разницы в отношении послеоперационных осложнений.

Заключение. Полученные результаты могут расширить показания для лечения высоких аноректальных свищей при вовлечении от 1/3 до 2/3 сфинктерного комплекса без значимого риска для функциональных результатов.

Ключевые слова: анальная инконтиненция, свищ, перемещённый лоскут, рецидив, магнитно-резонансная томография

Статья получена: 20.01.2023
Статья принята: 01.06.2023
Статья опубликована: 11.07.2023

Для цитирования: Чурина Ю.А., Шлык Д.Д., Рзаев Р.Т., Балабан В.В., Царьков П.В. Результаты лечения пациентов с высокими транссфинктерными аноректальными свищами: проспективное рандомизированное исследование. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(3): 190–200. doi: 10.29413/ABS.2023-8.3.21

OUTCOMES OF SURGERY FOR HIGH TRANSSPHINCTERIC ANAL FISTULAS: PROSPECTIVE RANDOMIZED TRIAL

Churina Yu.A.,
Shlyk D.D.,
Rzayev R.T.,
Balaban V.V.,
Tsarkov P.V.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical
University of the Ministry of Health
of the Russian Federation
(Sechenov University) (Trubetskaya str. 8/2,
Moscow 119991, Russian Federation)

Corresponding author:
Yuliya A. Churina,
e-mail: churina.1238@mail.ru

ABSTRACT

Background. Reliable data on the efficacy and safety of fistulectomy with primary sphincter repair for the treatment of high transsphincteric anal fistulas are deficient. **The aim.** To compare the efficacy and safety of fistulectomy with advancement muco-muscular flap (F) and fistulectomy with primary sphincter reconstruction (SR) for the treatment of high anorectal fistulas.

Methods. A cohort of 92 consecutive patients with transsphincteric anal fistula involving 1/3 to 2/3 of the sphincteric complex were included in prospective randomized study. The primary endpoint was the recurrence rate. The duration of surgery, blood loss, pain intensity, postoperative complications, the duration of wound healing, incontinence, quality of life were registered.

Results. Forty-six patients were randomized in each group. A statistically significant difference was obtained for operative time (Group "F" – 45 (20–160) min, Group "SR" – 33 (10–55) min). The blood loss was 3 (1–20) and 2 (1–10) ml in Groups "F" and "SR", respectively ($p = 0.482$). The return to work in Groups "SR" and "F" occurred after 7 (2–14) and 8 (4–20) days, respectively ($p = 0.005$). The pain syndrome was significantly greater in Group "F" ($p < 0.05$) on days 1 and 7. Recurrence rate was in 23.9 % (11 cases) in Group "F" and in 6.5 % (3 cases) in Group "SR" ($p = 0.042$). Incontinence was in 7 (15.2 %) people in Group "F", in 10 patients (21.7 %) – in Group "SR" ($p = 0.591$). There was no statistically significant difference in postoperative complications.

Conclusion. Findings can expand the indications for the treatment of high transsphincteric anorectal fistulas involving from 1/3 to 2/3 of the sphincter complex without statistically significant risk for functional results.

Key words: fecal incontinence, fistula, surgical flaps, recurrence, magnetic resonance imaging

Received: 20.01.2023
Accepted: 01.06.2023
Published: 11.07.2023

For citation: Churina Yu.A., Shlyk D.D., Rzayev R.T., Balaban V.V., Tsarkov P.V. Outcomes of surgery for high transsphincteric anal fistulas: prospective randomized trial. *Acta biomedical scientifica*. 2023; 8(3): 190-200. doi: 10.29413/ABS.2023-8.3.21

ОБОСНОВАНИЕ

Задачей хирургического лечения аноректальных свищей любой сложности является предотвращение рецидива заболевания при одновременном сохранении анальной континенции [1]. Иссечение свищевого хода, проходящего через сфинктерный комплекс (трансфинктерный свищ), его наружное и внутреннее отверстия и восстановление целостности сфинктера характеризуются наиболее низким уровнем рецидивов [2, 3]. Чем выше уровень расположения внутреннего отверстия фистулы, тем большую порцию сфинктера следует пересечь и восстановить. В прямой зависимости от объёма пересекаемой порции запирающего аппарата находится вероятность развития последующего недержания и степень его выраженности. При этом нижняя треть анального канала является той границей, за которой риск развития инконтиненции становится реальным.

Для более высоко расположенных свищей методом выбора в настоящее время являются различные сфинктеросохраняющие методики, которые условно можно разделить на эксцизионные, направленные на иссечение свищевого хода, его ответвлений с закрытием внутреннего отверстия различными лоскутами, и облитерирующие, при которых ушивание внутреннего отверстия свища сопровождается методами физического, химического и биологического воздействия, направленными на его заживление и закрытие без иссечения [4–7]. Преимуществом сфинктеросохраняющего подхода является низкий уровень инконтиненции – от 0 до 10 % [8], недостатком – высокий уровень рецидивов, который варьирует в зависимости от применяемой методики, кратности использования, длительности наблюдения и может составлять от 25 до 100 % [4].

В ходе данного проспективного исследования проведено сравнение двух эксцизионных методов лечения для высоких трансфинктерных аноректальных свищей.

ГИПОТЕЗА ИССЛЕДОВАНИЯ

Гипотезой исследования стало предположение, что иссечение свища в просвет с ушиванием сфинктера (УС) при вовлечении от 1/3 до 2/3 запирающего аппарата сопровождается меньшим количеством рецидивов заболевания и не увеличивает частоту развития инконтиненции по сравнению с фистулэктомией без пересечения сфинктера и пластикой внутреннего отверстия слизисто-мышечным лоскутом (Л).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе Первого МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) и было одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 18-01 от 30.09.2017).

Критерии включения:

1) трансфинктерный свищ прямой кишки, вовлекающий от 1/3 до 2/3 высоты запирающего аппарата

по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов малого таза (рис. 1);

2) возраст участника исследования старше 18 лет;

3) подписанное информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Критерии не включения:

1) трансфинктерный, вовлекающий менее 1/3 и более 2/3 сфинктерного комплекса; интерсфинктерный; экстрасфинктерный свищ прямой кишки;

2) рецидивный свищ (возврат заболевания после перенесённого ранее хирургического лечения по поводу свища прямой кишки с внутренним отверстием той же локализации);

3) инконтиненция 1–20 баллов (в соответствии со шкалой CCFFIS, Cleveland Clinic Florida Fecal Incontinence Score) [9];

4) воспалительные заболевания кишечника, подтверждённые эндоскопическими и морфологическими методами (язвенный колит, болезнь Крона);

5) передние аноректальные свищи у женщин;

6) острый гнойный парапроктит;

7) невозможность выполнения МРТ органов малого таза (наличие металлических имплантатов, клаустрофобия и т. д.);

8) отказ пациента от участия в исследовании.

Установка дренирующей лигатуры не являлась обязательным этапом лечения, однако её наличие не служило противопоказанием к включению пациентов в исследование. В случае проведения лигатуры хирургическое вмешательство проводилось не ранее чем через 8 недель после установки дренирующей лигатуры.

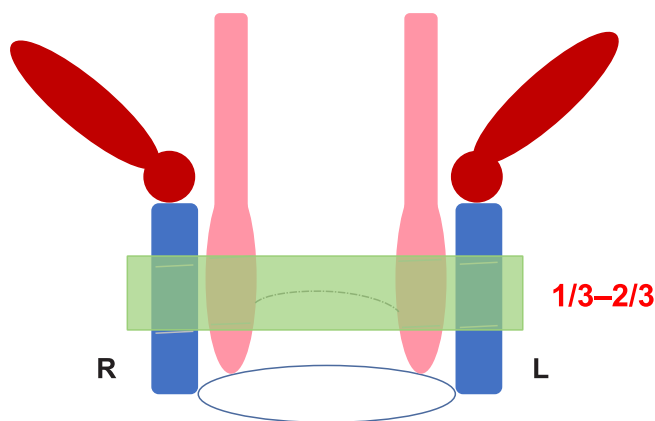


РИС. 1.

Схематичное изображение запирающего аппарата пациентов, включённых в исследование

FIG. 1. Schematic drawing of sphincter complex in patients included in the study

Первичной конечной точкой исследования стала частота рецидивов заболевания.

Рецидивом считалось одно или сочетание нескольких условий:

1) возобновление клинической картины не ранее чем через 2 месяца после оперативного вмеша-

тельства в виде развития острого воспаления и/или появления выделений из раны после полного её заживления;

2) хроническая незаживающая рана (отсутствие полной эпителизации более 3 месяцев);

3) свищевой ход и/или остаточные полости по данным контрольной МРТ органов малого таза с внутривенным контрастированием.

В качестве **вторичных конечных точек** были выбраны:

- 1) длительность операции;
- 2) объём кровопотери;
- 3) болевой синдром;
- 4) частота и характер послеоперационных осложнений;
- 5) длительность заживления раны;
- 6) инконтиненция от 1 до 20 баллов (шкала CCFFIS);
- 7) качество жизни (шкала SF-36 (Short Form 36)) [10].

Оценивались следующие послеоперационные осложнения: кровотечение, ретракция лоскута, нагноение послеоперационной раны, несостоятельность швов на мышечном комплексе.

Дизайн рандомизированного одноцентрового исследования представлен на рисунке 2.



РИС. 2.

Дизайн одноцентрового проспективного рандомизированного исследования

FIG. 2. Design of a single-center prospective randomized trial

Расчёт объёма выборки

Необходимое число пациентов для сравнения результатов иссечения с первичным ушиванием сфинктера и применения мобилизованного слизисто-мышечного лоскута было определено по формуле Лера. Значение минимальной клинически значимой разницы в частоте рецидивов в 15 % основано на имеющихся данных литературы и собственного ретроспективного опыта. Таким образом, с учётом заданной мощности исследования в 80 % и ошибки 1-го рода в 5 %, а также для достижения предполагаемой разницы минимальный объём выборки составил 158 пациентов (по 79 пациентов в каждой группе). Проведение промежуточного анализа данных осуществлялось при наборе 50 % от запланированного количества.

Рандомизация

После соответствия критериям включения/исключения пациенты распределялись в группы случайным образом методом кластерной рандомизации путём использования программы «Random Allocation Software». Таким образом, сформирована выборка, состоящая из 158 блоков, включающая 2 группы пациентов. Пациентам первой группы было выполнено иссечение свищевого хода с ушиванием дефекта сфинктерного комплекса, второй – фистулэктомия с пластикой внутреннего отверстия слизисто-мышечным лоскутом стенки прямой кишки. Вероятность попадания пациента в ту или иную группу составила 50 %.

Учитывая, что исследование носит характер проверки гипотезы, при достижении 50 % от запланированной выборки проводился промежуточный анализ результатов.

При промежуточном анализе 92 пациентов была получена статистически значимая разница в количестве рецидивов заболевания, что позволило достичь ожидаемой первичной конечной точки исследования преждевременно и остановить исследование по этическим соображениям.

Статистическая обработка данных

Анализ полученных данных производился с использованием пакета программ SPSS Statistics версия 22.0 (IBM Corp., США) после проверки на нормальность распределения с использованием Колмогорова – Смирнова. При анализе использовались следующие параметры: t-критерий Стьюдента, критерий Манна – Уитни, χ^2 -критерий Пирсона, точный тест Фишера. Значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым.

Предоперационное обследование пациентов

Выполнялись визуальный осмотр перианальной области и пальцевое ректальное исследование. Всем пациентам проводилась тотальная колоноскопия.

Также обязательным было выполнение МРТ малого таза с в/в контрастированием на томографе с напряжением магнитного поля 3 Тесла.

Все исследования включали следующую последовательность: Т1-взвешенное изображение (ВИ), Т2-ВИ с короткой и длинной осью на анальный канал, Т2-ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани на анальный канал, Т1-ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани с внутривенным введением контрастного препарата в кубитальную вену. В протоколе были отражены следующие характеристики: локализация внутреннего и наружно-

го отверстий свища, протяжённость, топографо-анатомические характеристики (направление хода, расположение хода относительно наружного сфинктера, наличие затёков), оценка воспалительных изменений (наличие инфильтрата, абсцессов, вовлечение сфинктера).

Также производилась оценка функции континенции с применением шкалы CCFFIS и качества жизни пациента с использованием опросника SF-36 (MH (Mental Health) – оценка психического здоровья; PH (Physical Health) – оценка физического состояния).

Послеоперационное ведение пациентов

В послеоперационном периоде проводилась антибактериальная терапия препаратами широкого спектра действия (ципрофлоксацин, метронидазол).

Коррекция болевого синдрома проводилась в зависимости от степени его выраженности согласно визуально-аналоговой шкале (ВАШ). Применялась монотерапия нестероидными противовоспалительными препаратами либо комбинация с наркотическими анальгетиками в случае интенсивности боли более 6 баллов. Интенсивность болевого синдрома регистрировалась на 1-е, 7-е и 28-е сутки после операции.

Задержка стула не проводилась, первая дефекация осуществлялась после позыва с применением микроклизмы. Уход за раной заключался в ежедневных перевязках с обработкой водным раствором антисептика, последующим применением мазей на гидрофильной основе.

Оценка качества жизни проводилась через 14 и 28 дней, а также через 12 месяцев после операции с помощью опросника SF-36, уровень инконтиненции оценивался с помощью шкалы CCFFIS на 28-е сутки, а затем через 12 месяцев после операции.

Хирургическая техника

Предоперационная подготовка

Оперативное вмешательство осуществлялось в модифицированной литотомической позиции с применением субарахноидальной анестезии.

При интраоперационной ревизии производилось прокрашивание свищевого хода через наружное свищевое отверстие раствором красителя с целью идентификации внутреннего свищевого отверстия. В свищевой ход проводился пуговчатый зонд, с помощью которого дополнительно оценивались характер хода, степень вовлечения сфинктерного комплекса, а также вторичные

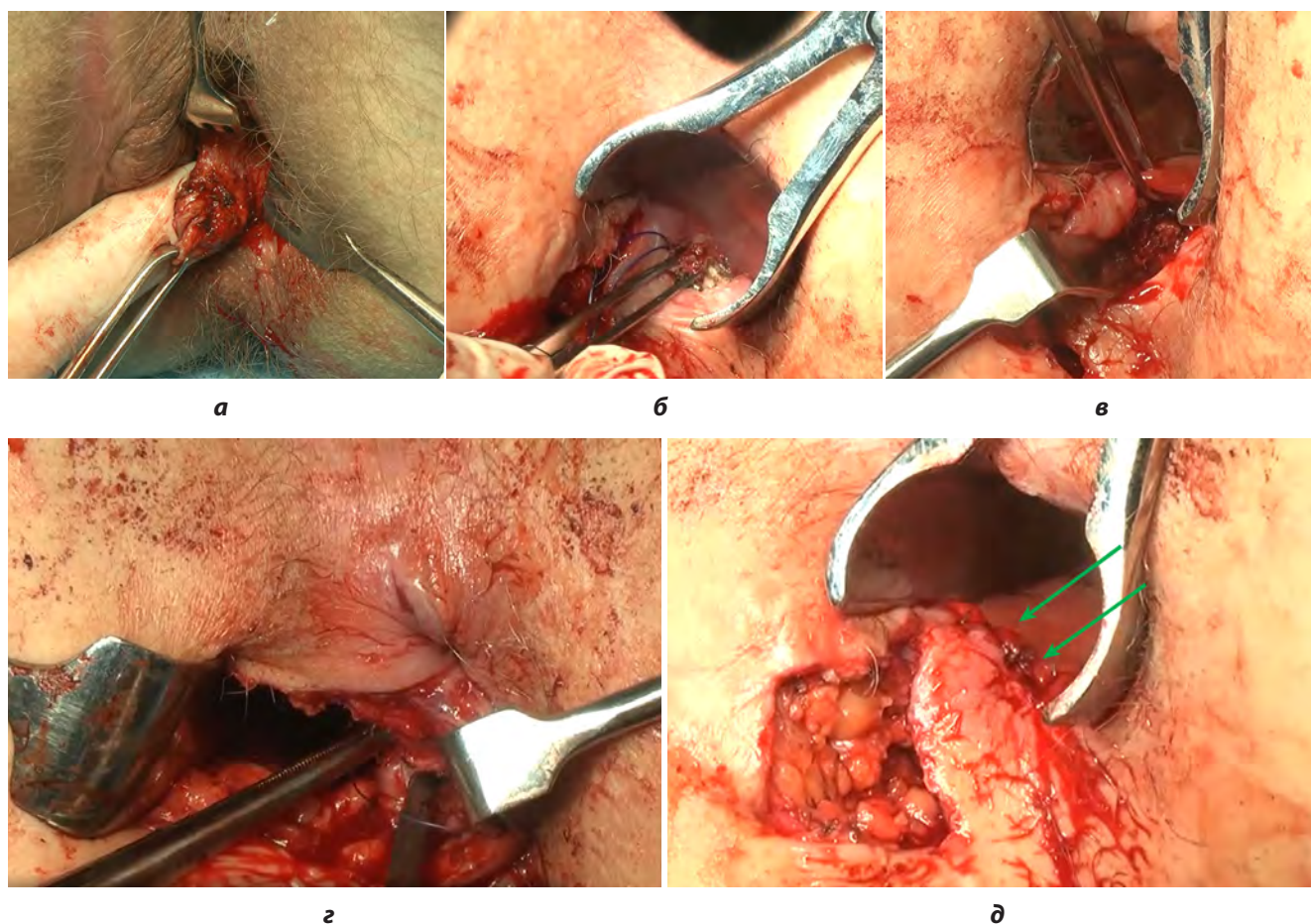


РИС. 3.

Ход операции в группе «Л»: **а** – этап фистулэктомии; **б** – ликвидация внутреннего свищевого отверстия; **в** – мобилизация слизисто-мышечного лоскута; **г** – ушивание дефекта в сфинктерном комплексе; **д** – фиксация лоскута к анодерме

FIG. 3.

Steps of surgery in Group "F": **a** – fistulectomy; **b** – excision of the internal opening; **c** – mobilization of the muco-muscular flap; **d** – suturing of the sphincteric defect; **e** – fixation of the flap to the anoderm

затёки. В случае соответствия критериям включения, пациент рандомизировался в одну из групп.

Техника *фистулэктомии с пластикой внутреннего отверстия слизистой-мышечным лоскутом (Л)*

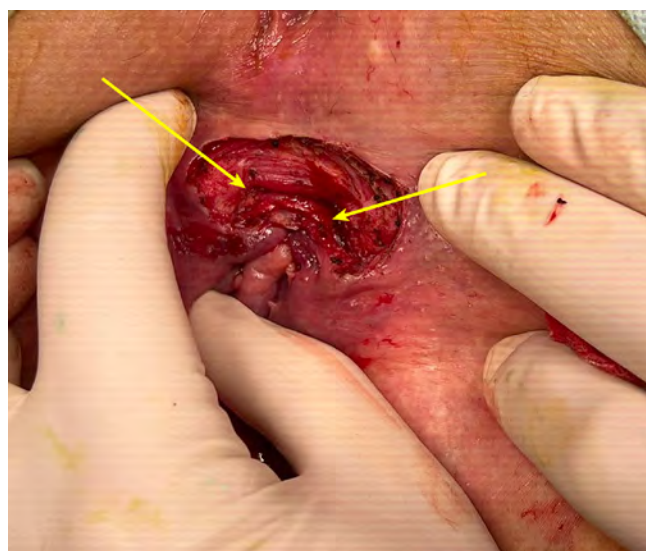
Наружное свищевое отверстие захватывалось зажимом Эллиса и с помощью электрокоагулятора выполнялся разрез кожи в его проекции. Затем свищевой ход последовательно выделялся единым блоком без рассечения тканей, располагающихся над фистулой.

Следующим этапом мобилизовался губовидный слизисто-мышечный лоскут стенки прямой кишки (соотношение ширины лоскута к его длине – не менее 2 : 1). Лоскут формировался в соответствии с размером дефекта сфинктера после ранее выполненной фистулэктомии.

Перемещённый лоскут фиксировался к дистальному краю дефекта без натяжения отдельными узловыми швами с использованием Vicryl/Polysorb 3/0. Дефект мышечного каркаса ушивался отдельными узловыми шва-



a



б



в



г

РИС. 4.

Ход операции в группе «УС»: **a** – визуализация задней стенки свищевых ходов при иссечении единым блоком; **б** – межсфинктерное пространство после фистулэктомии (указано стрелками); **в** – граница иссечения в проекции стенки анального канала (выделено пунктирной линией), визуализируется покрашенное внутреннее отверстие свища; **г** – внешний вид раны при операции УС (отдельные узловые швы на мышечном комплексе)

FIG. 4. Steps of surgery in Group "SR": **a** – visualization of the posterior wall of the fistula during excision with en-block; **б** – intersphincter space after fistulectomy (indicated by arrows); **в** – the border of internal opening excision (highlighted with a dotted line), the internal opening is painted; **г** – final appearance (separate sutures on the muscle complex)

ми со стороны раны (Vicryl/Polysorb 2/0). Наружная перианальная рана не ушивалась (рис. 3).

Техника иссечения свища в просвет с первичным ушиванием дефекта сфинктера (УС)

Наружное свищевое отверстие захватывалось зажимом Эллиса и с помощью электрокоагулятора выполнялся разрез кожи в его проекции. Затем разрез продолжался по ходу основного свищевого тракта по направлению к просвету анального канала. Выполнялось выделение хода из окружающих его тканей с сохранением целостности его просвета для ликвидации единым блоком и предотвращения фрагментации.

После полной ликвидации хода становится доступным для визуального контроля межсфинктерное пространство в ложе поражённой железы.

В проекции слизистой анального канала иссечение выполнялось с захватом внутреннего отверстия.

Последовательно, с помощью отдельных узловых швов (Vicryl/Polysorb 2/0) производилось ушивание дефекта сфинктера. Края сфинктера и подкожная жировая клетчатка сопоставлялись между собой с формированием плоской раневой поверхности без участков углубления. Ушивание слизистой анального канала, анодермы и кожи над раной не выполнялось (рис. 4).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Группы были сопоставимы по полу, возрасту, а также длительности установки лигатуры. В группе «Л» дренирующая лигатура устанавливалась статистически значимо чаще, чем в группе «УС» ($p = 0,036$). Данное различие, вероятно, проявилось в результате небольшого объёма выборки.

По данным МРТ количество и характер затёков в группах «Л» и «УС» статистически значимо не отличается.

При оценке качества жизни пациентов с помощью опросника SF-36 до операции не выявлено статистически значимых различий в обеих группах, ни по показателю PH (SF-36), ни в значениях MH (SF-36).

Продолжительность оперативного вмешательства в группах «Л» и «УС» составила 45 (20–160) и 33 (10–55) мин соответственно, при этом получены статистически значимые различия между группами ($p = 0,004$).

Объём кровопотери составил 3 (1–20) и 2 (1–10) мл в группах «Л» и «УС» соответственно ($p = 0,482$).

При статистическом анализе ВАШ на 1-е и 7-е сутки после операции отмечается статистически значимо боль-

ТАБЛИЦА 1
ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ, ВКЛЮЧЁННЫХ
В ИССЛЕДОВАНИЕ

TABLE 1
CHARACTERISTICS OF PATIENTS

Характеристики	Группа «Л» ($n = 46$)	Группа «УС» ($n = 46$)	p
Возраст, лет	40 ± 10	40 ± 11	0,884
Мужчины, n (%)	32 (69,6 %)	34 (73,9 %)	0,817
Женщины, n (%)	14 (30,4 %)	12 (26,1 %)	
Наличие лигатуры, n (%)	26 (56,2 %)	15 (32,6 %)	0,036
Длительность установки лигатуры до операции, дни	62 (24–397)	81 (18–545)	0,117
Локализация внутреннего свищевого отверстия:			
задняя, n (%)	27 (58,7 %)	25 (54,4 %)	0,785
передняя, n (%)	16 (34,8 %)	17 (37 %)	
боковая, n (%)	3 (6,5 %)	4 (8,6 %)	
Наличие затёка			
да, n (%)	11 (23,9 %)	5 (10,9 %)	0,170
нет, n (%)	35 (76,1 %)	41 (89,1 %)	
Локализация затёка			
ишиоректальный	3 (6,5 %)	4 (8,7 %)	0,209
интерсфинктерный	3 (6,5 %)	2 (4,3 %)	
сублеваторный	4 (8,7 %)	0	
SF-36 (MH)	53,1 (53,1–54,0)	53,1 (46,2–54,0)	0,151
SF-36 (PH)	54,2 (53,5–57,6)	54,8 (53,5–57,6)	0,914

ший болевой синдром в группе с пластикой слизисто-мышечным лоскутом стенки прямой кишки в сравнении с первичным ушиванием дефекта сфинктера ($p < 0,05$), однако спустя 28 дней эта разница перестаёт быть существенно статистически значимой ($p = 0,733$).

В раннем послеоперационном периоде были зафиксированы следующие осложнения: кровотечение из раны, потребовавшее повторной госпитализации одного пациента в группе. Так же в одном наблюдении в этой группе наблюдалось нагноение раны, что потребовало дополнительного дренирования и санаций растворами антисептиков. Кроме того, отмечалось два случая ретракции лоскута, которые не требовали повторного хирургического вмешательства, а консервативное лечение заключалось в трансанальном промывании участ-

ка несостоятельности растворами антисептика. В группе «УС» зафиксировано два случая частичного расхождения швов на мышечном комплексе с последующим заживлением раны вторичным натяжением.

Группы были сопоставимы по количеству и характеру осложнений.

Сроки заживления наружной перианальной раны в группе «Л» составили $30,10 \pm 1,99$ дня, в группе «УС» – $26,73 \pm 2,55$ дня и не имели статистически значимых различий ($p = 0,311$).

В послеоперационном периоде нарушение функции держания в группе «Л» наблюдалось у 7 (15,2 %) человек, в группе «УС» – у 10 (21,7 %) пациентов ($p = 0,591$) (рис. 5).

При оценке качества жизни пациентов через 14 и 28 дней после операции, а также через 12 месяцев статистически значимых различий не получено. При этом статистически значимая разница получена только для оценки физического статуса (SF-36: PH) на 14-е сутки ($p = 0,009$), что отражено на рисунке 6.

Возвращение к труду в группе «УС» наступило раньше, чем в группе «Л» и составило 7 (2–14) и 8 (4–20) дней соответственно ($p = 0,005$).

Количество рецидивов заболевания в группе «Л» составило 11 (23,9 %) случаев, в группе «УС» – 3 (6,5 %), при этом определяется статистически значимая разница в исследуемых группах ($p = 0,042$).

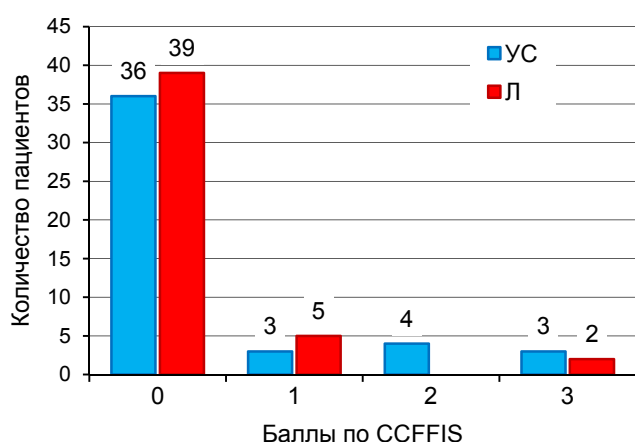


РИС. 5.

Оценка инконтиненции в послеоперационном периоде в баллах по CCFFI

FIG. 5.

Assessment of postoperative incontinence with CCFFI scores

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Поиск оптимального метода лечения трансфинктерных свищей прямой кишки является сложной задачей для колоректальных хирургов вследствие ряда аспектов, основными из которых являются сохранение функции держания и предотвращение рецидива в послеоперационном периоде.

На сегодняшний день хорошо известна позиция в отношении свищей прямой кишки, занимающих

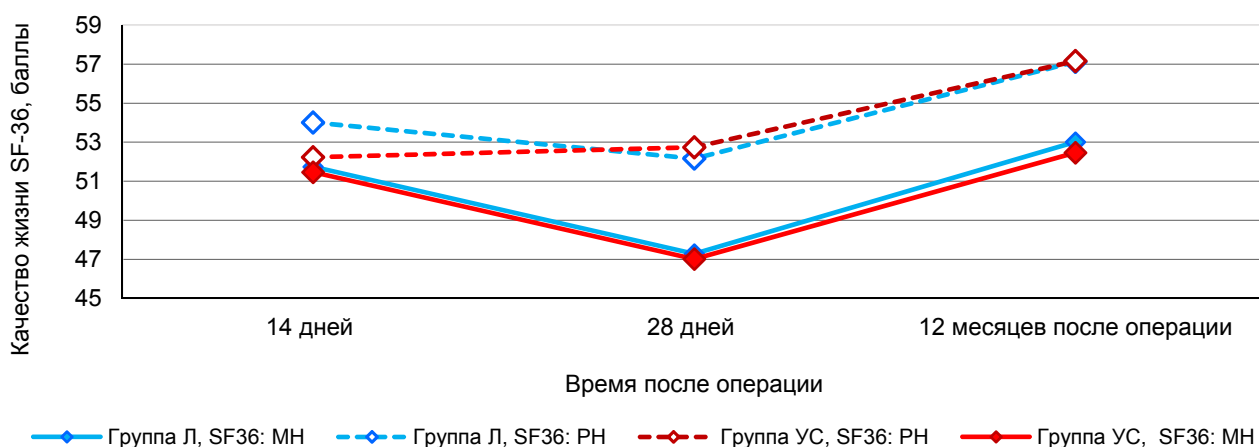


РИС. 6.

Качество жизни в послеоперационном периоде: SF-36: MH – ментальный статус; SF-36: PH – физический статус

FIG. 6.

Postoperative quality of life: SF-36: MH – mental status; SF-36: PH – physical status

до 1/3 сфинктерного комплекса, при которых рекомендовано выполнение рассечения или иссечения свища в просвет кишки. Нарушение функции держания после подобных вмешательств составляет 0–45 % [11] на фоне высокой вероятности успеха операции от 92 до 97 %.

Для транссфинктерных свищей, занимающих более 1/3 сфинктерного комплекса, рекомендованы различные сфинктеросохраняющие методики [12, 13]. Преимуществом данного подхода является низкий уровень инконтиненции, недостатком – высокий уровень рецидивов даже при высокой квалификации хирурга референсного центра [7, 13]. При этом эффективность процедуры в отношении заживления составляет от 65,6 до 83,7 % [14] для криптоглангулярных свищей.

Отсутствие чёткой позиции для такой непростой категории пациентов, когда речь идёт о вовлечении в патологический процесс участка сфинктерного комплекса, начиная с 1/3 и достигая уровня 2/3, обеспечивает условия для дальнейшего поиска идеального метода лечения.

На практике для определения вовлечения запирающего аппарата чаще ориентировались на пальцевое и зондовое исследования, что носило достаточно субъективный характер. Появление более точных методов определения высоты расположения свища (трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ), МРТ органов малого таза) невольно породило вопрос о возможности безопасного с точки зрения континенции изменения границ использования операции иссечения свища с восстановлением сфинктера.

Накопленный в клинике опыт и единичные сообщения в литературе свидетельствовали о том, что формирование «безопасной» границы иссечения свища с последующей реконструкцией запирающего аппарата происходило в эпоху, когда невозможно было уверенно определить высоту расположения хода и объём порции сфинктера ниже этого уровня.

Тем не менее, иссечение свища в просвет с первичной сфинктеропластикой в настоящее время рутинно используется хирургами для лечения простых аноректальных свищей низкого уровня с высокой долей излечения и без существенной компрометации функции сфинктера [2, 15, 16]. Использование фистулэктомии в разных модификациях для свищей высокого уровня применяется лишь рядом авторов с удовлетворительными функциональными результатами и относительно низкой частотой рецидивов – 12 % [17].

С целью улучшения функциональных результатов в середине XX в. было предложено комбинировать эксцизионный этап с последующим ушиванием сфинктера или подшиванием краёв раны ко дну. Однако ряд авторов в своих работах высказывали отрицательные доводы в отношении любого рода пластического этапа при иссечении свища ввиду потенциального инфицирования раны, расхождения краёв сфинктера и последующей инконтиненции.

В нашем исследовании проведено сравнение двух эксцизионных методов лечения для высоких транссфинктерных аноректальных свищей.

В ходе работы при оценке промежуточных результатов была получена статистически значимая разница в отношении рецидивов заболевания между группами «Л» и «УС», что позволило подтвердить гипотезу и обновить исследование преждевременно по этическим причинам. При этом удалось доказать безопасность методики иссечения свища в просвет с ушиванием дефекта сфинктера с точки зрения функциональных результатов, что расширяет показания к применению для пациентов с высотой вовлечения запирающего аппарата более 1/3 (менее 2/3).

При анализе результатов было установлено, что длительность операции статистически значимо больше у пациентов с формированием слизисто-мышечного лоскута. Этот факт, вероятно, связан с тем, что процесс иссечения свища без разделения волокон сфинктера более затруднителен в техническом плане. Кроме того, продолжительность вмешательства увеличивается и за счёт формирования лоскута в соответствии с определёнными требованиями (достаточная мобильность, адекватное кровоснабжение).

Отмечаются и статистически значимые различия в интенсивности болевого синдрома: у пациентов в группе «Л» показатели по ВАШ статистически значимо выше на 1-е и 7-е сутки.

Выявленная разница в качестве жизни у пациентов на 14-е сутки отмечается только при анализе физического статуса. Статистически значимые различия в виде более низких показателей SF-36: РН у пациентов в группе «Л» могут быть обусловлены болевым синдромом, размерами раневого дефекта, снижением трудоспособности.

Инконтиненция диагностировалась у пациентов обеих групп, однако без статистически значимой разницы ($p = 0,59$). Степень инконтиненции, в соответствии со шкалой CCFFIS, у всех пациентов не превышала 3 баллов, что соответствует минимально выраженным проявлениям недержания. По данным метаанализа I. Balciscueta и соавт., частота развития инконтиненции возрастает с увеличением толщины лоскута [18].

При этом мы не получили статистически значимой разницы в функциональных результатах в сравниваемых группах, однако частота рецидивов заболевания была статистически значимо выше в группе с пластикой лоскутом.

Основным ограничением данного исследования является его односторонний характер. Операции выполнялись в референсном центре при участии хирургов экспертного уровня. Представленные методы в руках колопроктологов других клиник могут сопровождаться худшими результатами, что обусловлено нахождением их на кривой обучения. Необходимо проведение дальнейших мультицентровых исследований с привлечением хирургов, занимающихся лечением свищей.

Также в исследование не включались пациенты с рецидивными свищами и наличием инконтиненции, поэтому для такой категории больных метод с иссечением свища в просвет с реконструкцией сфинктера следует рекомендовать с осторожностью.

Ещё одним ограничением является тот факт, что после предварительного анализа данных пациентов ввиду получения статистически значимой разницы в количестве рецидивов заболевания исследование было остановлено по этическим соображениям.

ВЫВОДЫ

Методика иссечения свища в просвет кишки с первичным ушиванием сфинктерного комплекса для лечения высоких транссфинктерных фистул является безопасной с точки зрения развития инконтиненции, сопровождается меньшим количеством рецидивов в сравнении с пластикой лоскутом. Полученные результаты могут расширить показания для лечения высоких анаоректальных свищей при вовлечении от 1/3 до 2/3 сфинктерного комплекса без значимого риска для функциональных результатов. Для планирования тактики хирургического лечения с позиций вовлечения в патологический процесс запирательного аппарата, наличия вторичных затёков требуется предоперационная диагностика высокой точности, в частности МРТ малого таза с в/в контрастированием.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов в отношении данной работы.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Shawki S, Wexner SD. Idiopathic fistula-in-ano. *World J Gastroenterol*. 2011; 17(28): 3277-3285. doi: 10.3748/wjg.v17.i28.3277
2. De Hous N, Van Den Broeck T, De Gheldere C. Fistulectomy and primary sphincteroplasty (FIPS) to prevent keyhole deformity in simple anal fistula: A single-center retrospective cohort study. *Acta Chir Belg*. 2020; 121(5): 308-313. doi: 10.1080/00015458.2020.1753151
3. Garg P, Sodhi SS, Garg N. Management of complex cryptoglandular anal fistula: Challenges and solutions. *Clin Exp Gastroenterol*. 2020; 13: 555-567. doi: 10.2147/CEG.S198796
4. Litta F, Parello A, Ferri L, Torrecilla NO, Marra AA, Orefice R, et al. Simple fistula-in-ano: Is it all simple? A systematic review. *Tech Coloproctol*. 2021; 25(4): 385-399. doi: 10.1007/s10151-020-02385-5
5. Emile SH, Khan SM, Adejumo A, Koroye O. Ligation of intersphincteric fistula tract (LIFT) in treatment of anal fistula: An updated systematic review, meta-analysis, and meta-regression of the predictors of failure. *Surgery (United States)*. 2020; 167(2): 484-492. doi: 10.1016/j.surg.2019.09.012

Сведения об авторах

Чурина Юлия Александровна – ассистент кафедры хирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), e-mail: churina@kkmx.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9642-8260>

Шлык Дарья Дмитриевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), e-mail: shlykdarya@gmail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9232-6520>

Рзаев Рамин Теймурхан-оглы – кандидат медицинских наук, врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики УКБ № 2, ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), e-mail: ramin-rz@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6005-6247>

6. Adamina M, Ross T, Guenin MO, Warschkow R, Rodger C, Cohen Z, et al. Anal fistula plug: A prospective evaluation of success, continence and quality of life in the treatment of complex fistulae. *Colorectal Disease*. 2014; 16(7): 547-554. doi: 10.1111/codi.12594

7. de Bonnechese G, Lefevre JH, Aubert M, Lemarchand N, Fathallah N, Pommaret E, et al. Laser ablation of fistula tract (LAFT) and complex fistula-in-ano: "The ideal indication" is becoming clearer. *Tech Coloproctol*. 2020; 24(7): 695-701. doi: 10.1007/s10151-020-02203-y

8. Göttgens KWA, Smeets RR, Stassen LPS, Beets G, Breukink SO. Systematic review and meta-analysis of surgical interventions for high cryptoglandular perianal fistula. *Int J Colorectal Dis*. 2015; 30(5): 583-593. doi: 10.1007/s00384-014-2091-8

9. Rockwood TH, Church JM, Fleshman JW, Kane RL, Mavrantoni C, Thorson AG, et al. Patient and surgeon ranking of the severity of symptoms associated with fecal incontinence: The fecal incontinence severity index. *Dis Colon Rectum*. 1999; 42(12): 1525-1532. doi: 10.1007/BF02236199

10. Ware JE. SF-36 Health Survey update. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2000; 25(24): 3130-3139. doi: 10.1097/00007632-200012150-00008

11. Jordán J, Roig JV, García-Armengol J, García-Granero E, Solana A, Lledó S. Risk factors for recurrence and incontinence after anal fistula surgery. *Colorectal Disease*. 2010; 12(3): 254-260. doi: 10.1111/j.1463-1318.2009.01806.x

12. Garcia-Aguilar J, Wong KS, Rothenberger DA. Management of recurrent anal fistula. *Semin Colon Rectal Surg*. 1998; 9(3): 183-191.

13. Van Onkelen RS, Gosselink MP, Schouten WR. Is it possible to improve the outcome of transanal advancement flap repair for high transsphincteric fistulas by additional ligation of the intersphincteric fistula tract? *Dis Colon Rectum*. 2012; 55(2): 163-166. doi: 10.1097/DCR.0b013e31823c0f74

14. Stellingwerf ME, Van Praag EM, Tozer PJ, Bemelman WA, Buskens CJ. Systematic review and meta-analysis of endorectal advancement flap and ligation of the intersphincteric fistula tract for cryptoglandular and Crohn's high perianal fistulas. *BJO Open*. 2019; 3(3): 231-241. doi: 10.1002/bjs5.50129

15. Sheikh P. Controversies in fistula in ano. *Indian J Surg*. 2012; 74(3): 217-220. doi: 10.1007/s12262-012-0594-5

16. Ratto C, Litta F, Parello A, Zaccone G, Donisi L, De Simone V. Fistulotomy with end-to-end primary sphincteroplasty for anal fistula. *Dis Colon Rectum*. 2013; 56(2): 226-233. doi: 10.1097/DCR.0b013e31827aab72

17. Hirschburger M, Schwandner T, Hecker A, Kierer W, Weinel R, Padberg W. Fistulectomy with primary sphincter reconstruction in the treatment of high transsphincteric anal fistulas. *Int J Colorectal Dis*. 2014; 29(2): 247-252. doi: 10.1007/s00384-013-1788-4

18. Balciscueta Z, Uribe N, Balciscueta I, Andre-Ballester JC, García-Granero E. Rectal advancement flap for the treatment of complex cryptoglandular anal fistulas: A systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis*. 2017; 32(5): 599-609. doi: 10.1007/s00384-017-2779-7

Балабан Владимир Владимирович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФGAOY BO Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), e-mail: balaban@kkmx.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7226-4641>
Царьков Пётр Владимирович – доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФGAOY BO Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), e-mail: tsarkov@kkmx.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7134-6821>

Information about the authors

Yuliya A. Churina – Teaching Assistant at the Department of Surgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), e-mail: churina@kkmx.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9642-8260>

Darya D. Shlyk – Cand. Sc. (Med.), Assistant Professor at the Department of Surgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), e-mail: shlykdarya@gmail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9232-6520>

Ramin T. Rzayev – Cand. Sc. (Med.), Radiologist at the Department of Radiology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), e-mail: ramin-rz@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6005-6247>

Vladimir V. Balaban – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor at the Department of Surgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), e-mail: balaban@kkmx.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7226-4641>

Petr V. Tsarkov – Dr. Sc. (Med.), Professor at the Department of Surgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), e-mail: tsarkov@kkmx.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7134-6821>

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ EXPERIMENTAL RESEARCHES

ВЛИЯНИЕ ОЖИРЕНИЯ НА ТОНУС ГЛАДКИХ МЫШЦ БРОНХОВ КРЫС

РЕЗЮМЕ

Бирулина Ю.Г.,
Иванов В.В.,
Буйко Е.Е.,
Воронкова О.В.,
Хасанова Р.Р.,
Вольхина М.О.,
Носарев А.В.,
Гусакова С.В.

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

Автор, ответственный за переписку:
Бирулина Юлия Георгиевна,
e-mail: birulina20@yandex.ru

Обоснование. Избыточная масса тела и ожирение являются ключевыми факторами для возникновения множества морфофункциональных нарушений в различных органах и тканях, в том числе в бронхолегочной системе.

Цель исследования. Изучить влияние метаболических нарушений, возникающих на фоне ожирения, на состояние тонуса воздухоносных путей крыс.

Материалы и методы. Ожирение у крыс-самцов Wistar индуцировали с использованием высокожировой и высокоуглеводной диеты (ВЖВУД). У животных измеряли массу тела и жировой ткани, извлекали комплекс сердце-лёгкие. В сыворотке крови оценивали содержание глюкозы, инсулина, лептина, триглицеридов, холестерина. Открытым способом получали бронхоальвеолярную лаважную жидкость, в которой определяли концентрацию белка, интерлейкина (IL) 6 и IL-10. Сократительную активность изолированных гладкомышечных сегментов бронхов изучали механографическим методом. Оценивали влияние ацетилхолина (10^{-7} – 10^{-4} М), индометацина (10^{-5} М), форсколина (10^{-7} – 10^{-5} М) на изменение тонуса гладких мышц воздухоносных путей.

Результаты. ВЖВУД приводила к увеличению массы тела, висцеральному ожирению, гипергликемии, инсулинорезистентности, лептинемии, дислипидемии у крыс опытной группы. В бронхоальвеолярной лаважной жидкости экспериментальных животных обнаружено повышение содержания белка и IL-6, которое положительно коррелировало с уровнем лептина и массой жировой ткани. У крыс с ожирением происходило усиление сократительных ответов гладкомышечных сегментов бронхов в ответ на действие холиномиметика ацетилхолина. Бронхоконстрикторное действие ацетилхолина снижалось при воздействии ингибитора циклооксигеназы индометацина. В свою очередь, активатор аденилатциклазы форсколин вызывал расслабление гладких мышц сегментов воздухоносных путей крыс обеих групп, более выраженное в опытной группе.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о том, что изменение реактивности дыхательных путей может являться причиной бронхоспастических состояний при ожирении и индуцируемой им воспалительной реакции в респираторной системе.

Ключевые слова: бронхи, гладкие мышцы, ожирение, воспаление, инсулинорезистентность

Для цитирования: Бирулина Ю.Г., Иванов В.В., Буйко Е.Е., Воронкова О.В., Хасанова Р.Р., Вольхина М.О., Носарев А.В., Гусакова С.В. Влияние ожирения на тонус гладких мышц бронхов крыс. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(3): 201-208. doi: 10.29413/ABS.2023-8.3.22

Статья поступила: 11.01.2023

Статья принята: 29.05.2023

Статья опубликована: 11.07.2023

INFLUENCE OF OBESITY ON THE TONE OF BRONCHIAL SMOOTH MUSCLES IN RATS

Birulina Ju.G.,
Ivanov V.V.,
Buyko E.E.,
Voronkova O.V.,
Hasanova R.R.,
Volkhina M.O.,
Nosarev A.V.,
Gusakova S.V.

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

Corresponding author:
Julia G. Birulina,
e-mail: birulina20@yandex.ru

ABSTRACT

Background. Overweight and obesity are key factors for the occurrence of many morphofunctional disorders in organs and tissues, including bronchopulmonary system.

The aim. To study the influence of metabolic disorders that occur against the background of obesity on the state of the airways tone in rats.

Materials and methods. Obesity in male Wistar rats was induced using a high-fat and high-carbohydrate diet. In animals, body weight and fat mass were measured, and the heart-lung complex was extracted. In blood serum, the levels of glucose, insulin, leptin, triglycerides, and cholesterol were assessed. Bronchoalveolar lavage fluid was obtained by an open method, in which the concentration of protein, interleukin (IL) 6 and IL-10 was determined. The contractile activity of the isolated bronchial smooth muscle segments was studied using mechanographic method. The effect of acetylcholine (10^{-7} – 10^{-4} M), indomethacin (10^{-5} M), and forskolin (10^{-7} – 10^{-5} M) on the changes in the tone of airway smooth muscles was assessed.

Results. High-fat and high-carbohydrate diet caused an increase in body weight, visceral obesity, hyperglycemia, insulin resistance, leptinemia, dyslipidemia in rats of the experimental group. In the bronchoalveolar lavage fluid of experimental animals, an increase in the content of protein and IL-6 was found, which positively correlated with the level of leptin and the fat mass. In obese rats, the contractile responses of bronchial smooth muscle segments increased in response to the effect of the cholinergic agent acetylcholine. The bronchoconstrictor effect of acetylcholine was reduced by the cyclooxygenase inhibitor indomethacin. In turn, the adenylate cyclase activator forskolin caused relaxation of the airway segments smooth muscles in rats of both groups, which was more pronounced in the experimental group.

Conclusion. The obtained results indicate that the change in the reactivity of the respiratory tract can be the cause of bronchospastic conditions in obesity and of the inflammatory reaction in the respiratory system induced by obesity.

Key words: bronchi, smooth muscles, obesity, inflammation, insulin resistance

Received: 11.01.2023
Accepted: 29.05.2023
Published: 11.07.2023

For citation: Birulina Ju.G., Ivanov V.V., Buyko E.E., Voronkova O.V., Hasanova R.R., Volkhina M.O., Nosarev A.V., Gusakova S.V. Influence of obesity on the tone of bronchial smooth muscles in rats. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(3): 201-208. doi: 10.29413/ABS.2023-8.3.22

ВВЕДЕНИЕ

Хронические неинфекционные респираторные заболевания представляют собой актуальную медико-социальную проблему вследствие высокой заболеваемости и ранней инвалидизации пациентов [1, 2]. В качестве факторов риска развития бронхолегочной патологии исследователями рассматриваются избыточная масса тела и алиментарное ожирение [3, 4]. Существующие на сегодняшний день данные указывают на тесную связь между хроническим системным воспалением, индуцированным нутриентами, метаболитами и биологически активными веществами клеточных элементов жировой ткани, и развитием повышенной реактивности воздухоносных путей [1, 5]. В ряде клинических исследований отмечается, что у пациентов, страдающих бронхиальной астмой и ожирением, наблюдаются более высокая частота обострений, ослабленный ответ на лечение кортикостероидами и низкое качество жизни [6, 7].

Регуляторные механизмы, лежащие в основе подобных нарушений, являются предметом дискуссии, но, как показано, прямо связаны с дисфункцией сократительной активности гладкомышечных клеток стенки воздухоносных путей [8, 9]. Недавнее исследование продемонстрировало, что клетки гладкой мускулатуры дыхательных путей при ожирении характеризуются не только усилением генерации сокращений за счёт кальций-опосредованного механизма, но и изменением своего биоэнергетического профиля, сопровождающегося повышением скорости гликолиза [10]. Наряду с этим отмечено, что избыточное накопление жировой ткани и ассоциированные с этим метаболические нарушения могут изменять клеточный состав и способствовать ремоделированию дыхательных путей посредством различных молекулярных механизмов, составляющих основу системного воспаления [11, 12].

Поскольку патологический процесс в бронхолегочной системе формируется медленно, и клинические проявления дыхательной недостаточности значительно отсрочены, исследование патогенеза нарушений функции дыхания у пациентов с ожирением представляется затруднительным. Поэтому особый интерес представляет использование биологических моделей, позволяющих оценить роль алиментарного ожирения в развитии и прогрессировании патологического процесса в органах респираторной системы [12, 13].

В связи с этим **целью работы** явилось изучение влияния метаболических нарушений, возникающих на фоне ожирения, на состояние тонуса воздухоносных путей крыс.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперимент был выполнен на 18-недельных крысах-самцах Wistar ($n = 18$), которые в течение 3 месяцев находились на высокожировой и высокоуглеводной диете (ВЖВУД) [14]. Животные контрольной группы ($n = 15$) в течение этого периода получали стан-

дартный лабораторный корм. При работе с экспериментальными животными придерживались принципов гуманности, изложенных в директивах Европейского сообщества (86/609/EEC) и Хельсинкской декларации; исследование одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (заключение № 8201 от 27.03.2020).

В конце эксперимента животных подвергали CO_2 -эвтаназии. Выполняли забор крови из сердца, которую затем центрифугировали в течение 10 мин при 2000 г для получения сыворотки. Извлекали висцеральную жировую ткань, комплекс сердце-легкие. Для определения удельной массы жировой ткани выполняли взвешивание образцов на аналитических весах (Pioneer PX224; OHAUS, КНР).

Открытым способом на изолированном комплексе сердце-лёгкие выполняли бронхоальвеолярный лаваж [15]. В лаважной жидкости определяли концентрацию белка спектрофотометрически (BCA Protein Assay Kit; Sigma-Aldrich, США) и цитокинов интерлейкинов (IL) 6 и IL-10 иммуноферментным методом (наборы Bender MedSystems GmbH, Австрия). В сыворотке крови определяли концентрацию глюкозы (Glucose-TR; Chronolab, Испания), триглицеридов, холестерина (наборы Triglycerides, Cholesterol соответственно; Chronolab, Испания) колориметрическим методом, инсулина (Insulin Rat ELISA Kit; Thermo Fisher Scientific, США) и лептина (Rat Leptin ELISA Kit; ELK Biotechnology, КНР) – иммуноферментным методом. Индекс HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) рассчитывали как сывороточный инсулин $\times$ сывороточная глюкоза / 22,5.

Механическое напряжение изолированных гладкомышечных сегментов воздухоносных путей (до 2-го порядка) крыс регистрировали механографическим методом (Myobath II; WPI, Германия). Полученные препараты инкубировали в аэрируемых камерах (95 % O_2 , 5 % CO_2), заполненных физиологическим раствором Кребса (37 °C, pH = 7,35–7,40). Контрактуру сегментов вызывали раствором хлорида калия (30 мМ) или ацетилхолином (10^{-5} М), амплитуду сократительных ответов на которые принимали за 100 %. Изучали эффекты ацетилхолина (10^{-7} – 10^{-4} М), индометацина (10^{-5} М), форсколина (10^{-7} – 10^{-5} М) (все – Sigma-Aldrich, США) на сократительные реакции сегментов воздухоносных путей.

Статистическую обработку результатов исследования выполняли в программе SPSS Statistics 23 (IBM Corp., США). Полученные данные, подчиняющиеся нормальному закону распределения, представлены в виде среднего (M) и стандартного отклонения ($\pm SD$), не подчиняющиеся – в виде медианы (Me) и 25-го и 75-го перцентилей (Q_{25} ; Q_{75}). Для анализа различий между выборками использовали t -критерий Стьюдента или U -критерий Манна – Уитни. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Для оценки взаимосвязи между показателями определяли коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У животных, находившихся в течение 12 недель на специальной ВЖВУД, происходило увеличение массы тела, удельной массы висцеральной жировой ткани. ВЖВУД способствовала повышению уровня глюкозы, инсулина и лептина в сыворотке крови крыс опытной группы (табл. 1). Величина индекса инсулинорезистентности НОМА-IR у животных, получавших высокожировую и высокоуглеводный рацион, статистически не превышала таковую у контрольной группы (табл. 1). У крыс опытной группы также наблюдалось статистически значимое увеличение содержания в крови триглицеридов и холестерина по сравнению с контрольными животными (табл. 1).

Исследование бронхоальвеолярной лаважной жидкости позволило выявить увеличение концентрации белка в 1,5 раза у крыс экспериментальной группы по сравнению с данными группы контроля ($1,1 \pm 0,3$ г/л в опытной группе против $0,7 \pm 0,2$ г/л в контрольной; $p = 0,037$). Также у животных опытной группы было обнаружено статистически значимое повышение концентрации IL-6 в лаважной жидкости ($9,7$ ($9,4$; $15,7$) пг/мл в опытной группе против $5,3$ ($4,7$; $9,2$) пг/мл в контрольной; $p = 0,007$), тогда как уровень IL-10 между исследуемыми группами не различался. Была установлена положительная корреляция между уровнем лептина в сыворотке крови и концентрацией белка ($r = 0,355$; $p = 0,020$) и IL-6 ($r = 0,573$; $p = 0,005$), а также массой жировой ткани и уровнем IL-6 ($r = 0,486$; $p = 0,005$) в лаважной жидкости.

В результате изучения констрикторных реакций гладких мышц воздухоносных путей было установлено, что действие неселективного агониста холинорецепторов ацетилхолина (10^{-7} – 10^{-4} М) вызывало дозозависимое увеличение механического напряжения сегментов бронхов крыс контрольной и опытной групп (рис. 1). При этом амплитуда сократительных ответов кольцевых сегментов у животных опытной группы была выше,

чем в контрольной группе, в диапазоне концентраций от 5×10^{-6} до 5×10^{-4} М ($p < 0,05$). Предобработка сегментов воздухоносных путей ингибитором циклооксигеназы индометацином (10^{-5} М) в течение 40 мин вызвала снижение ацетилхолин-индуцированного сокращения сегментов как в контрольной, так и в опытной группе (рис. 1). Статистически значимые различия были выявлены при действии ацетилхолина в концентрациях 5×10^{-6} – 10^{-4} М ($p < 0,05$). Воздействие индометацина в большей степени приводило к угнетению механического напряжения сегментов контрольной группы. Активация аденилатциклазы путём добавления форсколина (10^{-7} – 10^{-5} М) на фоне предсокращения сегментов бронхов ацетилхолином вызывала дозозависимое снижение амплитуды сократительного ответа сегментов, полученных от животных обеих групп исследования (рис. 2). Причём более выраженное падение механического напряжения отмечалось у сегментов крыс экспериментальной группы.

ОБСУЖДЕНИЕ

Висцеральное ожирение является триггером для возникновения множества метаболических нарушений, опосредующих нейроиммуноэндокринную дисфункцию на системном уровне [1, 3]. Современные исследования показывают, что хроническое воспаление, ассоциированное с гипертрофией адипоцитов и нарушением их секреторного статуса, прочно связано с развитием гиперреактивности воздухоносных путей и может являться причиной респираторной патологии [3, 5, 9].

Ключевым звеном патогенеза бронхолегочной патологии являются воспаление и ремоделирование воздухоносных путей, которые регулируются различными видами клеток, включая иммунные, эпителиальные, клетки гладкой мускулатуры и фибробласты. При ожирении иммунокомпетентные клетки дыхательных путей могут из-

ТАБЛИЦА 1
ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ
КРЫС КОНТРОЛЬНОЙ И ОПЫТНОЙ ГРУППЫ (M $\pm$ SD)

Показатели	Контрольная группа (n = 15)	Опытная группа (n = 18)
Масса тела, г	433,3 $\pm$ 39,4	489,1 $\pm$ 47,9 ($p = 0,01$)
Удельная масса жировой ткани, г	2,2 $\pm$ 0,2	4,3 $\pm$ 0,6 ($p < 0,001$)
Глюкоза натощак, mM	4,7 $\pm$ 0,5	6,6 $\pm$ 0,4 ($p < 0,001$)
Инсулин, пМ	11,2 $\pm$ 0,8	24,2 $\pm$ 5,6 ($p = 0,001$)
НОМА-IR	0,4 $\pm$ 0,1	1,3 $\pm$ 0,4 ($p = 0,004$)
Лептин, нг/мл	3,1 $\pm$ 0,3	4,5 $\pm$ 0,1 ($p = 0,01$)
Холестерол, mM	1,7 $\pm$ 0,2	2,3 $\pm$ 0,3 ($p = 0,001$)
Триглицериды, mM	0,7 $\pm$ 0,2	1,7 $\pm$ 0,5 ($p = 0,001$)

Примечание. p – статистически значимые различия с контрольной группой.

TABLE 1
PHYSIOLOGICAL AND BIOCHEMICAL PARAMETERS
IN RATS FROM CONTROL AND EXPERIMENTAL GROUPS
(M $\pm$ SD)

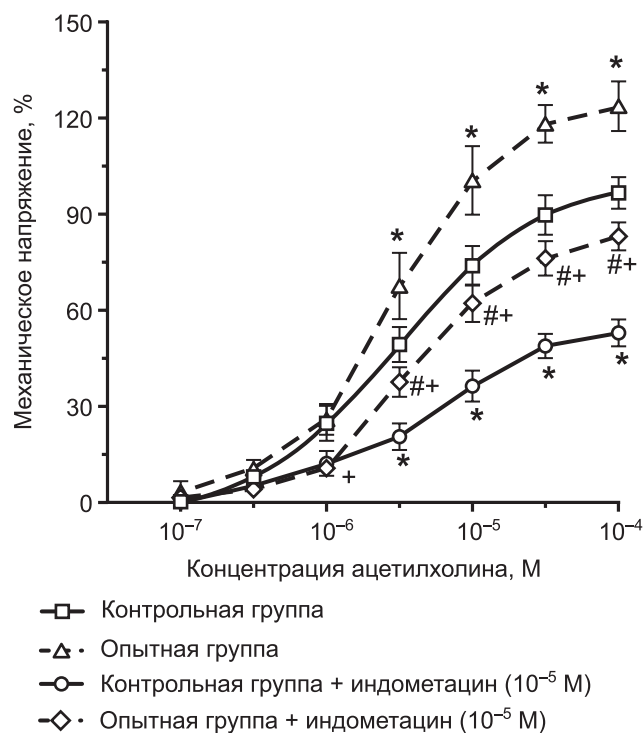


РИС. 1.

Влияние ацетилхолина на сократительные реакции гладких мышц бронхов крыс контрольной и опытной группы:

* – различия с контрольной группой статистически значимы при $p < 0,05$; # – различия с контрольной группой + индометацин (10^{-5} М) статистически значимы при $p < 0,05$; + – различия с опытной группой статистически значимы при $p < 0,05$

FIG. 1.

The effect of acetylcholine on the contractile responses of bronchial smooth muscles in rats of control and experimental groups: * – statistically significant differences with the control group at $p < 0.05$; # – statistically significant differences with the control group + indomethacin (10^{-5} M) at $p < 0.05$; + – statistically significant differences with experimental group at $p < 0.05$

менять свой функциональный фенотип с преобладанием провоспалительной дифференцировки, что приводит к гиперсекреции воспалительных цитокинов, утолщению стенки бронхов, субэпителиальному фиброзу, неоваскуляризации и усилению пролиферации и гипертрофии гладкомышечных клеток [11, 12]. В работах A. Kurokawa и соавт. [8], K. Watanabe и соавт. [16] показано, что гормон лептин, который секретируется почти исключительно адипоцитами, может усиливать гиперреактивность воздухоносных путей за счёт увеличения продукции медиаторов воспаления и ускорения дифференцировки миофибробластов. Наряду с этим лептин увеличивает экспрессию молекул межклеточной адгезии ICAM-1 в эпителиальных клетках, что способствует проникновению эозинофилов и нейтрофилов крови в слизистую дыхательных путей [17], а продуцируемые эпителиальными клетками различные провоспалительные цитокины (IL-6, IL-8, IL-12, IL-12p40, IL-25, IL-33, CCL и др.) усугубляют воспалительную реакцию воздухоносных путей и их гиперреактивность [11]. Активи-

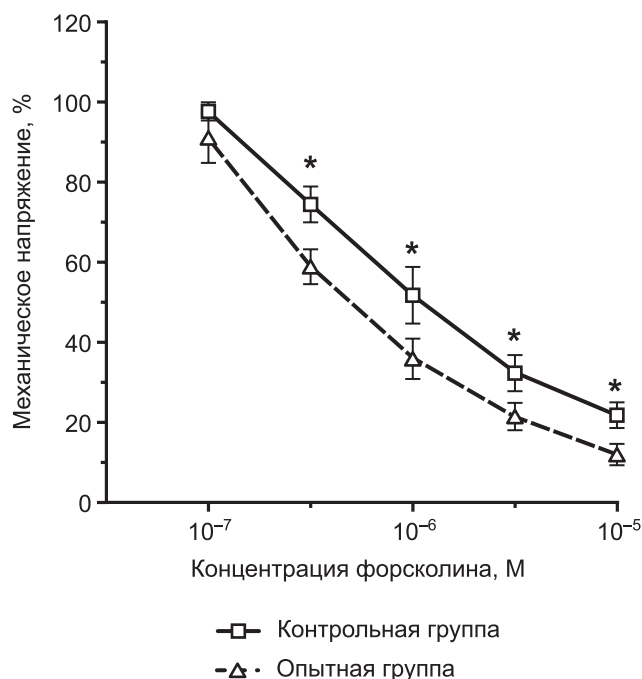


РИС. 2.

Влияние форсколина на сократительные реакции гладких мышц бронхов крыс контрольной и опытной групп: * – различия с контрольной группой статистически значимы при $p < 0,05$

FIG. 2.

The effect of forskolin on the contractile responses of bronchial smooth muscles in rats of control and experimental groups:

* – statistically significant differences with the control group at $p < 0.05$

рованные клетки эпителия также могут усиливать ремоделирование дыхательных путей, способствуя миграции клеток гладкой мускулатуры дыхательных путей в эпителиальный слой [18]. Гладкомышечные клетки, в свою очередь, также могут поддерживать провоспалительный статус, секретируя такие цитокины, как IL-1, IL-5, IL-6 и IL-8, TGF- β 1 и VEGF [19]. В исследовании, проведённом A. Matoba и соавт. [20], показано, что повышение уровня свободных жирных кислот с длинной цепью (олеиновой и линолевой) через сигнальный каскад MEK/ERK и PI3K/AKT индуцирует пролиферацию и гиперплазию гладкомышечных клеток воздухоносных путей *in vitro*.

Для изучения механизмов развития гиперреактивности и воспаления дыхательных путей при ожирении целесообразным является использование животных моделей. Нами были выполнены эксперименты на крысах, содержащихся в течение 12 недель на ВЖВУД. Установлено, что высокожировый и высокоуглеводный рацион приводит к изменению физиологических и биохимических показателей, что выражается в развитии алимен-

тарного ожирения, гипергликемии, инсулинемии, инсулинорезистентности, лептинемии, дислипидемии у животных опытной группы. Полученные результаты соотносятся с данными источников литературы, что является подтверждением эффективности ВЖВУД для моделирования метаболических нарушений, в том числе обусловленных повышенным накоплением жировой ткани [8, 12]. Так, биохимический и иммунологический анализ бронхоальвеолярной лаважной жидкости экспериментальных животных показал активное развитие патологического процесса в респираторной системе. У крыс опытной группы было обнаружено увеличение концентрации белка и IL-6, которое коррелировало с уровнем лептина и массой жировой ткани. В сходном исследовании у мышей, получавших высокожировую рацион, в лаважной жидкости было выявлено повышения содержания IL-5, IL-10, фактора некроза опухоли α по сравнению с таковыми у контрольных мышей [21]. Таким образом, можно заключить, что ожирение сопровождается развитием воспалительной реакции в бронхолегочной системе у экспериментальных животных.

Как ранее было отмечено, процессы ремоделирования воздухоносных путей тесно связаны с изменением функциональной активности клеток респираторного эпителия и гладкой мускулатуры. Эпителий играет важную роль в регуляции сократительной активности гладких мышц воздухоносных путей, выделяя различные констрикторные и релаксирующие факторы, в том числе NO, простагландин E_2 , $ErDHF$ [13, 22]. Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что при ожирении происходит усиление сократительных ответов гладкомышечных клеток бронхов в ответ на действие ацетилхолина. Согласно литературным данным, подобные эффекты холиномиметика могут быть обусловлены повышенным высвобождением внутриклеточного кальция из саркоплазматического ретикулума и последующим фосфорилированием лёгких цепей миозина [9] и/или избыточной экспрессией М-холинорецепторов [23]. Также имеются сведения о том, что гиперреактивность бронхов при ожирении и диабете обусловлена повреждением эпителия и нарушением продукции простагландинов [13, 24]. Предобработка сегментов воздухоносных путей ингибитором циклооксигеназы индометацином нивелировала ацетилхолин-вызванное сокращение, но в меньшей степени – у крыс опытной группы. Снижение механического напряжения гладких мышц сегментов на фоне индометацина подтверждает гипотезу о том, что он может оказывать ингибирующий эффект на изоферменты фосфодиэстеразы [25] и тем самым повышать внутриклеточную концентрацию циклического аденозинмонофосфата. В свою очередь, воздействие активатора аденилатциклазы форсколина вызывало дозозависимое расслабление гладкой мускулатуры сегментов воздухоносных путей крыс обеих групп, более выраженное в экспериментальной группе. Полученные результаты свидетельствуют о том, что изменение реактивности дыхательных путей может являться причиной бронхоспастических состояний при ожирении и индуцируемой им воспалительной реакции в респираторной системе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Избыточная масса тела и ожирение являются ключевыми факторами для возникновения множества морфофункциональных нарушений в различных органах и тканях, в том числе в бронхолегочной системе. В данной работе показано, что ожирение, вызванное ВЖВУД, способствует формированию локального воспалительного ответа и повышению реактивности воздухоносных путей экспериментальных животных. Учитывая тесную взаимосвязь ожирения и бронхолегочной дисфункции, необходимо углублённое изучение её патогенеза с целью совершенствования способов профилактики и тактики лечения бронхообструктивных заболеваний у лиц с ожирением.

Финансирование

Исследование выполнено при финансовой поддержке Совета по грантам Президента Российской Федерации (МК-3302.2022.1.4).

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Будневский А.В., Овсянников Е.С., Лабжаня Н.Б. Сочетание хронической обструктивной болезни легких и метаболического синдрома: патофизиологические и клинические особенности. *Терапевтический архив*. 2017; 89(1): 123-127. [Ovsyannikov ES, Avdeev SN, Budnevsky AV. Systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obesity. *Terapevticheskii arkhiv*. 2017; 89(1): 123-127. (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh2017891123-127
2. Xie M, Liu X, Cao X, Guo M, Li X. Trends in prevalence and incidence of chronic respiratory diseases from 1990 to 2017. *Respir Res*. 2020; 21(1): 49. doi: 10.1186/s12931-020-1291-8
3. Mafori TT, Rufino R, Costa CH, Lopes AJ. Obesity: Systemic and pulmonary complications, biochemical abnormalities, and impairment of lung function. *Multidiscip Respir Med*. 2016; 11: 28. doi: 10.1186/s40248-016-0066-z
4. Shailesh H, Janahi IA. Role of obesity in inflammation and remodeling of asthmatic airway. *Life (Basel)*. 2022; 12(7): 948. doi: 10.3390/life12070948
5. Karczewski J, Ślodzińska E, Batur A, Jończyk I, Maleszko A, Samborski P, et al. Obesity and inflammation. *Eur Cytokine Netw*. 2018; 29(3): 83-94. doi: 10.1684/ecn.2018.0415
6. Luthe SK, Hirayama A, Goto T, Faridi MK, Camargo CA Jr, Hasegawa K. Association between obesity and acute severity among patients hospitalized for asthma exacerbation. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018; 6(6): 1936-1941.e4. doi: 10.1016/j.jaip.2018.02.001
7. Saheb Sharif-Askari N, Sharif HA, Saheb Sharif-Askari F, Hamid Q, Abusnana S, Hamoudi R. Association between body mass index and asthma severity in Arab pediatric population: A retrospective study. *PLoS One*. 2019; 14: e0226957. doi: 10.1371/journal.pone.0226957

8. Kurokawa A, Kondo M, Arimura K, Ashino S, Tagaya E. Less airway inflammation and goblet cell metaplasia in an IL-33-induced asthma model of leptin-deficient obese mice. *Respir Res.* 2021; 22(1): 166. doi: 10.1186/s12931-021-01763-3
9. Orfanos S, Jude J, Deeney BT, Cao G, Rastogi D, van Zee M, et al. Obesity increases airway smooth muscle responses to contractile agonists. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2018; 315(5): L673-L681. doi: 10.1152/ajplung.00459.2017
10. Xu S, Karmacharya N, Cao G, Guo C, Gow A, Panettieri RA Jr, et al. Obesity elicits a unique metabolomic signature in human airway smooth muscle cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2022; 323(3): L297-L307. doi: 10.1152/ajplung.00132.2022
11. Hough KP, Curtiss ML, Blain TJ, Liu RM, Trevor J, Deshane JS, et al. Airway remodeling in asthma. *Front Med (Lausanne).* 2020; 7: 191. doi: 10.3389/fmed.2020.00191
12. Silva FMC, Oliveira EE, Gouveia ACC, Brugiolo ASS, Alves CC, Correa JOA, et al. Obesity promotes prolonged ovalbumin-induced airway inflammation modulating T helper type 1 (Th1), Th2 and Th17 immune responses in BALB/c mice. *Clin Exp Immunol.* 2017; 189(1): 47-59. doi: 10.1111/cei.12958
13. Saidullah B, Muralidhar K, Fahim M. Onset of diabetes modulates the airway smooth muscle reactivity of guinea pigs: Role of epithelial mediators. *J Smooth Muscle Res.* 2014; 50: 29-38. doi: 10.1540/jsmr.50.29
14. Бирулина Ю.Г., Иванов В.В., Буйко Е.Е., Быков В.В., Смаглий Л.В., Носарев А.В., и др. Экспериментальная модель метаболического синдрома у крыс на основе высокожировой и высокоуглеводной диеты. *Бюллетень сибирской медицины.* 2020; 19(4): 14-20. [Birulina JG, Ivanov VV, Buyko EE, Bykov VV, Smagliy LV, Nosarev AV, et al. High-fat, high-carbohydrate diet-induced experimental model of metabolic syndrome in rats. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2020; 19(4): 14-20. (In Russ.)]. doi: 10.20538/1682-0363-2020-4-14-20
15. Матичин А.А., Кательникова А.Е., Крышень К.Л. Особенности отбора бронхоальвеолярного лаважа у лабораторных животных. *Лабораторные животные для научных исследований.* 2019; 4. [Matchinin AA, Katelnikova AE, Kryshen KL. Specific techniques of bronchoalveolar lavage collecting from laboratory animals. *Laboratory Animals for Science.* 2019; 4. (In Russ.)]. doi: 10.29296/2618723X-2019-04-06
16. Watanabe K, Suzukawa M, Arakawa S, Kobayashi K, Igarashi S, Tashimo H, et al. Leptin enhances cytokine/chemokine production by normal lung fibroblasts by binding to leptin receptor. *Allergol Int.* 2019; 68S: S3-S8. doi: 10.1016/j.alit.2019.04.002
17. Suzukawa M, Koketsu R, Baba S, Igarashi S, Nagase H, Yamaguchi M, et al. Leptin enhances ICAM-1 expression, induces migration and cytokine synthesis, and prolongs survival of human airway epithelial cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2015; 309: L801-L811. doi: 10.1152/ajplung.00365.2014
18. Elliot JG, Donovan GM, Wang KCW, Green FHY, James AL, Noble PB. Fatty airways: Implications for obstructive disease. *Eur Respir J.* 2019 12; 54(6): 1900857. doi: 10.1183/13993003.00857-2019
19. Damera G, Panettieri RA Jr. Does airway smooth muscle express an inflammatory phenotype in asthma? *Br J Pharmacol.* 2011; 163: 68-80. doi: 10.1111/j.1476-5381.2010.01165.x
20. Matoba A, Matsuyama N, Shibata S, Masaki E, Emala CW Sr, Mizuta K. The free fatty acid receptor 1 promotes airway smooth muscle cell proliferation through MEK/ERK and PI3K/Akt signaling pathways. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2018; 314(3): L333-L348. doi: 10.1152/ajplung.00129.2017
21. Calixto MC, Lintomen L, Schenka A, Saad MJ, Zanesco A, Antunes E. Obesity enhances eosinophilic inflammation in a murine model of allergic asthma. *Br J Pharmacol.* 2010; 159(3): 617-625. doi: 10.1111/j.1476-5381.2009.00560.x
22. Benyahia C, Gomez I, Kanyinda L, Boukais K, Danel C, Leséche G, et al. PGE(2) receptor (EP(4)) agonists: Potent dilators of human bronchi and future asthma therapy? *Pulm Pharmacol Ther.* 2012; 25(1): 115-118. doi: 10.1016/j.pupt.2011.12.012
23. Proskocil BJ, Calco GN, Nie Z. Insulin acutely increases agonist-induced airway smooth muscle contraction in humans and rats. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2021; 320(4): L545-L556. doi: 10.1152/ajplung.00232.2020
24. Dholia N, Sethi GS, Naura AS, Yadav UCS. Cysteinyl leukotriene D4 (LTD4) promotes airway epithelial cell inflammation and remodelling. *Inflamm Res.* 2021; 70(1): 109-126. doi: 10.1007/s00011-020-01416-z
25. Usta C, Sadan G, Tuncel B. The effect of the indomethacin on phosphodiesterase inhibitors mediated responses in isolated trachea preparations. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2004; 71(3): 137-141. doi: 10.1016/j.plefa.2004.01.006

Сведения об авторах

Бирулина Юлия Георгиевна – кандидат биологических наук, доцент кафедры биофизики и функциональной диагностики, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: birulina20@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1237-9786>

Иванов Владимир Владимирович – кандидат биологических наук, руководитель центра доклинических исследований центральной научно-исследовательской лаборатории, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: ivanovvv1953@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9348-4945>

Буйко Евгений Евгеньевич – младший научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: buykoevgen@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6714-1938>

Воронкова Ольга Владимировна – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой биологии и генетики, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: voronkova-ov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9478-3429>

Хасанова Резеда Рахматулловна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры биологии и генетики, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: hasanova_rezeda@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3250-7688>

Волыхина Мария Олеговна – студентка, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: mashuta60@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0783-7404>

Носарев Алексей Валерьевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры биофизики и функциональной диагностики, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: avnosarev@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0119-9707>

Гусакова Светлана Валерьевна – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой биофизики и функциональной диагностики, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: gusacova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5047-8668>

Information about the authors

Julia G. Birulina – Cand. Sc. (Biol.), Associate Professor at the Department of Biophysics and Functional Diagnostics, Siberian State Medical University, e-mail: birulina20@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1237-9786>

Vladimir V. Ivanov – Cand. Sc. (Biol.), Head of the Center for Preclinical Research of the Central Research Laboratory, Siberian State Medical University, e-mail: ivanovvv1953@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9348-4945>

Evgeny E. Buyko – Junior Research Officer at the Central Research Laboratory, Siberian State Medical University, e-mail: buykoevgen@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6714-1938>

Olga V. Voronkova – Dr. Sc. (Med.), Head of the Department of Biology and Genetics, Siberian State Medical University, e-mail: voronkova-ov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9478-3429>

Rezeda R. Hasanova – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor at the Department of Biology and Genetics, Siberian State Medical University, e-mail: hasanova_rezeda@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3250-7688>

Mariya O. Volkhina – Student, Siberian State Medical University, e-mail: mashuta60@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0783-7404>

Alexey V. Nosarev – Dr. Sc. (Med.), Professor at the Department of Biophysics and Functional Diagnostics, Siberian State Medical University, e-mail: avnosarev@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0119-9707>

Svetlana V. Gusakova – Dr. Sc. (Med.), Head of the Department of Biophysics and Functional Diagnostics, Siberian State Medical University, e-mail: gusacova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5047-8668>

НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ КАК ФАКТОР РИСКА АНЕМИИ ХРОНИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Брус Т.В.¹,
Васильев А.Г.¹,
Пюрвеев С.С.¹,
Кравцова А.А.¹,
Вебер Г.С.²

¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский
государственный педиатрический
медицинский университет»
Минздрава России
(194000, г. Санкт-Петербург,
ул. Литовская, 2, Россия)

² ФГБУ «Российский научный центр
радиологии и хирургических технологий
имени академика А.М. Гранова»
Минздрава России (197758,
г. Санкт-Петербург, пос. Песочный,
ул. Ленинградская, 70, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Брус Татьяна Викторовна,
e-mail: bant.90@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. В последние годы неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) считается печёночным проявлением метаболического синдрома. Основным последствием НАЖБП является хроническое воспаление печени, которое приводит к дислипидемии, воспалению, усилению окислительного стресса и дисфункции эндотелия. Иммунная активация в ответ на взаимодействие с агентами метаболической природы индуцирует в печени высвобождение провоспалительных цитокинов, которые впоследствии приводят к нарушению гомеостаза железа. Это приводит к частой ассоциации НАЖБП с анемиями различной этиологии. В связи с этим мы посчитали важным оценить выраженность системного воспалительного ответа при НАЖБП в эксперименте с целью диагностики анемии хронического воспаления.

Материалы и методы. Исследование проведено на 26 крысах-самцах линии Wistar, которые были разделены на контрольную и экспериментальную группы. У животных экспериментальной группы моделировалась НАЖБП по общепринятой методике. С целью оценки метаболических нарушений определяли основные биохимические показатели, общий анализ крови с подсчётом эритроцитарных индексов, концентрацию основных провоспалительных цитокинов – интерлейкина (ИЛ) 1, ИЛ-6.

Результаты. У лабораторных крыс с НАЖБП регистрировалось статистически значимое повышение в сыворотке крови внутрипечёночных ферментов. Состояние эритроцитарного роста гемопоза у животных экспериментальной группы прогрессивно ухудшалось, приводя к развитию анемического синдрома. Синхронно регистрировалось статистически значимое повышение в сыворотке уровней ИЛ-1, ИЛ-6, что подтверждает корреляцию НАЖБП с анемией хронического воспаления.

Выводы. Высокая концентрация цитокинов ИЛ-1, ИЛ-6 при НАЖБП ингибирует всасывание железа в двенадцатиперстной кишке, приводит к активации макрофагов, блокируя высвобождение железа, переработанного из стареющих эритроцитов в плазму.

Дальнейшее изучение механизмов развития анемии при НАЖБП предоставляет важные терапевтические мишени в лечении как НАЖБП, так и сопутствующих заболеваний.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, анемия хронического воспаления, крысы

Статья поступила: 17.09.2022

Статья принята: 16.05.2023

Статья опубликована: 11.07.2023

Для цитирования: Брус Т.В., Васильев А.Г., Пюрвеев С.С., Кравцова А.А., Вебер Г.С. Неалкогольная жировая болезнь печени как фактор риска анемии хронического воспаления (экспериментальное исследование). *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(3): 209-215. doi: 10.29413/ABS.2023-8.3.23

NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE AS A RISK FACTOR FOR ANEMIA OF CHRONIC INFLAMMATION (EXPERIMENTAL RESEARCH)

Brus T.V.¹,
Vasiliev A.G.¹,
Pyurveev S.S.¹,
Kravtsova A.A.¹,
Veber G.S.²

¹ St. Petersburg State Pediatric Medical University (Litovskaya str. 2, Saint Petersburg 194000, Russian Federation)

² Granov Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies (Leningradskaya str. 70, Pesochny settlement, Saint Petersburg 197758, Russian Federation)

Corresponding author:
Tatiana V. Brus,
e-mail: bant.90@mail.ru

ABSTRACT

The aim of the study. In recent years, non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) has been considered a hepatic manifestation of the metabolic syndrome. The main consequence of NAFLD is chronic hepatic inflammation, which leads to dyslipidemia, inflammation, increased oxidative stress, and endothelial dysfunction. Immune activation in response to interaction with agents of a metabolic nature induces the release of pro-inflammatory cytokines in the liver, which subsequently cause iron homeostasis disorder. This leads to a frequent association of NAFLD with anemia of various etiology. In this regard, we considered it important to assess the severity of the systemic inflammatory response in NAFLD in the experiment in order to diagnose anemia of chronic inflammation.

Materials and methods. The study was carried out on 26 male Wistar rats, which were divided into control and experimental groups. In animals of the experimental group, NAFLD was modeled according to the generally accepted method. In order to assess metabolic disorders, we determined the main biochemical parameters, a complete blood count with the calculation of erythrocyte indices, the concentration of the main pro-inflammatory cytokines – interleukin (IL) 1, IL-6.

Results. In laboratory rats with NAFLD, a statistically significant increase of intra-hepatic enzymes in blood serum was found. The state of the erythrocyte lineage of hematopoiesis in the experimental group progressively worsened and caused the development of anemic syndrome. Synchronously, a statistically significant increase in serum levels of IL-1, IL-6 was recorded, which confirms the correlation of NAFLD with anemia of chronic inflammation.

Conclusions. A high concentration of IL-1, IL-6 cytokines in NAFLD inhibits iron absorption in the duodenum, leads to the activation of macrophages, blocking the release of iron processed from aging erythrocytes into plasma. Further study of the mechanisms of anemia in NAFLD provides important therapeutic targets in the treatment of both NAFLD and its comorbidities.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, anemia of chronic inflammation, rats

Received: 17.09.2022
Accepted: 16.05.2023
Published: 11.07.2023

For citation: Brus T.V., Vasiliev A.G., Pyurveev S.S., Kravtsova A.A., Veber G.S. Non-alcoholic fatty liver disease as a risk factor for anemia of chronic inflammation (experimental research). *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(3): 209-215. doi: 10.29413/ABS.2023-8.3.23

Чрезмерное потребление продуктов, содержащих быстро усваиваемые углеводы, таких как фруктоза и сахароза, приводит к развитию метаболических нарушений в печени. Ярким примером такого заболевания является неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) [1, 2].

По результатам метаанализа, проведённого в 2016 г., с размером выборки 8 515 431 человек из 22 стран выявлено, что 25 % взрослого населения в мире страдает от НАЖБП. Таким образом, в настоящее время НАЖБП является наиболее распространённым заболеванием печени и одной из основных причин развития метаболического синдрома [1].

Рост заболеваемости НАЖБП приводит к повышенному риску смертности от ассоциированных с ней сердечно-сосудистых заболеваний, ожирения, сахарного диабета 2-го типа и гепатоцеллюлярной карциномы [1–3].

Растущая распространённость, особенно в последние десятилетия, сделала НАЖБП второй наиболее частой причиной трансплантации печени в США. Отличительной чертой НАЖБП является первичный стеатоз печени, впоследствии усугубляющийся неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ), который характеризуется воспалением печени, повреждением гепатоцитов и фиброзом, что подчёркивает потенциально прогрессирующий характер заболевания [4–6]. Выраженность цирроза печени является самым надёжным предиктором долгосрочных клинических исходов, при этом выраженный фиброз указывает на высокий риск развития гепатоцеллюлярной карциномы и смерти [2, 6]. Метаболические дисфункции, такие как инсулинорезистентность, дислипидемия и сердечно-сосудистые заболевания, напрямую коррелируют со стеатозом печени и, по-видимому, больше связаны с накоплением жира в печени и НАЖБП, чем с ожирением как таковым [4–6].

Первая стадия НАЖБП – стеатоз печени – это самая ранняя и наиболее распространённая реакция на чрезмерное потребление этанола и/или высококалорийной и высокоуглеводной диеты [4–6]. Она характеризуется накоплением жира (более 5 %), в основном триглицеридов (ТГ), в печени. Чрезмерное накопление липидов приводит к множественным параллельным ударам на печень: провоспалительному действию лептина, выбросу медиаторов воспаления, стрессу эндоплазматического ретикула, активации клеток Купфера и т.д. Прогрессирующая жировая дистрофия приводит в том числе к митохондриальной дисфункции вследствие нарушения целостности митохондриальной мембраны. Выход свободных радикалов кислорода усугубляет перекисное окисление липидов, активирует воспаление клеток печени и их апоптоз, который в конечном счёте прогрессирует от стеатоза до НАСГ [4–7].

Таким образом, помимо липогенного эффекта, избыточное потребление быстро усваиваемой фруктозы запускает процессы воспаления в гепатоцитах из-за митохондриальной дисфункции и окислительного стресса [7].

По данным многих авторов, хронические заболевания печени часто связаны с гематологическими аномалиями. Анемии разнообразной этиологии встречаются примерно у 75 % пациентов с хроническим заболеванием печени [8, 9]. Частая ассоциация анемии с хроническими заболеваниями печени даёт основание для изучения роли

печени в образовании и разрушении эритроцитов [2, 10], выяснения, действительно ли сама печень может быть вовлечена во множество различных механизмов, которые способствуют развитию анемии у пациентов с НАЖБП [10].

В связи с этим мы посчитали важным оценить выраженность системного воспалительного ответа при НАЖБП в эксперименте с целью диагностики анемии хронического воспаления. Результаты исследования дадут больше информации о патогенезе и терапевтических стратегиях при НАЖБП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на 26 крысах-самцах линии Wistar с массой тела на момент включения в исследование 250–300 г на базе научно-исследовательской лаборатории кафедры патологической физиологии с курсом иммунопатологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. Животные были получены из Питомника лабораторных животных Филиала ИБХ РАН г. Пушкино (Московская обл.). Перед началом исследования животных изолировали в специальный бокс для прохождения 14-дневного карантина.

План исследования, стандартизированные операционные процедуры и сопроводительная документация прошли этическую экспертизу Локального этического комитета при ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (протокол № 09/04 от 11.02.2022).

Всего было сформировано 2 группы лабораторных животных:

1. «Контроль» ($n = 13$) – здоровые интактные крысы, у которых исследовали параметры метаболизма для расчёта фоновых референсных значений («нормальные показатели»).

2. «НАЖБП» ($n = 13$) – крысы, которые на протяжении всего эксперимента в течение 30 дней в качестве корма получали брикеты, содержащие пищевые компоненты в следующих соотношениях (по массе): 26 % – белок, 10 % – животный жир, 50 % – фруктоза, 8 % – целлюлоза, 5 % – минеральные вещества, 1 % – витамины. Данная диета является стандартной для экспериментального моделирования НАЖБП [11] и позволяет в достаточно короткие сроки получить морфологические и метаболические изменения в гепатоцитах лабораторных животных, характерные для этой патологии.

Ограничения в питьевом режиме, условия гиподинамии не вводились. Длительность эксперимента составила 30 суток.

Взятие крови у животных производилось на 30-е сутки эксперимента посредством чрескожной пункции сердца крыс в вакуумные системы Monovette (Германия) объёмом 6 мл. В контрольной группе взятие крови у всех крыс осуществляли в первый день эксперимента.

С целью оценки метаболических нарушений у экспериментальных животных оценивали: биохимические показатели – активность ферментов щелочной фосфа-

тазы (ЩФ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ).

Для выявления признаков нарушения красного роста кроветворения у крыс исследуемых групп определяли: гематокрит (НСТ), количество эритроцитов (RBC), ретикулоцитов (RTC), уровень гемоглобина (HGB) при помощи автоматического гематологического анализатора ABBOTTi-STAT (Abbott Laboratories, США) и одноразовых картриджей CG8+.

В сыворотке крови подопытных животных определяли содержание основных провоспалительных цитокинов: интерлейкин (ИЛ) 1, ИЛ-6 методом иммуноферментного анализа (ИФА) при помощи диагностических наборов ELISA (Cloud-Clone Corp., США).

Для оценки морфологических изменений и постановки окончательного диагноза была осуществлена декапитация животных с целью забора аутопсийного материала для гистологической верификации повреждения печени у исследуемых групп животных. Гистологическое исследование производилось с помощью окраски гематоксилин-эозином методом световой микроскопии при увеличении $\times 20$ и $\times 40$.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью программного обеспечения Prism 8 (GraphPad, США) и MS Excel 2016 (Microsoft Office Corp., США). Результаты указаны в виде средней арифметической $\pm$ ошибка средней арифметической ($M \pm SE$). С помощью расчёта критерия Колмогорова – Смирнова определялся характер распределения данных. С помощью U-критерия Манна – Уитни сравнивались средние данные независимых выборочных совокупностей (при распределении вариантов, отличным от нормального). За статистически значимый уровень отличий принимали $p < 0,05$ (вероятность не менее 95 %), что является стандартным для медико-биологических экспериментов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В группе животных с НАЖБП по результатам исследования биохимических маркеров повреждения

печени выявлено статистически значимое повышение АЛТ ($46,23 \pm 1,19$ Ед/л) и АСТ ($123,3 \pm 7,691$ Ед/л) по сравнению с контролем ($30,96 \pm 1,16$ Ед/л, $p = 0,005$ и $101,5 \pm 2,404$ Ед/л, $p = 0,005$ соответственно). Повышение АСТ и АЛТ считается двумя наиболее важными показателями повреждения гепатоцитов печени, характеризующими развитие цитолитического синдрома (рис. 1).

Также в экспериментальной ($22,99 \pm 1,092$ Ед/л) и контрольной ($14,51 \pm 0,81$ Ед/л) группах статистически значимо отличался уровень ЩФ ($p = 0,005$) (рис. 1).

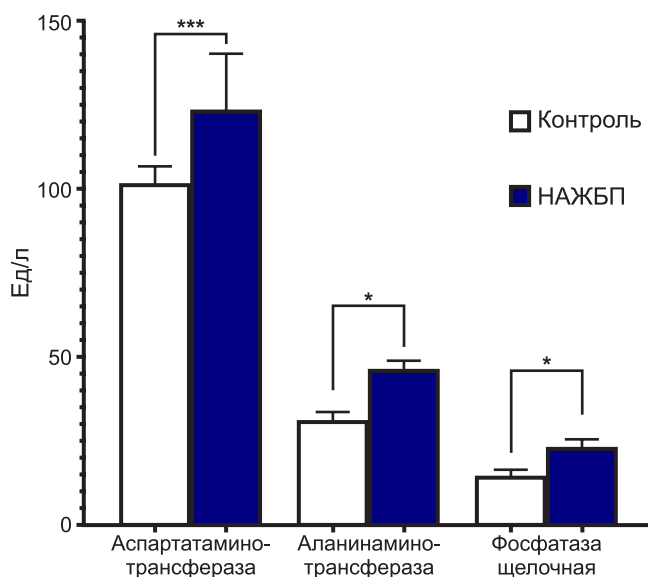
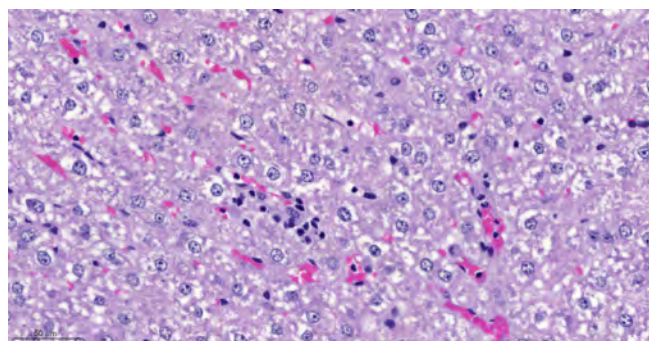


РИС. 1.

Изменение концентрации биохимических маркеров печени в сыворотке крови крыс с НАЖБП и контрольной группой: * – $p < 0,05$; *** – $p < 0,0003$ в сравнении с интактным контролем

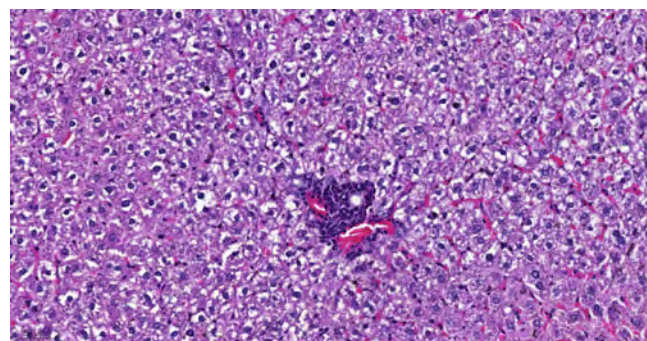
FIG. 1. Change in the concentration of hepatic biochemical markers in the blood serum of rats with experimental NAFLD and in control group: * – $p < 0.05$; *** – $p < 0.0003$ in comparison with the intact control group



a

РИС. 2.

Неалкогольная жировая болезнь печени (аутопсия печени, окраска гематоксилин-эозином): лобулярная лимфоцитарная инфильтрация, мелкокапельная жировая дистрофия гепатоцитов. Ув. $\times 40$ (a), $\times 20$ (б)



б

FIG. 2. Non-alcoholic fatty liver disease (liver autopsy, hematoxylin and eosin staining): lobular lymphocytic infiltration, small droplet fatty degeneration of hepatocytes. Magnification $\times 40$ (a), $\times 20$ (б)

В ходе гистологического исследования аутопатов печени у животных контрольной и экспериментальной групп были выявлены морфологические изменения различной степени выраженности. У крыс экспериментальной группы регистрировалась выраженная гиперемия синусоидов, нарушение балочной структуры, инфильтрация мононуклеарами (рис. 2а, б).

В аутоптатах печени крыс с воспроизведённой НАЖБП наблюдалась крупнокапельная жировая дегенерация гепатоцитов: крупные липидные капли в цитоплазме, ядро смещено к периферии клетки. Выражен фиброз различной локализации и степени: в некоторых локусах – перипортальный, перипортальный и даже местами мостовидный, соединяющий портальные вены с центральными венами. Все эти структурные изменения свидетельствуют о мощнейшем воспалительном процессе, что может приводить к активации различных внепечёночных функций гепатоцитов, например, синтезу белков острой фазы воспаления, таких как ферритин, С-реактивный белок, гепсидин.

Результаты оценки состояния эритроцитарного роста кроветворения у животных с НАЖБП подтверждают развитие анемического синдрома лёгкой степени тяжести к моменту окончания эксперимента. Регистрировалось статистически значимое по сравнению с контрольной группой снижение гематокрита ($p = 0,016$), уменьшение количества эритроцитов ($p = 0,021$) и ретикулоцитов ($p = 0,038$) и концентрации гемоглобина ($p = 0,041$) в единице объёма крови (табл. 1).

ТАБЛИЦА 1

СОСТОЯНИЕ ЭРИТРОЦИТАРНОГО РОСТКА ГЕМОПОЭЗА У КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ НАЖБП И КРЫС КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЫ

TABLE 1

THE STATE OF THE ERYTHROCYTE LINEAGE OF HEMATOPOIESIS IN RATS WITH EXPERIMENTAL NAFLD AND IN THE CONTROL GROUP

Исследуемые показатели	Контрольная группа	Экспериментальная группа
HCT, %	47,3 ± 0,94	39,1 ± 1,08*
RBC, × 10 ¹² /л	7,8 ± 0,18	6,7 ± 0,20*
RTC, %/RBC	15,5 ± 0,85	11,1 ± 1,02*
HGB, г/л	127,3 ± 1,31	95,6 ± 4,77*

Примечание. * – $p < 0,05$ в сравнении с интактным контролем.

В ходе ИФА концентраций провоспалительных цитокинов ИЛ-1 и ИЛ-6 в сыворотке крови у животных контрольной и экспериментальных групп отмечены статистически значимые отличия между группами, что подтверждает важную роль цитокинов в ответной реакции печени на патологические воздействия.

Так, содержание ИЛ-1 на 30-е сутки эксперимента у группы животных с НАЖБП ($5,27 \pm 0,20$ пг/мл) существенно превышало исходный контроль ($0,84 \pm 0,06$ пг/мл)

($p = 0,011$); ещё более значимые отличия на 30-е сутки исследования наблюдались в динамике ИЛ-6 ($12,04 \pm 0,4$ пг/мл) по сравнению с животными контрольной группы ($1,54 \pm 0,07$ пг/мл; $p = 0,012$) (рис. 3).

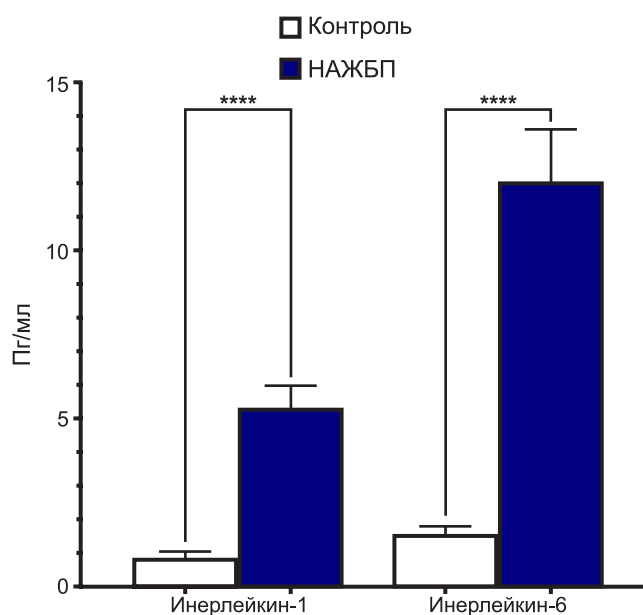


РИС. 3.

Изменение концентрации провоспалительных цитокинов в сыворотке крови крыс с НАЖБП и контрольной группой: **** – $p < 0,0001$ в сравнении с интактным контролем

FIG. 3. Change in the concentration of pro-inflammatory cytokines in the blood serum of rats with experimental NAFLD and in control group: **** – $p < 0.0001$ compared with intact control

ОБСУЖДЕНИЕ

Хронические заболевания печени часто связаны с гематологическими нарушениями. Анемии различной этиологии встречаются примерно у 75 % таких пациентов [12].

Основными причинами анемии, связанной с хроническими заболеваниями печени, являются: желудочно-кишечные кровотечения в результате портальной гипертензии; дефицит факторов свёртывания крови [13]; иммуноопосредованная аплазия красного костного мозга [14]; фармакологические эффекты препаратов, применяемых для лечения вирусных гепатитов [15, 16].

Как известно, одной из ведущих функций печени является белок-синтетическая. В печени образуются все белковые фракции крови, белки острой фазы, факторы свёртывания, транспортные белки, в частности белки, транспортирующие и запасующие железо (ферритин, трансферрин) [8, 17].

Согласно результатам настоящего исследования, анемия, развившаяся в результате моделирования НАЖБП, является гипорегенераторной (RTC – $11,1 \pm 1,02$ % по сравнению с контролем – $15,5 \pm 0,85$ % ($p = 0,038$)), гипохромной (HGB – $95,6 \pm 4,77$ г/л по сравнению с контролем – $127,3 \pm 1,31$ г/л ($p = 0,041$)), что подтверждает факт развития железодефицита.

Иммунная активация в ответ на взаимодействие с агентами микробной, иммунной, опухолевой, метаболической природы индуцирует высвобождение провоспалительных цитокинов, которые в последствии приводят к нарушению гомеостаза железа. Хотя невозможно полностью распутать железо-регуляторные влияния множества цитокиновых сетей, ИЛ-6, по-видимому, является наиболее важным – по крайней мере, на животных моделях [18]. Одним из эффектов ИЛ-6, связанным с метаболизмом железа в организме у лабораторных животных и у людей, является его стимулирующее действие в отношении повышенной продукции гепсидина гепатоцитами [19, 20]. Гепсидин, являющийся основным системным регуляторным фактором метаболизма железа, связывается с белком ферропортином 1 и индуцирует его лизосомальную деградацию. Это снижает концентрацию циркулирующего железа за счёт уменьшения высвобождения переработанного железа из макрофагов и депонированного железа в гепатоцитах [8, 17, 19, 21].

Как известно, большая часть железа депонируется в гепатоцитах и макрофагах ретикуло-эндотелиальной системы в составе ферритина, в то время как гепатоциты получают железо в основном путём поглощения трансферрина. Гемосидерин, другой белок депонирования железа, образуется, когда ферритин исчерпывается, и в основном обнаруживается в клетках с перегрузкой железом и мобилизует его нерегулярно и медленно [10, 18].

Немаловажную роль также играет секвестрация железа в макрофагах, поскольку рециркуляция железа из стареющих эритроцитов макрофагами составляет > 90 % суточной потребности в железе для синтеза гемоглобина и эритропоэза [8, 22].

Заболевания печени часто связаны с гематологическими нарушениями. У многих пациентов с НАЖБП возникает анемия различной степени тяжести, её патогенез многогранен. Своевременная диагностика и терапия анемического синдрома при НАЖБП позволяют предотвратить осложнения основного заболевания.

ВЫВОДЫ

Таким образом, есть основания полагать, что повышенная концентрация провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-6 при НАЖБП ингибирует всасывание железа в двенадцатиперстной кишке, где ферропортин необходим для всасывания поглощённого с пищей железа в кровоток, и они также действуют на макрофаги, блокируя высвобождение железа, переработанного из стареющих эритроцитов в плазму.

Дальнейшее изучение механизмов развития анемии как одного из звеньев патогенеза НАЖБП может представлять важные терапевтические мишени в лечении как НАЖБП, так и сопутствующих заболеваний

Финансирование

Исследование выполнено при поддержке гранта ректора ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государствен-

ный педиатрический медицинский университет» Минздрава России 2022 года.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Cobbina E, Akhlaghi F. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) – pathogenesis, classification, and effect on drug metabolizing enzymes and transporters. *Drug Metab Rev.* 2017; 49(2): 197-211. doi: 10.1080/03602532.2017.1293683
2. Weiss G, Ganz T, Goodnough LT. Anemia of inflammation. *Blood.* 2019; 133(1): 40-50. doi: 10.1182/blood-2018-06-856500
3. Theurl I, Theurl M, Seifert M, Mair S, Nairz M, Rumpold H, et al. Autocrine formation of hepcidin induces iron retention in human monocytes. *Blood.* 2008; 111(4): 2392-2399. doi: 10.1182/blood-2007-05-090019
4. González-Domínguez Á, Visiedo-García FM, Domínguez-Riscart J, González-Domínguez R, Mateos RM, Lechuga-Sancho AM. Iron metabolism in obesity and metabolic syndrome. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(15): 5529. doi: 10.3390/ijms21155529
5. Stein J, Connor S, Virgin G, Ong DE, Pereyra L. Anemia and iron deficiency in gastrointestinal and liver conditions. *World J Gastroenterol.* 2016; 22(35): 7908-7925. doi: 10.3748/wjg.v22.i35.7908
6. Theurl I, Aigner E, Theurl M, Nairz M, Seifert M, Schroll A, et al. Regulation of iron homeostasis in anemia of chronic disease and iron deficiency anemia: diagnostic and therapeutic implications. *Blood.* 2009; 113(21): 5277-5286. doi: 10.1182/blood-2008-12-195651
7. Брус Т.В., Пюрвеев С.С., Васильева А.В., Забежинский М.М., Кравцова А.А., Пахомова М.А., и др. Морфологические изменения печени при жировой дистрофии различной этиологии. *Российские биомедицинские исследования.* 2021; 6(3): 21-26. [Brus TV, Pyurveev SS, Vasil'eva AV, Zabezhinskiy MM, Kravtsova AA, Pakhomova MA, et al. Morphological liver changes in case of various ethiology fatty dystrophy. *Russian Biomedical Research.* 2021; 6(3): 21-26. (In Russ.)].
8. Брус Т.В., Пюрвеев С.С., Кравцова А.А., Балашов Л.Д. Сравнительная характеристика моделей жировой дистрофии печени различного генеза. *Детская медицина Северо-Запада.* 2021; 9(1): 66-67. [Brus TV, Pyurveev SS, Kravtsova AA, Balashov LD. Comparative characteristics of models of fatty degeneration of the liver of various origins. *Children's Medicine of North-West.* 2021; 9(1): 66-67. (In Russ.)].
9. Брус Т.В., Васильев А.Г., Трашков А.П. Основные биохимические маркеры при неалкогольной жировой болезни печени различной степени тяжести (экспериментальное исследование). *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2022; 66(1): 44-51. [Brus TV, Vasiliev AG, Trashkov AP. The main biochemical markers of non-alcoholic fatty liver disease of various severity (experimental study). *Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal.* 2022; 66(1): 44-51. (In Russ.)]. doi: 10.25557/0031-2991.2022.01.44-51
10. Дичева Д.Т., Андреев Д.Н., Парцваниа-Виноградова Е.В., Умярова Р.М. Стеатогепатиты: этиологические варианты, принципы диагностики и лечения. *Медицинский совет.* 2022; 16(6): 74-82. [Dicheva DT, Andreev DN, Partsvania-Vinogradova EV, Umyarova RM. Steatohepatitis: Etiological variants, principles

of diagnosis and management. *Medical Council*. 2022; 16(6): 74-82. (In Russ.)). doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-6-74-82

11. Ackerman Z, Oron-Herman M, Grozovski M, Rosenthal T, Pappo O, Link G, et al. Fructose-induced fatty liver disease hepatic effects of blood pressure and plasma triglyceride reduction. *Hypertension*. 2005; 45: 1012-1018. doi: 10.1161/01.HYP.0000164570.20420.67

12. McHutchison JG, Manns MP, Longo DL. Definition and management of anemia in patients infected with hepatitis C virus. *Liver Int*. 2006; 26: 389-398. doi: 10.1111/j.1478-3231.2006.01228.x

13. Amitrano L, Guardascione MA, Brancaccio V, Balzano A. Coagulation disorders in liver disease. *Semin Liver Dis*. 2002; 22(1): 83-96. doi: 10.1055/s-2002-23205

14. Gonzalez-Casas R, Garcia-Buey L, Jones EA, Gisbert JP, Moreno-Otero R. Systematic review: Hepatitis-associated aplastic anaemia – A syndrome associated with abnormal immunological function. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009; 30(5): 436-443. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.04060.x

15. Ong JP, Younossi ZM. Managing the hematologic side effects of antiviral therapy for chronic hepatitis C: Anemia, neutropenia, and thrombocytopenia. *Cleve Clin J Med*. 2004; 71(Suppl 3): S17-S21. doi: 10.3949/ccjm.71.suppl_3.s17

16. Caldwell SH, Hoffman M, Lisman T, Macik BG, Northup PG, Reddy KR, et al. Coagulation disorders and hemostasis in liver disease: Pathophysiology and critical assessment of current management. *Hepatology*. 2006; 44: 1039-1046. doi: 10.1002/hep.21303

17. Кузьмина Ю.Б. Неалкогольная жировая болезнь печени и ассоциированная с ней патология сердечно-сосудистой

системы: клиническая и ультразвуковая картина. *Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки*. 2022; 1: 177-181. [Kuzmina YuB. Non-alcoholic fatty liver disease and associated pathology of the cardiovascular system: Clinical and ultrasound picture. *Modern Science: Actual Problems of Theory and Practice. Series "Natural & Technical Sciences"*. 2022; 1: 177-181. (In Russ.)). doi: 10.37882/2223-2966.2022.01.19

18. Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, Vaughn MB, Donovan A, Ward DM, Ganz T, Kaplan J. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science*. 2004; 306(5704): 2090-2093. doi: 10.1126/science.1104742

19. Ipsen DH, Lykkesfeldt J, Tveden-Nyborg P. Molecular mechanisms of hepatic lipid accumulation in non-alcoholic fatty liver disease. *Cell Mol Life Sci*. 2018; 75(18): 3313-3327. doi: 10.1007/s00018-018-2860-6

20. Lee YG, Chang Y, Kang J, Koo DH, Lee SS, Ryu S, et al. Risk factors for incident anemia of chronic diseases: A cohort study. *PLoS One*. 2019; 14(5): e0216062. doi: 10.1371/journal.pone.0216062

21. Macciò A, Madeddu C, Gramignano G, Mulas C, Tanca L, Cherchi MC, et al. The role of inflammation, iron, and nutritional status in cancer-related anemia: Results of a large, prospective, observational study. *Haematologica*. 2015; 100(1): 124-132. doi: 10.3324/haematol.2014.112813

22. Gonzalez-Casas R, Jones EA, Moreno-Otero R. Spectrum of anemia associated with chronic liver disease. *World J Gastroenterol*. 2009; 15(37): 4653-4658. doi: 10.3748/wjg.15.4653

Сведения об авторах

Брус Татьяна Викторовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической физиологии с курсом иммунопатологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, e-mail: bant.90@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7468-8563>

Васильев Андрей Глебович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии с курсом иммунопатологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, e-mail: avas7@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8539-7128>

Пюрвеев Сарнг Саналович – ассистент кафедры патологической физиологии с курсом иммунопатологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, e-mail: dr.purveev@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4467-2269>

Кравцова Алефтина Алексеевна – кандидат биологических наук, доцент кафедры патологической физиологии с курсом иммунопатологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, e-mail: aleftinakravnova@mail.ru

Вебер Герман Станиславович – врач-патологоанатом, ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Минздрава России, e-mail: med.st.veber@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2882-4733>

Information about the authors

Tatiana V. Brus – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor at the Department of Pathological Physiology with the Course of Immunopathology, St. Petersburg State Pediatric Medical University, e-mail: bant.90@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7468-8563>

Andrei G. Vasiliev – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Pathological Physiology with the Course of Immunopathology, St. Petersburg State Pediatric Medical University, e-mail: avas7@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8539-7128>

Sarng S. Pyurveev – Teaching Assistant at the Department of Pathological Physiology with the Course of Immunopathology, St. Petersburg State Pediatric Medical University, e-mail: dr.purveev@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4467-2269>

Aleftina A. Kravtsova – Cand. Sc. (Biol.), Associate Professor at the Department of Pathological Physiology with the Course of Immunopathology, St. Petersburg State Pediatric Medical University, e-mail: aleftinakravnova@mail.ru

German S. Veber – Pathologist, Granov Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies, e-mail: med.st.veber@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2882-4733>

Вклад авторов

Брус Т.В. – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста, утверждение окончательного варианта статьи.

Васильев А.Г. – сбор и обработка материала, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи.

Пюрвеев С.С. – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста, утверждение окончательного варианта статьи.

Кравцова А.А. – сбор и обработка материала, утверждение окончательного варианта статьи.

Вебер Г.С. – сбор и обработка материала, статистическая обработка, утверждение окончательного варианта статьи.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ EPIDEMIOLOGY

РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ И СОВРЕМЕННАЯ ПРОСТРАНСТВЕННО-ВРЕМЕННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТУЛЯРЕМИИ НА ТЕРРИТОРИИ ЗАПАДНО-КАЗАХСТАНСКОЙ И СЕВЕРО-КАЗАХСТАНСКОЙ ОБЛАСТЕЙ

Избанова У.А.¹,
Лухнова Л.Ю.¹,
Мека-Меченко Т.В.¹,
Майканов Н.С.²,
Садовская В.П.¹,
Мека-Меченко В.Г.¹,
Юсупов А.А.¹,
Макулова А.Б.¹

¹ РГП на ПХВ «Национальный научный центр особо опасных инфекций имени М. Айкимбаева» Министерства здравоохранения Республики Казахстан (050054, г. Алматы, ул. Жахангер, 14, Казахстан)

² Филиал «Уральская противочумная станция», РГП на ПХВ «Национальный научный центр особо опасных инфекций имени М. Айкимбаева» Министерства здравоохранения Республики Казахстан (090000, г. Уральск, ул. Чапаева, 36/1, Казахстан)

Автор, ответственный за переписку:
Избанова Уйнкуль Айтеновна,
e-mail: Uizbanova@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Важной задачей является слежение за заболеваемостью населения Казахстана туляремией. Природные очаги этой инфекции занимают большие территории. В некоторых регионах с высокой численностью грызунов и эктопаразитов и низким охватом вакцинацией регистрируют случаи заболевания людей туляремией.

Цель исследования. Ретроспективный анализ и изучение современной пространственно-временной характеристики туляремии в Западно-Казахстанской и Северо-Казахстанской областях для повышения эффективности профилактических мероприятий.

Материалы и методы. В работе использованы архивные документы, результаты эпизоотологического обследования природных очагов туляремии, официальные сведения Департаментов санитарно-эпидемиологического контроля двух областей о случаях заболевания людей туляремией в 2000–2021 гг. Для анализа использованы методы описательной статистики, относительные и абсолютные показатели заболеваемости населения туляремией. Фенотипические и генетические свойства штаммов, выделенных в 2000–2021 гг., изучали согласно методическим рекомендациям.

Результаты. Ретроспективный анализ заболеваемости людей туляремией в Северо-Казахстанской (СКО) и Западно-Казахстанской (ЗКО) областях показал, что в период с 2000 по 2021 г. наблюдается улучшение эпидемической ситуации. В ЗКО за последние 20 лет было зарегистрировано 4 случая заболевания людей туляремией, при этом эпизоотический потенциал довольно высокий – в рассматриваемый период выделено более 300 штаммов тулярийного микроба. В период с 2000 по 2021 г. в СКО зарегистрировано 11 случаев заболевания людей туляремией; при исследовании грызунов и млекопитающих, объектов внешней среды выявляют единичные положительные пробы на специфические тулярийные антитела и антигены, штаммы тулярийного микроба не выделены.

Заключение. Анализ многолетних данных по эпизоотической и эпидемической активности природных очагов туляремии, обработанный с помощью описательной статистики и ГИС-технологии, позволил выявить места длительного сохранения возбудителя туляремии в природном очаге Северо-Казахстанской и Западно-Казахстанской областей и создать электронную карту эндемичных по туляремии территории населённых пунктов для определения объёмов профилактических мероприятий.

Ключевые слова: туляремия, природный очаг, заболеваемость, эктопаразиты, грызуны

Для цитирования: Избанова У.А., Лухнова Л.Ю., Мека-Меченко Т.В., Майканов Н.С., Садовская В.П., Мека-Меченко В.Г., Юсупов А.А., Макулова А.Б. Ретроспективный анализ и современная пространственно-временная характеристика туляремии на территории Западно-Казахстанской и Северо-Казахстанской областей. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(3): 216–223. doi: 10.29413/ABS.2023-8.3.24

Статья поступила: 18.05.2022

Статья принята: 09.02.2023

Статья опубликована: 11.07.2023

RETROSPECTIVE ANALYSIS AND MODERN SPATIOTEMPORAL CHARACTERISTICS OF TULAREMIA IN THE TERRITORY OF THE WEST KAZAKHSTAN AND NORTH KAZAKHSTAN REGIONS

Izbanova U.A.¹,
Lukhnova L.Yu.¹,
Meka-Mechenko T.V.¹,
Maikanov N.S.²,
Sadovskaya V.P.¹,
Meka-Mechenko V.G.¹,
Yusupov A.A.¹,
Makulova A.B.¹

¹ National Scientific Center
of Especially Dangerous Infections
named after Masgut Aikimbayev
(Zhakhanger str. 14, Almaty 050054,
Kazakhstan)

² Uralsk Anti-Plague Station, National
Scientific Center of Especially Dangerous
Infections named after Masgut Aikimbayev
(Chapaeva str. 36/1, Uralsk 090000,
Kazakhstan)

Corresponding author:
Uinkul A. Izbanova,
e-mail: Uizbanova@gmail.com

ABSTRACT

Rationale. An important task is to monitor the incidence of tularemia among the population of Kazakhstan. Natural foci of this infection occupy large areas. In some regions with large numbers of rodents and ectoparasites and low vaccination coverage, human cases of tularemia have been reported.

The aim of the study. To carry out retrospective analysis and to study modern spatiotemporal characteristics of tularemia in the West Kazakhstan and North Kazakhstan regions in order to improve the effectiveness of preventive measures.

Materials and methods. In our work, we used public records, the results of an epizootological survey of tularemia natural foci and the official data from the Departments of Sanitary and Epidemiological Control of two regions on the human cases of tularemia in 2000–2021. We used descriptive statistics methods, relative and absolute indicators of the tularemia incidence in the population for the analysis. The phenotypic and genetic properties of the strains isolated in 2000–2021 were studied according to the guidelines.

Results. A retrospective analysis of the tularemia incidence among the population of the North Kazakhstan and West Kazakhstan regions showed an improvement in the epidemic situation. Over the past 20 years, 4 human cases of tularemia have been registered in the West Kazakhstan region, while the epizootic potential was quite high; more than 300 strains of the tularemia microbe were isolated during the studied period. In the North Kazakhstan region from 2000 to 2021, 11 human cases of tularemia were registered; when studying rodents, mammals and environmental objects, single positive samples for specific tularemia antibodies and antigens were detected; no strains of tularemia microbe were isolated.

Conclusion. An analysis of long-term data on the epizootic and epidemic activity of tularemia natural foci, processed using descriptive statistics and GIS technology, made it possible to identify places of long-term persistence of the tularemia agent in the natural focus of the North Kazakhstan and West Kazakhstan regions and to create an electronic map of the territories endemic for tularemia to determine the scope of preventive measures.

Key words: tularemia, natural foci, incidence, ectoparasites, rodents

For citation: Izbanova U.A., Lukhnova L.Yu., Meka-Mechenko T.V., Maikanov N.S., Sadovskaya V.P., Meka-Mechenko V.G., Yusupov A.A., Makulova A.B. Retrospective analysis and modern spatiotemporal characteristics of tularemia in the territory of the West Kazakhstan and North Kazakhstan regions. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(3): 216–223. doi: 10.29413/ABS.2023-8.3.24

Received: 18.05.2022
Accepted: 09.02.2023
Published: 11.07.2023

Среди населения многих стран мира регистрируется туляремия [1]. Туляремийный микроб укоренился на территории Казахстана в результате имеющихся природных условий, благоприятных для носителей и переносчиков инфекции, а также возможности существования *Francisella tularensis* в их организме. Млекопитающие широко распространяют инфекцию с помощью переносчиков. Заболевания людей туляремией регистрируют почти во всех регионах Республики Казахстан.

Очаговые туляремийные территории занимают огромные пространства в Казахстане – более 550 тыс. км². В период с 30-х по 50-е годы двадцатого столетия отмечалась высокая заболеваемость людей туляремией. Специфические профилактические мероприятия способствовали улучшению эпизоотической ситуации. В период с 1999 по 2021 г. в Казахстане зарегистрировано 86 случаев заболевания людей.

В Казахстане ландшафтный комплекс очаговости туляремии представлен предгорно-ручьевым, пойменно-болотным, тугайным и степным типом очагов. Очаги пойменно-болотного типа расположены на территории Павлодарской, Костанайской, Акмолинской, Актюбинской, Алматинской, Атырауской, Восточно-Казахстанской (ВКО), Западно-Казахстанской (ЗКО) и Карагандинской областей. Очаги предгорно-ручьевого типа расположены на территории Алматинской и Восточно-Казахстанской областей. Очаги тугайного типа зарегистрированы в Жамбылской и Кызылординской областях. Степные очаги имеются в Западно-Казахстанской и Павлодарской областях.

На участках пойменно-болотного типа регистрируют разные пути заражения людей [2]. Наибольший процент случаев заболевания регистрируется при трансмиссивном заражении.

В настоящее время при обследовании очагов в Западно-Казахстанской и Северо-Казахстанской областях нами выявлена высокая заражённость грызунов и переносчиков инфекции. В Костанайской, Жамбылской, Карагандинской, Восточно-Казахстанской, Акмолинской, Актюбинской и Павлодарской областях в настоящее время очаговые туляремийные территории малоактивны. На территории Мангыстауской, Туркестанской областей нет очагов туляремии [3].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ретроспективный анализ и изучение современной пространственно-временной характеристики туляремии в Западно-Казахстанской и Северо-Казахстанской областях для повышения эффективности профилактических мероприятий.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использованы архивные документы, результаты эпизоотологического обследования природных очагов туляремии, официальные сведения Депар-

таментов санитарно-эпидемиологического контроля двух областей о случаях заболевания людей туляремией в 2000–2021 гг. Для анализа использованы методы описательной статистики, относительные и абсолютные показатели заболеваемости населения туляремией. Анализ случаев заболевания людей туляремией включал изучение источников, факторов, путей передачи туляремийного микроба, клинических форм. Фенотипические и генетические свойства штаммов, выделенных в 2000–2021 гг., изучали согласно методическим рекомендациям «Об утверждении методических рекомендаций об усилении мероприятий по профилактике заболеваний людей туляремией в Республике Казахстан» (Приказ МЗ РК № 88 от 14.12.2005).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Риск заражения людей туляремией в Казахстане различен. В данной статье представлены ретроспективный анализ и современная характеристика туляремии на территории Западно-Казахстанской и Северо-Казахстанской областей.

В Западно-Казахстанской области расположены очаги пойменно-болотного и степного типов, которые входят в зону «А» – активные природные очаги туляремии [4]. Пойменно-болотный очаг занимает площадь более 100 тыс. км². В очаге ежегодно выявляют штаммы туляремийного микроба, регистрируют спорадические случаи заболевания людей [5]. Пойменно-болотный очаг занимает 37881,8 км² и находится в пойме рек Урал с его притоками (Казталовский, Жангалинский, Акжаикский, Теректинский, Бурлинский районы) [6]. Степной очаг занимает площадь 91081,1 км², охватывает территории семи районов области (Акжаикский, Бокейординский, Жангалинский, Казталовский, Байтерекский (бывший Зеленовский), Таскалинский, Чингирлауский). В степном очаге возбудитель циркулирует среди хомяков, зайцев-русаков, лесных и домовых мышей, водяных полёвок, и его основными переносчиками являются иксодовые клещи рода *Dermacentor*.

Основной носитель возбудителя туляремии в очагах пойменно-болотного типа – водяная полёвка. В ЗКО носителями туляремийного микроба являются 22 вида диких млекопитающих. Эколого-фаунистический список млекопитающих, восприимчивых к *Francisella tularensis*, за двадцать лет, с 1994 по 2021 г., пополнился четырьмя видами: горностай, хомячок серый, камешка-плясунья, бурозубка обыкновенная, – и увеличился до 26 видов. В период 2015–2021 гг. в восьми районах Западно-Казахстанской области были зарегистрированы зимние эпизоотии с вовлечением в процесс всех фоновых видов грызунов. Основные переносчики – иксодовые клещи родов *Dermacentor*, *Rhipicephalus*, *Ixodes*. В 2020 г. численность клещей составила 47,8 экземпляра на 1 га. Наиболее активные очаги расположены в среднем течении реки Урал, вдоль рек Большой и Малый Узень, в Урало-Кушумском междуречье (рис. 1).

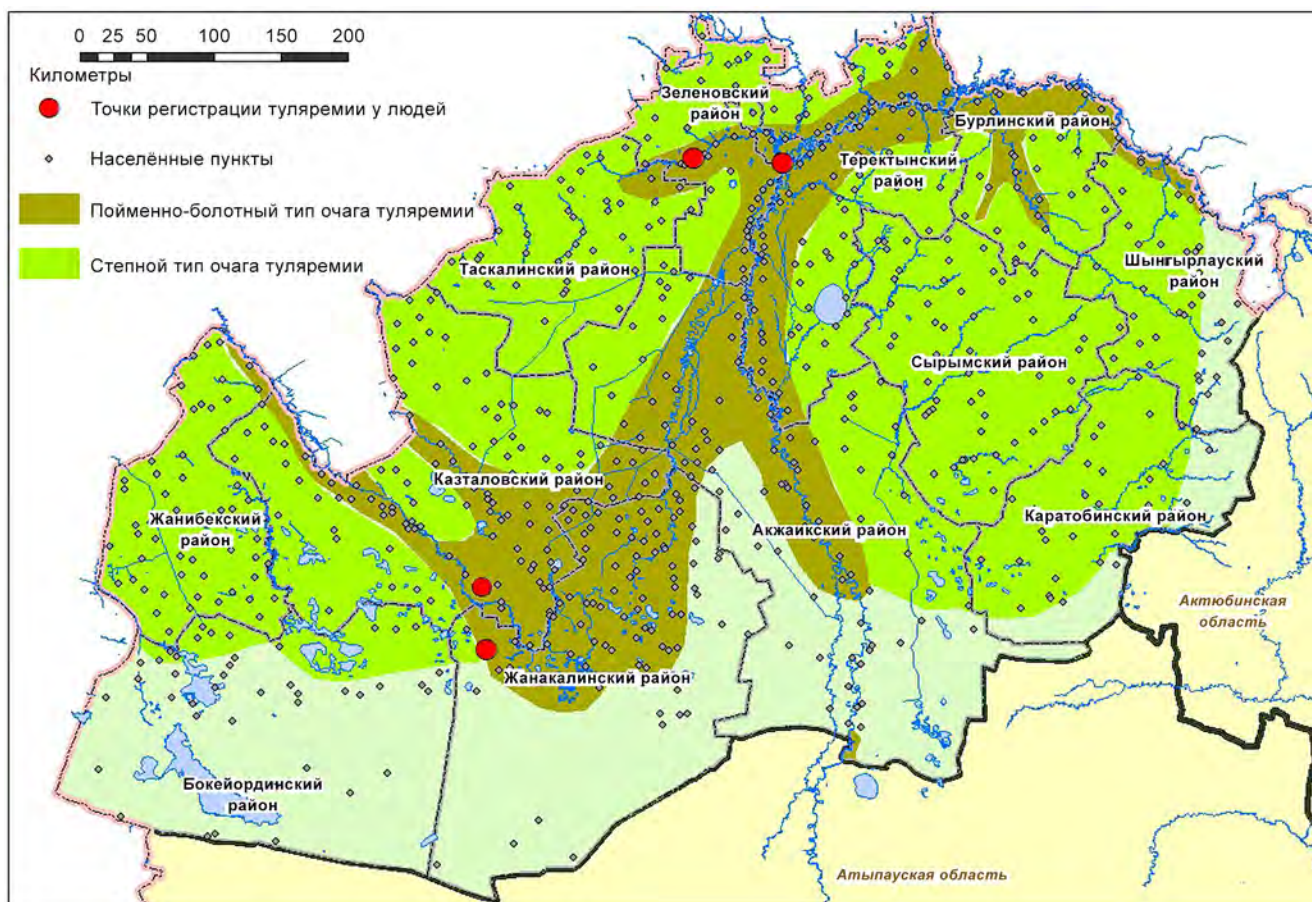


РИС. 1.
Очаги туляремии на территории Западно-Казахстанской области

FIG. 1.
Tularemia foci in the territory of the West Kazakhstan region

Высокий уровень эпидемической активности до массовой вакцинации против туляремии в Западно-Казахстанской области отмечен в начале XX века. В 1928 г. были зарегистрированы первые заболевания людей туляремией в пойме р. Урал, которые были связаны с массовой заготовкой шкурок водяных полёвок [7]. До 1960 г. в Западно-Казахстанской области регистрировались крупные эпидемические вспышки, связанные с промыслом водяной полёвки [8]. Случай туляремии у человека в Казталовском районе ЗКО зарегистрирован в 2002 г. В 2007 г. заболел житель г. Уральска 26 лет: у него появились слабость, потливость, недомогание, температура поднялась до 39° С. Выявлено 4-кратное нарастание титра антител в реакции непрямого гемагглютинации с 1:80 до 1:320, увеличение лимфоузлов, и 18.05.2007 больной госпитализирован в городскую инфекционную больницу с диагнозом: Туляремия, бубонная форма средне-тяжёлое течение. Эпидемиологическим расследованием установлено, что, возможно, был контакт с грызунами, которые были в доме [9]. В 2018 г. в области был зарегистрирован 1 случай заболевания людей туляремией, который закончился выздоровлением.

Анализ случаев туляремии у людей с 1928 по 1960 г. в ЗКО показал, что в эти годы зарегистрировано около 900 случаев заболеваний. 3 случая заболевания туляремией было выявлено в период с 2000 по 2001 г. Начи-

ная с 1960 г., в последующие 37 лет на территории области была благополучная эпидемиологическая ситуация. Заболеваемость людей в ЗКО за последние 20 лет снизилась в 200 раз по сравнению с периодом с 1928 по 1960 г. При этом эпизоотический потенциал довольно высокий: в рассматриваемый период выделено более 300 штаммов туляремийного микроба. Проведённое сравнительное изучение молекулярно-биологических свойств штаммов туляремийного микроба позволило сделать заключение как о внутривидовой вариабельности, так и о межвидовых сходствах. Определён диапазон генетической изменчивости штаммов туляремийного микроба с использованием 25 VNTR-маркеров; выявлено, что штаммы относятся ко второму кластеру. В очагах пойменно-болотного типа зарегистрированы промысловый и трансмиссивный типы вспышек. Источником заражения людей были грызуны, переносчики – клещи рода *Dermacentor*. У больных была кожно-бубонная форма туляремии при средней и лёгкой тяжести течения инфекционного процесса [10]. Инкубационный период в среднем составлял 3–7 дней. Диагноз устанавливали на основании эпидемиологического анамнеза, клинического проявления и нарастания титра антител в реакции непрямого гемагглютинации.

Таким образом, изучение современной пространственно-временной характеристики туляремии с 2000

по 2021 г. на территории ЗКО показало, что эпидемический потенциал туляремии значительно снизился.

На территории Северо-Казахстанской области имеются активно действующие природные очаги туляремии; эндемичными являются территории Мамлютского, Кызылжарского, им. М. Жумабаева, им. Г. Мусрепова, Айыртауского, Шал Акына, Аккайынского районов (рис. 2). Эпизоотии туляремии регистрировались в пойме реки Ишим, пересекающей область с юго-запада на северо-восток, и её притоках [11]. Основной носитель тулярийного микроба в пойменно-болотном очаге – водяная полёвка (численность – 50 особей на 1 км береговой линии, заражённость 0,4–2,8 %). В эпизоотию вовлекаются мышевидные грызуны, переносчики – клещи рода *Dermacentor*. Периоды высокой численности водяной полёвки отмечены в 1927–1929, 1937–1939, 1947–1949, 1952–1953, 1957–1958 гг.

Впервые в 1958 г. была выделена культура возбудителя туляремии от павшей ондатры. В 1972 г. была отмечена разлитая эпизоотия на территории Аккайынского, Жамбылского, Мамлютского районов. В 1972 г. было изолировано 12 штаммов возбудителя туляремии от лесной мыши, водяной полёвки, в 1973 г. был выделен штамм от клещей *D. marginatus*. В последующие годы серологическое подтверждение эпизоотического процесса получали почти ежегодно.

В 1945 г. впервые в СКО было зарегистрировано 8 случаев заболевания людей туляремией. В 1949 г. заре-

гистрировано 200 случаев заболевания людей. В 1972 г. отмечена крупная вспышка туляремии, заболело более 40 человек. Вспышка имела трансмиссивный характер, протекала в окрестностях г. Петропавловска, в Соколовском и Мамлютском районах.

В результате ретроспективного анализа определено, что с 1945 по 1999 г. в Северо-Казахстанской области зарегистрирован 441 случай туляремии среди людей. Заболевания людей наблюдались летом, в период активности кровососущих двукрылых, и клинически проявлялись в язвенно-бубонной форме [12].

В период с 2000 по 2021 г. зарегистрировано 11 случаев заболевания людей туляремией. Заражение людей произошло на эндемичной по туляремии территории (Аккайынский, Кызылжарский, им. М. Жумабаева районы). Источником были грызуны, факторами передачи – членистоногие, пути передачи – контактный, трансмиссивный.

Изучение современной пространственно-временной характеристики туляремии показало, что интенсивность эпизоотий с 1945 по 1999 г. была высокой. Во время обследования грызунов и членистоногих выделяли штаммы *Fr. tularensis*. В последние годы, в период с 2000 по 2021 г., при исследовании грызунов и млекопитающих, объектов внешней среды выявляют единичные положительные пробы на специфические тулярийные антитела и антигены; штаммы *Fr. tularensis* не выделяли.

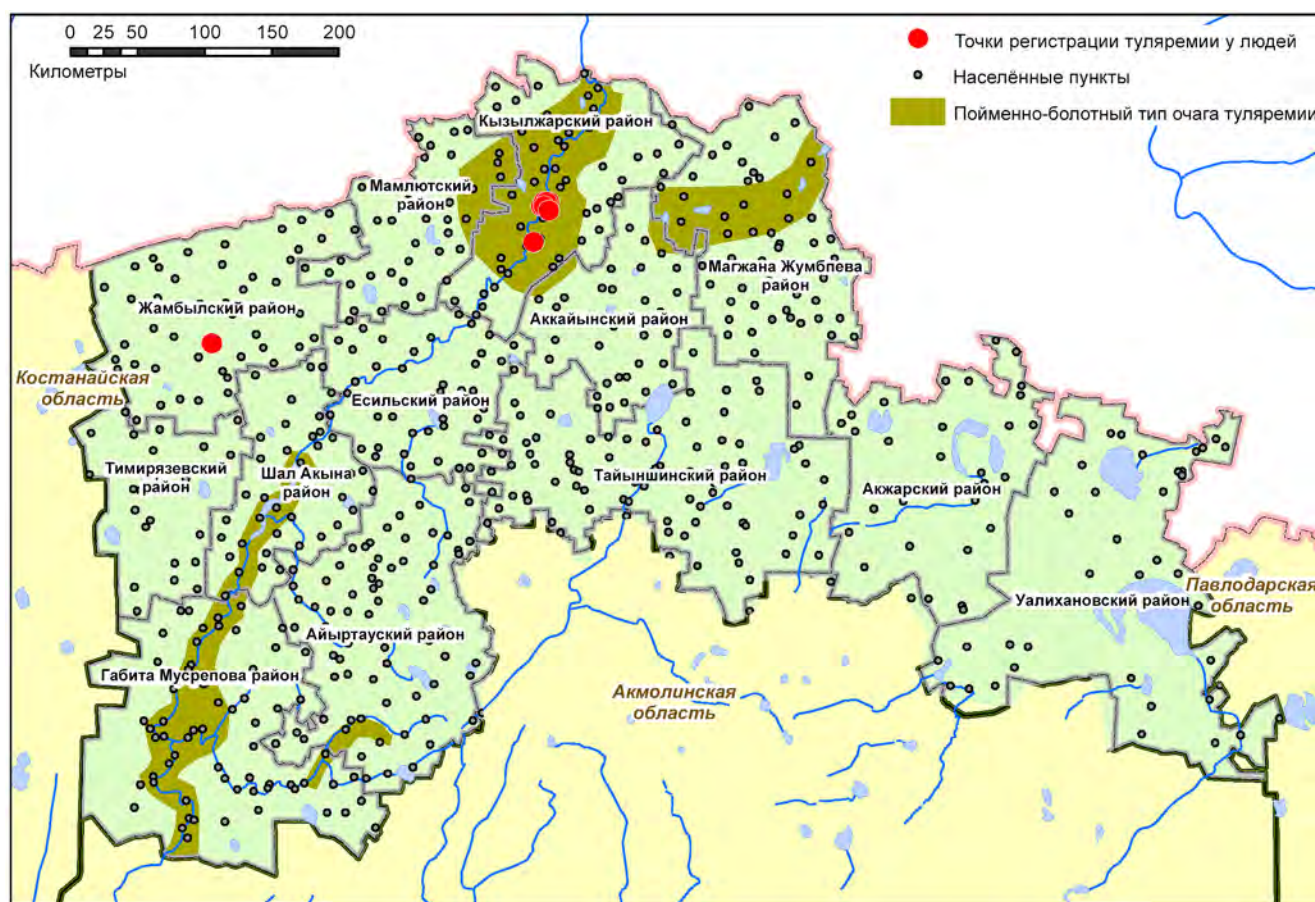


РИС. 2.
Очаги туляремии в Северо-Казахстанской области

FIG. 2.
Tularemia foci in the North Kazakhstan region

ТАБЛИЦА 1

ОТНОСИТЕЛЬНЫЙ ПОКАЗАТЕЛЬ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ НАСЕЛЕНИЯ В ПЕРИОД С 2000 ПО 2021 г. В ЗАПАДНО-КАЗАХСТАНСКОЙ И СЕВЕРО-КАЗАХСТАНСКОЙ ОБЛАСТЯХ

Области Казахстана	Годы регистрации случаев заболеваний людей туляремией (относительный показатель)						
	2002	2003	2004	2006	2007	2016	2018
Западно-Казахстанская	0,17	0	0	0	0,16	0,2	0,16
Северо-Казахстанская	0,15	0,59	0	0,3	0	0,2	0,18

TABLE 1

RELATIVE INCIDENCE RATE OF THE POPULATION FROM 2000 TO 2021 IN THE WEST KAZAKHSTAN AND NORTH KAZAKHSTAN REGIONS

Изучение современной пространственно-временной характеристики туляремии с 2000 по 2021 г. на территории СКО показало, что эпидемический потенциал значительно снизился. Заболеваемость людей в период с 2000 по 2021 г. снизилась в 39 раз по сравнению с периодом с 1945 по 1999 г. Относительный показатель заболеваемости людей туляремией в период с 2000 по 2021 г. показан в таблице 1, в которой представлены годы с регистрацией случаев заболевания людей туляремией.

Контакт населения с больными туляремией грызунами, употребление обсеменённых возбудителем туляремийного микроба воды, продуктов и укусы клещами являются основными причинами заражения и заболевания людей данной инфекцией. До 2000 г. источником заражения и факторами передачи возбудителя явились промысл ондатр, вода и кровососущие двукрылые, после 2000 г. основной тип передачи – алиментарный.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ многолетних данных по эпизоотической и эпидемической активности природных очагов туляремии, обработанный с помощью описательной статистики и ГИС-технологии, позволил выявить места длительного сохранения возбудителя туляремии в природном очаге Северо-Казахстанской и Западно-Казахстанской областей и создать электронную карту эндемичных по туляремии территории населённых пунктов для определения объёмов профилактических мероприятий.

Изучение современной пространственно-временной характеристики туляремии с 2000 по 2021 г. на территории Западно-Казахстанской и Северо-Казахстанской областей показало, что эпидемический потенциал значительно снизился.

Неизменными остались источники, факторы передачи, клиническая картина заболевших людей. Характерными эпидемиологическими особенностями этого периода являются единичные случаи заболевания с заражением в пойменно-болотных природных очагах; преимущественно алиментарный путь заражения при употреблении заражённых туляремией пищевых продуктов или воды.

На территории Западно-Казахстанской и Северо-Казахстанской областей в настоящее время не ожидается значительных изменений эпизоотической ситуации, но риск возникновения спорадических случаев заболеваемости среди населения существует. При благоприятных условиях для увеличения численности грызунов, клещей и кровососущих насекомых возможна активизация эпизоотического процесса до локальных и разлитых эпизоотий.

Необходимо продолжение мониторинговых исследований, проведение своевременных профилактических мероприятий, включающих вакцинацию населения.

Конфликт интересов

Авторы подтверждают отсутствие конфликта финансовых/нефинансовых интересов, связанных с написанием статьи.

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 / REFERENCES

1. Попов В.П., Мезенцев В.М., Бирковская Ю.А., Безсмертный В.Е., Таджидинов В.О., Тараканов Т.А., и др. Трансграничные природные очаги туляремии Российской Федерации и Республики Казахстан. *Карантинные и зоонозные инфекции в Казахстане*. 2019; 1: 95-105. [Popov VP, Mezentsev VM, Birkovskaya YuA, Bezsmertny VE, Tadzhidinov VO, Tarakanov TA, et al. Transboundary natural tularemia foci of the Russian Federation and the Republic of Kazakhstan. *Quarantine and Zoonotic Infections in Kazakhstan*. 2019; 1: 95-105. (In Russ.).]
2. Айкимбаев М.А. *Туляремия в Казахстане*. Алма-Ата: Наука; 1982. [Aikimbaev MA. *Tularemia in Kazakhstan*. Alma-Ata: Nauka; 1982. (In Russ.).]
3. Атшабар Б.Б., Бурделов Л.А., Избанова У.А., Лухнова Л.Ю., Мека-Меченко Т.В., Мека-Меченко В.Г., и др. *Паспорт регионов Казахстана по особо опасным инфекциям*. Алматы; 2015. [Atshabar BB, Burdelov LA, Izbanova UA, Lukhnova LYU, Meka-Mechenko TB, Meka-Mechenko VG, et al. *Passport of regions of Kazakhstan by especially dangerous infections*. Almaty; 2015.

Mechenko TV, Meka-Mechenko VG, et al. *Passport of the regions of Kazakhstan for especially dangerous infections*. Almaty; 2015. (In Russ.).

4. Айкимбаев А.М., Оспанов К.С., Куница Т.Н., Кардасинов К.К., Абдирасилова А.А., Темиральева Г.А., и др. Современное состояние эпидемиологического надзора за туляремией в Казахстане. *Карантинные и зоонозные инфекции в Казахстане*. 2002; 5: 7-14. [Aikimbaev AM, Ospanov KS, Kunitsa TN, Kardasinov KK, Abdirasilova AA, Temiraliyeva GA, et al. The current state of epidemiological surveillance of tularemia in Kazakhstan. *Quarantine and Zoonotic Infections in Kazakhstan*. 2002; 5: 7-14. (In Russ.).]

5. Куница Т.Н. *Современные особенности туляремии в Казахстане*. Saarbrücken: LAMBERT Academic Publishing; 2014. [Kunitsa TN. *Modern features of tularemia in Kazakhstan*. Saarbrücken: LAMBERT Academic Publishing; 2014. (In Russ.).]

6. Гражданов А.К., Аязбаев Т.З., Имманкул С.И., Захаров А.В., Майканов Н.С. Успехи профилактики туляремии в Западно-Казахстанской области. *Материалы юбилейной международной научно-практической конференции Уральской противочумной станции 1914–2014 годы*. Уральск; 2014: 46-48. [Grazhdanov AK, Ayazbaev TZ, Imankul SI, Zakharov AV, Maykanov NS. Progress in the prevention of tularemia in the West Kazakhstan region. *Materialy yubileynoy mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii Ural'skoy protivochumnoy stantsii 1914–2014 gody*. Uralsk; 2014: 46-48. (In Russ.).]

7. Майканов Н.С., Шамарова Г.М., Нургалиев И.К. Индексы доминирования диких животных, восприимчивых к туляремийному микробу, на территории Западно-Казахстанской области. *Сборник трудов по туляремии, посвящённых 100-летию д.м.н., проф. М.А. Айкимбаева*. Алматы; 2016: 221-226. [Maikanov NS, Shamarova GM, Nurgaliyev IK. Indices of dominance of wild animals susceptible to the tularemia microbe in the territory of the West Kazakhstan region. *Sbornik trudov po tulyareмии, posvyashchennykh 100-letiyu d.m.n., prof. M.A. Aykimbaeva*. Almaty; 2016: 221-226. (In Russ.).]

8. Гражданов А.К., Кожанова О.И., Топорков А.В., Аязбаев Т.З., Матвеева Н.И., Карнаухова И.Г., и др. Сравнительный анализ проявлений опасных инфекций в Саратовской и Запад-

но-Казахстанской областях в целях современной оценки эпидемиологических рисков. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2013; 4: 16-23. [Grazhdanov AK, Kozhanova OL, Toporkov AV, Ayazbaev TZ, Matveeva NI, Karnaukhov IG, et al. Comparative analysis of particularly dangerous infections manifestations in the territory of the saratov and west-kazakhstan regions with a view to advanced epidemiological risk assessment. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2013; 4: 16-23. (In Russ.). doi: 10.21055/0370-1069-2013-4-16-23]

9. Кыраубаев К.К. Эпизоотическая и эпидемическая ситуация в природных очагах туляремии в республике Казахстан. *Сборник трудов по туляремии, посвящённых 100-летию д.м.н., проф. М.А. Айкимбаева*. Алматы; 2016: 212-221. [Kyraubaev KK. Epizootic and epidemic situation in natural foci of tularemia in the Republic of Kazakhstan. *Sbornik trudov po tulyareмии, posvyashchennykh 100-letiyu d.m.n., prof. M.A. Aykimbaeva*. Almaty; 2016: 212-221. (In Russ.).]

10. Куница Т.Н. К классификации клинических форм туляремии. *Конкурентоспособному Казахстану – здоровую нацию: Материалы III съезда врачей и провизоров Казахстана*. Астана. 2007; 2: 152-153. [Kunitsa TN. To the classification of clinical forms of tularemia. *Konkurentosposobnomu Kazakhstanu – zdorovuyu natsiyu: Materialy III s'ezda vrachey i provizorov Kazakhstana*. Astana. 2007; 2: 152-153. (In Russ.).]

11. Исенеев К.К., Мельниченко А.В., Пузиков Ю.Е., Петушков П.А. и др. О природных очагах туляремии в Северо-Казахстанской области. *Окружающая среда и здоровье населения*. 2012; 4: 61-63. [Iseneev KK, Melnichenko AV, Puzikov YuE, Petushkov PA, et al. About the natural foci of tularemia in the North Kazakhstan region. *Environment and Public Health*. 2012; 4: 61-63. (In Russ.).]

12. Мельниченко А.В., Пузиков Ю.Е., Исенеев К.К., Садовская В.П. Природные очаги туляремии Северо-Казахстанской области. *Сборник трудов по туляремии, посвящённых 100-летию д.м.н., проф. М.А. Айкимбаева*. Алматы; 2016: 226-235. [Melnichenko AV, Puzikov YuE, Iseneev KK, Sadovskaya VP. Natural foci of tularemia in the North Kazakhstan region. *Sbornik trudov po tulyareмии, posvyashchennykh 100-letiyu d.m.n., prof. M.A. Aykimbaeva*. Almaty; 2016: 226-235. (In Russ.).]

Сведения об авторах

Избанова Уйкүл Айтеновна – кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией зоонозных бактериальных инфекций, РГП на ПХВ «Национальный научный центр особо опасных инфекций имени М. Айкимбаева» Министерства здравоохранения Республики Казахстан, e-mail: Uizbanova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4616-8728>

Лухнова Лариса Юрьевна – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник лаборатории зоонозных бактериальных инфекций, РГП на ПХВ «Национальный научный центр особо опасных инфекций имени М. Айкимбаева» Министерства здравоохранения Республики Казахстан, e-mail: larissa.lukhnova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5818-8021>

Мека-Меченко Татьяна Владимировна – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник лаборатории чумы, РГП на ПХВ «Национальный научный центр особо опасных инфекций имени М. Айкимбаева» Министерства здравоохранения Республики Казахстан, e-mail: tmekamechenko@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6322-0065>

Майканов Нурбек Смагулович – директор, Филиал «Уральская противочумная станция», РГП на ПХВ «Национальный научный центр особо опасных инфекций имени М. Айкимбаева» Министерства здравоохранения Республики Казахстан, e-mail: ural-aps1@nscedi.kz, <https://orcid.org/0000-0001-7861-2849>

Садовская Вероника Петровна – научный сотрудник отдела биостатистики и геоинформационных систем, РГП на ПХВ «Национальный научный центр особо опасных инфекций имени М. Айкимбаева» Министерства здравоохранения Республики Казахстан, e-mail: dgis-1@nscedi.kz, <https://orcid.org/0000-0001-8389-9362>

Мека-Меченко Владимир Георгиевич – кандидат ветеринарных наук, ведущий научный сотрудник отдела эпизоотологии особо опасных инфекций с музеем и инсектарием, РГП на ПХВ «Национальный научный центр особо опасных инфекций имени М. Айкимбаева» Министерства здравоохранения Республики Казахстан, e-mail: DZoo-1@nscedi.kz, <https://orcid.org/0000-0002-4269-5977>

Юсупов Айсажан Азимжанович – младший научный сотрудник лаборатории зоонозных бактериальных инфекций, РГП на ПХВ «Национальный научный центр особо опасных инфекций имени М. Айкимбаева» Министерства здравоохранения Республики Казахстан, e-mail: LZoo-6@nscedi.kz, <https://orcid.org/0000-0003-0232-5776>

Макулова Акбота Бекболатқызы – младший научный сотрудник лаборатории зоонозных бактериальных инфекций, РГП на ПХВ «Национальный научный центр особо опасных инфекций имени М. Айкимбаева» Министерства здравоохранения Республики Казахстан, e-mail: LZoo-7@nscedi.kz, <https://orcid.org/0000-0003-2925-7785>

Information about the authors

Uinkul A. Izbanova – Cand. Sc. (Med.), Head of the Laboratory of Zoonotic Bacterial Infections, National Scientific Center of Especially Dangerous Infections named after Masgut Aikimbayev, e-mail: Uizbanova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4616-8728>

Larisa Yu. Lukhnova – Dr. Sc. (Med.), Chief Research Officer at the Laboratory of Zoonotic Bacterial Infections, National Scientific Center of Especially Dangerous Infections named after Masgut Aikimbayev, e-mail: larissa.lukhnova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5818-8021>

Tatyana V. Meka-Mechenko – Dr. Sc. (Med.), Chief Research Officer at the Plague Laboratory National Scientific Center of Especially Dangerous Infections named after Masgut Aikimbayev, e-mail: tmekamechenko@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6322-0065>

Nurbek S. Maykanov – Director, Uralsk Anti-Plague Station, National Scientific Center of Especially Dangerous Infections named after Masgut Aikimbayev, e-mail: ural-aps1@nscedi.kz, <https://orcid.org/0000-0001-7861-2849>

Veronika P. Sadovskaya – Research Officer at the Department of Biostatistics and Geoinformation Systems, National Scientific Center of Especially Dangerous Infections named after Masgut Aikimbayev, e-mail: dgis-1@nscedi.kz, <https://orcid.org/0000-0001-8389-9362>

Vladimir G. Meka-Mechenko – Cand. Sc. (Vet.), Leading Research Officer at the Department of Epizootology of Especially Dangerous Infections with the Museum and Insectarium, National Scientific Center of Especially Dangerous Infections named after Masgut Aikimbayev, e-mail: DZoo-1@nscedi.kz, <https://orcid.org/0000-0002-4269-5977>

Aisazhan A. Yusupov – Junior Research Officer at the Laboratory of Zoonotic Bacterial Infections, National Scientific Center of Especially Dangerous Infections named after Masgut Aikimbayev, e-mail: LZoo-6@nscedi.kz, <https://orcid.org/0000-0003-0232-5776>

Akbota B. Makulova – Junior Research Officer at the Laboratory of Zoonotic Bacterial Infections, National Scientific Center of Especially Dangerous Infections named after Masgut Aikimbayev, e-mail: LZoo-7@nscedi.kz, <https://orcid.org/0000-0003-2925-7785>

Вклад авторов

Избанова У.А. – изучение архивных и официальных документов, результатов эпизоотологического обследования природных очагов туляремии двух областей; поиск литературы по эпидемиологическому мониторингу туляремии в природных очагах Казахстана в базах данных PubMed, Thomson Reuters, Springer, eLibrary; анализ данных заболеваемости населения туляремией с использованием методов описательной статистики, относительных и абсолютных показателей.

Лухнова Л.Ю. – обзор литературы, оценка достоверности данных в выбранных источниках; анализ заболеваемости населения туляремией с использованием методов описательной статистики; формирование заключения к статье.

Мека-Меченко Т.В. – обзор литературы; поиск архивных документов в научной библиотеке Национального научного центра особо опасных инфекций имени М. Айкимбаева.

Майканов Н.С. – изучение архивных и официальных документов, результатов эпизоотологического обследования природных очагов туляремии в Западно-Казахстанской области.

Садовская В.П. – формирование шеп-файлов и создание ГИС-карты очагов туляремии Северо-Казахстанской и Западно-Казахстанской областях.

Мека-Меченко В.Г. – поиск архивных данных результатов эпизоотологического обследования территории двух областей на туляремию.

Юсупов А.А. – изучение архивных и официальных документов, результатов эпизоотологического обследования природных очагов туляремии Северо-Казахстанской области; изучение свойства штаммов туляремийного микроба, выделенных в 2000–2021 гг.

Макулова А.Б. – изучение архивных и официальных документов, результатов эпизоотологического обследования природных очагов туляремии Западно-Казахстанской области; изучение свойства штаммов туляремийного микроба, выделенных в 2000–2021 гг.

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ И ЮБИЛЕИ HISTORY OF MEDICINE AND ANNIVERSARIES

ЖАН ПЕКЕ (1622–1674). К 400-ЛЕТИЮ СО ДНЯ ЕГО РОЖДЕНИЯ

Фоминых Т.А.,
Кутя С.А.,
Захарова А.Н.,
Малов А.Е.

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный
университет имени В.И. Вернадского»
(295007, Республика Крым,
г. Симферополь, пр. Академика
Вернадского, 4, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Кутя Сергей Анатольевич,
e-mail: sergei_kutya@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Статья посвящена 400-летию со дня рождения выдающегося французского анатома, врача и философа Жана Пеке (1622–1674). Биография Пеке связана с г. Дьепп, где будущий учёный родился и получил начальное образование, и с Парижем, где он совершил основные свои открытия в анатомии. На протяжении жизни Пеке сотрудничал со многими выдающимися учёными того времени (Жак Ментель, Луи Гайан, Жан Риолан – младший), в том числе не только с врачами и анатомами, но и с физиками, такими как Блез Паскаль, Эдм Мариотт, Марен Мерсенн и Эвангелиста Торричелли. Самое известное открытие Пеке – млечная цистерна, *cisterna chyli*, или цистерна грудного протока. В честь учёного данная структура носит его имя – «резервуар (цистерна) Пеке». Но более революционным открытием Пеке является то, что он, опровергая устоявшееся мнение о дренаже лимфы в печень, обнаружил и доказал факт впадения лимфатических протоков в верхнюю полую вену опосредованно через венозные углы. Важным подспорьем в анатомических исследованиях и экспериментах Пеке явилось его увлечение физико-математическими науками. В содружестве с Мариоттом Пеке занимался изучением строения глазного яблока и оказался более прозорливым, т. к., в отличие от Мариотта, правильно понял роль сетчатки в функционировании глаза как органа зрения. Пеке был одним из сторонников Уильяма Гарвея в отношении его концепции кровообращения, внедрял передовые на тот момент технологии в методологию анатомии, в том числе эксперименты на животных *in vivo*, и в целом внёс судьбоносный вклад в прогресс анатомической науки.

Ключевые слова: история медицины, история анатомии, Жан Пеке, лимфатическая система, грудной проток, кровообращение

Статья поступила: 18.12.2022
Статья принята: 29.05.2023
Статья опубликована: 11.07.2023

Для цитирования: Фоминых Т.А., Кутя С.А., Захарова А.Н., Малов А.Е. Жан Пеке (1622–1674). К 400-летию со дня его рождения. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(3): 224–231. doi: 10.29413/ABS.2023-8.3.25

JEAN PECQUET (1622–1674). TO THE 400TH ANNIVERSARY OF THE BIRTH

Fominykh T.A.,
Kutia S.A.,
Zakharova A.N.,
Malov A.E.

V.I. Vernadsky Crimean Federal University
(Vernadskogo ave. 4, Simferopol 295007,
Republic of Crimea, Russian Federation)

Corresponding author:
Sergey A. Kutia,
e-mail: sergei_kutya@mail.ru

ABSTRACT

The article is dedicated to the 400th anniversary of the birth of the outstanding French anatomist, physician and philosopher Jean Pecquet (1622–1674). Pecquet's biography is connected with the city of Dieppe, where the future scientist was born and got his primary education, and with Paris, where he made his main discoveries in anatomy. Throughout his life, Pecquet collaborated with many prominent scientists of that time (Jacques Mentel, Louis Gayant, Jean Riolan (the Younger)), including not only physicians and anatomists, but also physicists such as Blaise Pascal, Edme Mariotte, Marin Mersenne and Evangelista Torricelli. Pecquet's most famous discovery is the chyle cistern, or cisterna chyli. The structure was named after of the scientist – "Pecquet's reservoir (cistern)". But more revolutionary discovery made by Pecquet is revealing and proving the fact that the lymphatic ducts flow into the superior vena cava indirectly through the venous angles and refuting the conventional opinion on the drainage of lymph into the liver. An important help in Pecquet's anatomical research and experiments was his passion for the physical and mathematical sciences. In collaboration with Edme Marriott, Pecquet studied the structure of the eyeball and turned out to be more foresighted, because, unlike Marriott, he correctly understood the role of the retina in the functioning of the eye as an organ of vision. Pecquet was one of William Harvey's supporters regarding his concept of blood circulation. He introduced cutting-edge at that moment technologies into the anatomy methodology, including animal experiments in vivo, and made a fateful contribution to the progress of anatomical science.

Key words: history of medicine, history of anatomy, Jean Pecquet, lymphatic system, thoracic duct, blood circulation

Received: 18.12.2022
Accepted: 29.05.2023
Published: 11.07.2023

For citation: Fominykh T.A., Kutia S.A., Zakharova A.N., Malov A.E. Jean Pecquet (1622–1674). To the 400th anniversary of the birth. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(3): 224–231. doi: 10.29413/ABS.2023-8.3.25

В 2022 г. исполнилось 400 лет со дня рождения Жана Пеке (Jean Pecquet; 9 мая 1622 г., Дьепп (Нормандия) – 26 февраля 1674 г., Париж), французского ученого, анатома, врача и педагога, внесшего неоспоримый вклад в анатомию и физиологию (рис. 1). В детстве Пеке посещал католическую школу в г. Дьеппе, затем обучался в Руанском иезуитском колледже. Там он познакомился с Адриеном Озо и Блезом Паскалем, с которыми у него были общие интересы в области математики и натурфилософии. По окончании учебного заведения юноша занялся поиском работы. Его первым работодателем стала дворянка, взявшая в 1641 г. Пеке на службу в качестве практического врача. Есть данные о том, что в то время будущий учёный производил вскрытия, информацию о которых записывал («Мемуары Королевской академии хирургии»). Когда дама переехала в Париж, она взяла с собой Пеке. Там, по некоторым сведениям, пожилая маркиза платила за уроки анатомии, которые Пеке брал у Луи Гайяна, известного анатома и председателя Парижского общества хирургов. Однако в 1646 г. пациентка скончалась, и поэтому доктор был вынужден искать нового работодателя. История гласит, что вскрытие своей умершей хозяйки произвёл сам юный Пеке [1, 2].

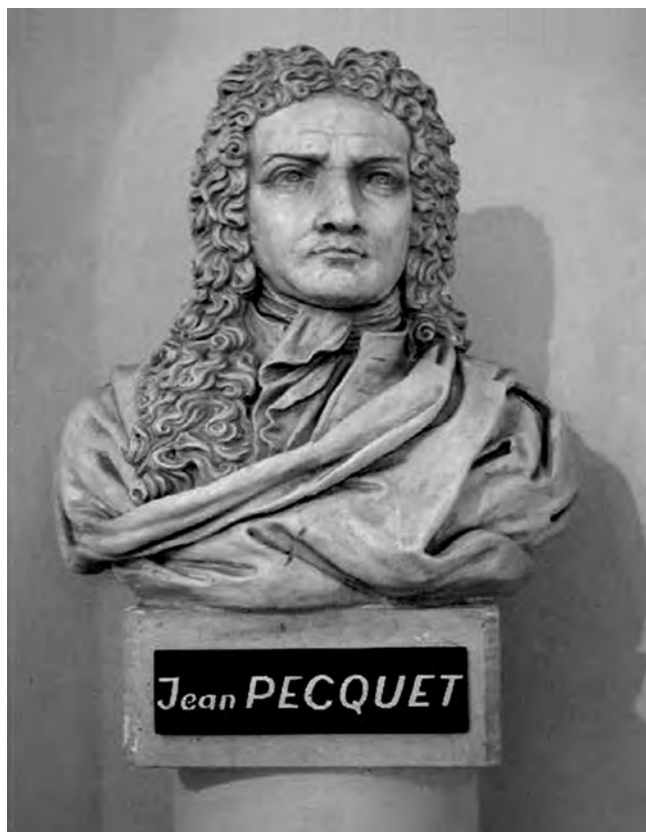


РИС. 1.
Бюст Жана Пеке [3]

FIG. 1.
The bust of Jean Pecquet [3]

В 1645 г. настоятель иезуитского колледжа в Клермоне (сегодня – лицей Луи-ле-Гран), входившего в состав

Парижского университета, предложил Пеке место преподавателя (репетитора), предоставив ему финансовые средства для дальнейшего обучения. Там будущий учёный получил степень магистра искусств, необходимую для поступления на Парижский факультет [1]. Пеке встречался в тот период со многими интересными людьми, в частности, с Мареном Мерсенном и Эвангелистой Торричелли, проводившими исследования в области акустики, гравитации и вакуума. К середине 1640-х гг. Пеке, вероятно, через Паскаля, получил доступ в круг известного физика и математика Марена Мерсенна, и, судя по свидетельствам их переписки, они очень сблизились. Пеке также познакомился с племянником Мерсенна Пьером, в то время студентом парижского университета. Благодаря знакомству с Мерсенном Пеке посещал академию Бурдело, которую позже называли «настоящей школой» медицины, и, согласно некоторым источникам, к середине 1640-х гг. он проводил там анатомические демонстрации (вскрытия) совместно с хирургом Сен-Ком Полем Эммерезом [1]. В 1648 г. Мерсенн познакомил Пеке с Франсуа Фуке, врачом парижского факультета, епископом Агдским, и его старшим братом Николя Фуке (1615–1680), чиновником, быстро поднимавшимся в тот период по карьерной лестнице в администрации кардинала Мазарини. Влиятельный вельможа Николя Фуке (суперинтендант финансов Франции с 1653 по 1661 г.) взял Пеке на службу и сделал возможным его дальнейшее обучение. С этой целью Пеке предпринял среди прочего поездку в Рим и вернулся в Париж в 1648 г. Он был не только личным врачом Фуке, но и его доверенным лицом и другом; с Фуке он свободно обсуждал научные, медицинские и литературные вопросы. Параллельно с практической врачебной деятельностью Пеке продолжил свои медицинские исследования, начатые им в Париже в 1646 г., а в 1651 г. он приступил к работе над диссертацией, которую продолжил в Монпелье, где и получил в 1652 г. докторскую степень [2, 4].

В своих анатомических исследованиях Пеке активно использовал эксперименты на животных. Когда Жан Пеке в 1647 г., в возрасте двадцати четырёх лет, переступил порог Парижского медицинского факультета, он уже умел препарировать. Большинство историков рассматривают факультет к 1640-м гг. как умирающее учреждение, погружённое в доктринах Галена, которое под руководством Жана Риолана – младшего отказалось принять теорию кровообращения Уильяма Гарвея (1578–1657) [1]. С 1647 по 1650 г. Пеке при поддержке своих парижских учителей Ментеля и Мерсенна произвёл более ста вскрытий различных животных (быков, лошадей, свиней и т. д.). Стоит отметить, что Жак Ментель (1599–1671) ещё в 1629 г. на основе вивисекций собак сделал выводы о том, что брыжеечные лимфатические сосуды впадают в грудной проток до того, как попасть в кровеносное русло [5].

Основную часть вскрытий Пеке произвёл в резиденции Фуке в Париже. Изданную в результате этих исследований книгу Пеке посвятил книге Франсуа Фуке, т. к. она, по его словам, «родилась в вашем доме» [1, 6]. Так, в 1647 г. (хотя А. Cunningham [7] считает, что это произошло в 1642 г.), вскрыв грудную клетку живой собаки, он обнаружил белую жидкость, напоминавшую молоко,

которую трактовал позднее как лимфатическую жидкость. Он обнаружил, что структуры, проводящие этот «млечный сок», заканчиваются в верхней полую вену и с другой стороны – в резервуаре или поясничной цистерне (так называемой *cisterna de Rescuet* во франкоязычных странах) позади желудка. Это открытие было сделано случайно: излившуюся после удаления сердца собаки белесоватую жидкость Пеке первоначально принял за гной, однако дальнейшее исследование показало, что жидкость появилась в результате повреждения лимфатического сосуда (грудного протока), впадавшего в венозный угол [8, 9]. В результате учёный впервые описал открытый им грудной проток и отличия вены от лимфатического сосуда [7, 10–12].

Таким образом, Пеке, будучи студентом, бросил вызов господствовавшим тогда представлениям и занялся не «немой и застывшей наукой» анатомии трупа, а анатомией животных – собак, крупного рогатого скота, свиней и овец. Используя в эксперименте живую собаку, он показал следующее:

1. Если сердце удалено, давление на корень брыжейки вызывает выброс лимфы в верхнюю полую вену.
2. Лимфа направляется к подключичным венам двумя паравертебральными каналами, которые набухают при лигировании их дистальных концов.
3. Начало восходящих лимфатических протоков находится в превертебральной и поддиафрагмальной ампулах – «это искомое святилище хилуса, этот с таким трудом прощупываемый резервуар».
4. Задняя часть «поджелудочной железы Азелли» состоит из лимфатических узлов.
5. Брыжеечные лимфатические сосуды не идут к печени (факт, подтверждённый Глиссоном в 1654 г.), а нижняя полая вена, надрезанная над печенью, не обнаруживает следов лимфы [5, 6].

К слову, английский анатом Фрэнсис Глиссон (1597–1677), занимавшийся вместе со своим учеником Джорджем Джойлифом (1621–1658) подобными исследованиями, утверждал, что он первым доказал, что млечные сосуды не попадают в печень. Глиссон писал, что Джойлиф был «занят другой практикой» и не смог опубликовать свои открытия, заявив, что новое знание о течении млечных желез было получено от имени его ученика [13, 14].

Открытие, совершенное Пеке на животных, в скором времени подтвердили другие учёные, его современники, но уже на человеке. Так, коллега и соратник Пеке хирург и анатом Луи Гайан вскоре повторил исследование закономерностей циркуляции лимфы во время вскрытия трупа солдата, погибшего в драке с товарищем [14]. Николас Тульп в Амстердаме описал грудной проток и резервуар Пеке; Веслинг сделал то же наблюдение в Падуе, а Фолли – в Венеции. Имеется важное свидетельство знаменитого физика Гассенди, который присутствовал при вскрытии трупа только что повешенного человека, произведённом Пейраком. Чтобы лучше видеть эти сосуды, Пейрак накормил преступника, перед тем как тому зачитали смертный приговор. Пеке утверждает, что узнал об этом факте от самого Гассенди, который рассказал ему об этом при встрече в Париже. Томас Бартолин вскоре после публикации работы Пеке продемонстрировал в Копенгагене грудной

проток человека; Ян ван Хорн в 1651 г. сделал то же самое в Лейдене. Но если Бартолин воздал Пеке заслуженную похвалу, то ван Хорн поступил противоположным образом – он официально присвоил открытие и не упомянул о Пеке. Хотя есть версия, что он просто не был знаком с работами Пеке и считал, что совершил независимое открытие. Кстати, ван Хорн для доказательства того, что хилус не дренируется в печень, так же, как и Пеке, проводил эксперименты с наложением лигатур [15–17].

В фундаментальной работе «*Experimenta nova anatomica, quibus incognitum hactenus chyli receptaculum, et ab eo per thoracem in ramos usque subclavios vasa lactea deteguntur. Eiusdem dissertatio anatomica de circulatione sanguinis, et chyli motu*» («Новые анатомические опыты, которыми открываются до сих пор неизвестный собиратель млечного сока и идущие от него через грудь до подключичных ветвей млечные сосуды») (рис. 2) Пеке описал грудной проток с его клапанами и резервуаром, так называемой *cisterna chyli (receptaculum chyli)*, который позднее был назван в его честь цистерной Пеке.



РИС. 2.

Титульная страница труда Жана Пеке «*Experimenta nova anatomica*» [21]

FIG. 2.

Frontpage of Jean Pecquet's "*Experimenta nova anatomica*" [21]

Что важно, он также окончательно установил, что кишечный проток, содержащий молокоподобную жид-

кость (лимфу), впадает в *cisterna chyli*, а затем лимфа попадает в грудной проток, а не в печень, как ошибочно думали Азелли и другие анатомы до него [4, 18, 19]. Несмотря на сравнительно небольшой объём и всего одну иллюстрацию, данная работа считается ключевым моментом в исследованиях лимфатической системы. Учёный опровергает идеи гепатоцентризма Галена и уточняет открытие Азелли. По этому вопросу спорили многочисленные анатомы (Валлеус, Гарвей, Конринг, Бартолин, а также Риолан-младший), утверждая, что часть млечных сосудов, рассеянных в брыжейке, сходится в поджелудочной железе, часть – в печени, часть из них – в поллой вене, ещё часть – в воротной вене. Риолан-младший, в частности, поддерживал мнение Азелли о том, что «млечные железы» сливаются в печень, и упрекал Гарвея за то, что он не думал так же. Пеке продемонстрировал, что хилус не собирается ни в одном из этих мест (рис. 3) [2, 15, 20].

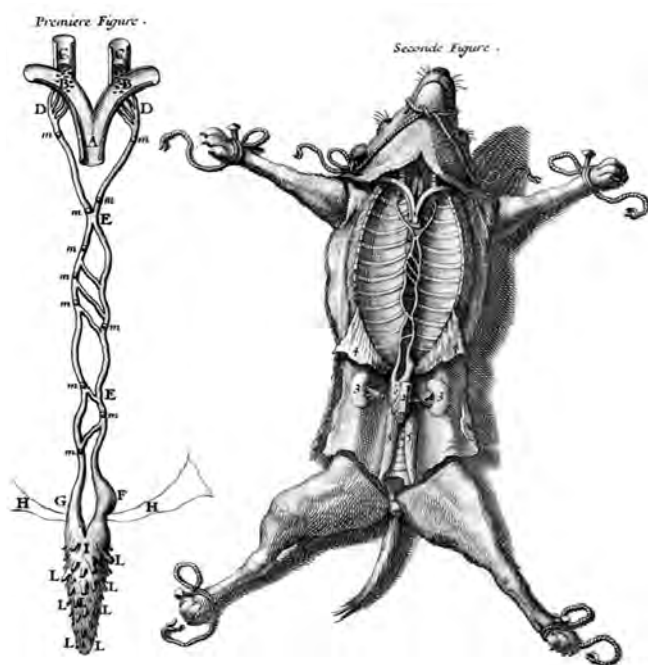


РИС. 3.

Грудной проток собаки (из: Жан Пеке «*Experimenta nova anatomica*», 1651) [21]

FIG. 3.

Dog's thoracic duct (from Jean Pecquet's «*Experimenta nova anatomica*», 1651) [21]

В этой же работе в «физико-математическом» разделе Пеке описывает опыты с вакуумом, проведённые посредством трубки Торричелли. Ученик Галилея Эвангелиста Торричелли (1608–1648) в 1643 г. предложил провести эксперимент, в котором исследовалось явление, отмеченное Галилеем в его «Дискорсиях»: всасывающий насос мог поднимать воду только на определённую высоту. Галилей утверждал, что внутренняя сила вакуума позволяет столбу воды подниматься до тех пор, пока, растянувшись до предела, он не рухнет под собствен-

ным весом. Торричелли наполнил ртутью трубки разной длины и перевернул каждую из них над чашей, наполненной той же жидкостью. В каждом случае ртуть падала в трубку на одинаковую высоту, оставляя пустое пространство в верхней части трубки, которое, как утверждал Торричелли, должно было быть вакуумом, несмотря на давние аргументы, что вакуум не может существовать в природе [1]. Пеке был свидетелем модификации эксперимента, принадлежащей математике Жилу Персону де Робервалю. Опыт заключается в том, что пустой воздушный пузырь рыбы помещали в вакуумированную торричеллиеву трубку: как только он оказывается в пустом пространстве в верхней части трубки, мочевого пузыря, работающий как крошечный воздушный шар, наддувается из-за эластичности воздуха или «элатерии» (в английском переводе его работы от 1653 г. – «эластрум»). Поскольку верхняя часть трубки почти пуста, крошечное количество воздуха, оставшееся внутри мочевого пузыря, расширяется и заполняет его [22]. Именно в рамках этих экспериментов Пеке ввёл понятие упругости воздуха («элатера»).

У Пеке был ряд причин прибегнуть к таким экспериментам: во-первых, чтобы объяснить движение хилуса или переваренной пищи механическим образом внутри тела, не прибегая к притяжению исключительно в результате эластичности и давления, например, от дыхания. Таким образом, эластичность используется здесь качественно, а не количественно, с точки зрения давления и объёма. Ещё один процесс, связанный с «элатерией», – это пищеварение, при котором волокна желудка и кишечника расширяются и сжимаются, «как в элатерии». И ещё одна актуальная область касается «элатерии» кровеносных сосудов – как артерий, так и вен. Пеке утверждал, что сразу после сердечной систолы артерии набухают; то же самое происходит с венами, когда в них попадёт кровь. В своё время Гарвей посвящал внимание этому вопросу, выступая против взглядов Галена: Гален утверждал, что артерии двигаются из-за способности, передаваемой им сердцем, причём «способность» здесь является термином *technicus*, связанным с его философской позицией. Гарвей, напротив, утверждал, что артерии наполняются из-за притока крови. Анализ Пеке модифицировал эту дихотомию, поскольку он приписывал более активную роль стенкам артерий и вен: они больше не были чисто пассивными сосудами, а вносили свой вклад в движение крови, способствуя своим расширением и сокращением деятельности сердца [22].

Эти эксперименты оказали глубокое влияние на Пеке и его идеи о взаимосвязи между крово- и лимфообращением. Позже Пеке утверждал, что знания, полученные им при вскрытии человеческих трупов, были «немыми и холодными» и что он получил «истинные знания» (*veram scientiam*) только в результате диссекций живых животных. Именно эта методика позволила Пеке осуществить упомянутые открытия в анатомии [1].

Пеке, возможно, был первым, кто ввёл понятие эластичности в анатомию, но он не был последним в XVII веке: другие учёные последовали его примеру

в различных формах, некоторые из которых резонируют с нашими текущими взглядами, а некоторые – нет. В те времена многие исследователи полагали, что физико-математические знания необходимы для лучшего понимания анатомии. «Новая (или механистическая) анатомия», приверженцем которой был и Пеке, опровергла ряд положений, существовавших на тот момент в анатомии. Например, открытие грудного лимфатического протока «лишило» печень её способности производить кровь и потребовало переосмысления её патологии [10, 11, 23]. Пеке также сформулировал свои рассуждения о переливании крови, функции капилляров и проницаемости сосудов, собственными исследованиями кровеносной системы подтвердив теорию кровообращения Гарвея. В своей оригинальной работе о кровообращении Уильям Гарвей утверждал, что основным двигателем кровообращения является пульсация сердца. Описывая кровоток в венах, Гарвей утверждал, что движения желудочков сердца «достаточно для распределения крови по всему телу и для её оттока из полых вен». Таким образом, для Гарвея одной пульсации сердца было достаточно, чтобы «вытянуть» кровь из полых вен, несмотря на то, что полая вена – крупнейшая вена тела, в которую дренируют кровь почти все остальные вены, Гарвей фактически умолчал о закономерностях циркуляции крови внутри неё. Одним из первых анатомов, специально заявивших о венозном кровотоке, был молодой учёный Жан Пеке в своей книге «*Experimenta nova anatomica...*» (Париж, 1651). В эту книгу Пеке включил диссертацию, посвящённую проблеме движения крови в венах. Там он утверждал, что первоначального импульса сердечного сокращения недостаточно, чтобы объяснить возврат крови к сердцу по венам (то, что сегодня называется венозным возвратом). Что ещё более важно, в некоторых отделах венозного оттока Пеке заметил, что кровь движется в направлении, противоположном направлению её собственного веса или, говоря современным языком, против закона гравитации. Это противоположное движение крови особенно проблематично у людей и животных, находящихся в вертикальном положении, потому что более половины крови течёт вверх к сердцу через нижнюю полую вену. Как такое большое количество крови может двигаться вверх без первоначального толчка сердца [23]?

В трактате Пеке показывается «круговое движение крови по всему телу животного» при помощи лигатур, накладываемых на артерии и вены. Подобные эксперименты проводились и до него, но Пеке проявляет большую оригинальность в методике и в прямоте своих выводов. Он начинается с артерий и вен вообще. Если у живого животного наложить лигатуру на бедренную, плечевую или сонную артерию, сосуд опорожняется за пределами лигатуры, но становится набухшим на стороне, обращённой к сердцу; и если его вскрыть за пределами лигатуры, кровотечения нет, тогда как прокол сбоку по направлению к сердцу вызывает обильное кровотечение. Однако аналогичный опыт на бедренной или плечевой вене даёт противоположный результат: вена спадается к сердцу и набухает к периферии; про-

кол ниже лигатуры сопровождается кровоизлиянием, а выше не оказывает никакого действия. Чтобы убедиться, что кровь, вытекающая из раненой вены, поступила из артерий, он на время кровотечения накладывает лигатуру на соответствующую артерию. При затягивании этой лигатуры кровотечение из вены сначала уменьшается, а затем прекращается; но, когда она расслаблена, кровотечение начинается снова так же сильно, как прежде. В рамках этих экспериментов Пеке удалось опровергнуть идею Риолана-младшего о том, что «кровь воротной вены не проходит через печень в полую вену». Изучая кровоток в воротной вене при помощи лигатур, Пеке доказал, что кровь, поступающая в печень через *v. porta*, покидает орган через печёночные вены, вливающиеся в нижнюю полую вену [24].

С публикацией «*Experimenta nova anatomica...*» в 1651 г. положение Пеке на парижском факультете перестало быть прочным. По-видимому, автор не получил разрешения от факультета на публикацию, поскольку он был студентом, что представляло собой нарушение этикета [1]. Публикация произвела большой фурор в научных кругах. Даже Гарвей поставил под сомнение важность работы Пеке. В трудах, датированных 1652 г., Гарвей заявил, что наблюдал эти «млечные железы» (возможно, даже до Азелли), но сомневался в их важности в процессе циркуляции. Как ни странно, он считал, что сеть млечных желез «слишком обширна», чтобы перемещать все питательные вещества из пищеварительного тракта в кровоток. Гарвей считал, что если эмбрион может получать питание из пупочных вен, то взрослый человек может получать питание в печень по брыжеечным венам [17, 20]. Работа Пеке вызвала также резкую критику со стороны влиятельного Риолана-младшего, в связи с чем Пеке удалился в Монпелье, где закончил свои медицинские исследования и 23 марта 1652 г. представил готовую диссертацию. Пеке был знаменитостью в Монпелье, где он устраивал публичные анатомические демонстрации, и оставался там, время от времени приезжая в Париж, до 1654 г. После получения докторской степени Пеке успешно практиковал в Париже и даже стал врачом при дворе Людовика XIV. В частности, он служил личным доктором маркизы де Севинье и Жана де ла Фонтена [1, 2, 12].

Если открытия Гарвея и Азелли в анатомии лимфатической системы вызвали бурный всплеск активности научного мира того времени, то работа Жана Пеке, впервые опубликованная в Париже в 1651 г., послужила стимулом к последующим исследованиям Томаса Бартолина и Улофа Рудбека [9]. Важно отметить, что к середине XVII века сравнительная анатомия стала не только описательной, но и экспериментальной дисциплиной. Работа Пеке объединила диссекцию и механическую философию и подготовила почву для механических теорий телесных функций, которые доминировали во второй половине века [1].

В 1661 г. за злоупотребление служебным положением Николя Фуке был арестован. Пеке в качестве личного врача добровольно последовал за своим хозяином в Бастилию до февраля 1665 г. Затем Фуке был переве-

дён в тюрьму Пиньероля (где он и скончался в 1680 г.), а Пеке было приказано отправиться к своей сестре в Дьепп. Он должен был оставаться там до особого распоряжения. Это пребывание продлилось год, прежде чем король Людовик XIV и государственный секретарь Жан-Батист Кольбер пришли к выводу, что Пеке не виноват в проступках своего хозяина. Кольбер пошёл ещё дальше, предложив в 1666 г. кандидатуру Пеке во Французскую академию наук в качестве анатома, благодаря чему учёный смог принять участие в экспериментах по переливанию крови, проводившихся в академии в 1666–1667 гг. В академии учёному приходилось непросто: несмотря на то, что к тому моменту Пеке уже был знаменит, он был выходцем из провинциального университета и ему пришлось вступить в борьбу с представителями Парижского факультета, считавшими, что заниматься своим искусством могут только доктора, вышедшие из этого факультета. Пеке был одним из врачей, основавших Королевскую палату докторов провинциальных университетов. Несколько лет спустя, между 1666 и 1670 гг., Жан Пеке был назначен личным врачом короля, что обеспечило ему солидную карьеру [2, 6].

Уже будучи членом Академии, Пеке проводил исследования глазного яблока вместе с Эдмом Мариоттом, первооткрывателем слепого пятна, и опубликовал вместе с ним в 1668 г. сочинение «Nouvelle découverte touchant la veüe». В отличие от Мариотта, Пеке считал, что сетчатка, а не сосудистая оболочка глаза является главным образованием, отвечающим за зрение. Он также экспериментировал с ртутными трубками, потому что подозревал, что атмосферное давление влияет на кровообращение [2].

Резюмируя вышеизложенное, можно утверждать, что деятельность Жана Пеке оказала решающее влияние на формирование современной концепции строения тела. Демонстрацией грудного протока Пеке принял одну из сильнейших атак на галенизм: «поскольку кровь не изливается в печень, печень не может осуществлять процесс приготовления, превращая хилус в кровь». Как следствие, печень утратила свою привилегированную роль в организме. Кроме того, Пеке доказал, что течение хилуса (лимфы) является циркуляторным. В 1653 г. датский анатом и врач Томас Бартолин в работе «Vasa lymphatica» поддержал выводы Пеке и показал, что описываемые сосуды принадлежат к новой сосудистой системе, названной «лимфатической системой». Наконец, трёхлетние эксперименты Пеке на живых животных подняли проблему оценки влияния вивисекций на науки о жизни. Более того, попытка адаптировать физические исследования к медицине показывает важность сотрудничества между врачами и математиками в основании «механистической анатомии» и, в более общем плане, в развитии медицины конца XVII века [10].

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Guerrini A. *The Courtiers' anatomists. Animals and humans in Louis XIV's Paris*. Chicago: The University of Chicago Press; 2015.
- Berteau P. Jean Pecquet, médecin et anatomiste du XVIIe siècle. *Études Normandes*. 2004; 53(4): 81-86.
- Bonnel F, Lavabre-Bertrand T, Bonnel C. The teaching of anatomy in Montpellier University during VIII centuries (1220–2020). *Surg Radiol Anat*. 2019; 41(10): 1119-1128. doi: 10.1007/s00276-019-02289-6
- Кутя С.А., Мороз Г.А., Николаева Н.Г., Принцева Н.Ю., Жукова А.А. Открытия в морфологии, совершенные студентами. *Морфология*. 2018; 153(1): 94-99. [Kutya SA, Moroz GA, Nikolaeva NG, Printseva NYu, Zhukova AA. Discoveries in morphology made by students. *Morphology*. 2018; 153(1): 94-99. (In Russ.)]. doi: 10.17816/morph.398210
- Chikly B. Who discovered the lymphatic system. *Lymphology*. 1997; 30(4): 186-193.
- Gillispie ChC, Holmes FL, Koertge N, Gale T. Pecquet, Jean. *Complete Dictionary of Scientific Biography*. Detroit, MI: Charles Scribner's Sons; 2008; (10).
- Cunningham A. *The Anatomist Anatomist's: An experimental discipline in enlightenment europe*. New York: Routledge; 2010.
- Байтингер В.Ф., Дудников А.В., Курочкина О.С. История изучения лимфатической системы. *Вопросы реконструктивной и пластической хирургии*. 2017; 20(3): 67-73. [Baitinger VF, Dudnikov AV, Kurochkina OS. History of the study of the lymphatic system. *Issues of Reconstructive and Plastic Surgery*. 2017; 20(3): 67-73. (In Russ.)].
- Stirling W. *Some apostles of physiology being. An account of their lives and labours*. London: Waterlow And Sons Limited; 1902.
- Tonetti L. The discovery of lymphatic system as a turning point in medical knowledge: Aselli, Pecquet and the end of hepatocentrism. *J Theor Appl Vasc Res*. 2017; 2(2): 67-76. doi: 10.24019/jtavr.27
- Meli DB. *Mechanism, experiment, disease: Marcello Malpighi and seventeenth-century anatomy*. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 2011.
- Ferrandez JC, Theys S. Jean Pecquet: De la citerne au drainage du canal thoracique. *Kinésithérapie, la Revue*. 2006; 6(54): 41-46. doi: 10.1016/s1779-0123(06)70176-0
- Van Schaik CJ, Boer LL, Draaisma JMT, van der Vleuten CJM, Janssen JJ, Fütterer JJ, et al. The lymphatic system throughout history: From hieroglyphic translations to state of the art radiological techniques. *Clin Anat*. 2022; 35(6): 1-10. doi: 10.1002/ca.2386710
- Meunier L. *Histoire de la médecine. Depuis ses origines jusqu'à nos jours*. Paris: J.B. Baillière et fils; 1911.
- Portal A. *Histoire de l'anatomie et de la chirurgie, contenant l'origine et les progrès de ces sciences. Tome 3*. Paris: Didot le Jeune; 1770.
- Ijpmma FFA, van Gulik ThM. «Anatomy lesson of Frederik Ruysch» of 1670: A tribute to Ruysch's contributions to lymphatic anatomy. *World J Surg*. 2013; 37(8): 1996-2001. doi: 10.1007/s00268-013-2013-x
- Irschick R, Siemon C, Brenner E. The history of anatomical research of lymphatics – from the ancient times to the end of the European Renaissance. *Ann Anat*. 2019; 223: 49-69. doi: 10.1016/j.aanat.2019.01.010

18. Natale G, Bocci G, Ribatti D. Scholars and scientists in the history of the lymphatic system. *J Anat.* 2017; 231(3): 417-429. doi: 10.1111/joa.12644
19. Фоминых Т.А., Дьяченко А.П., Захарова А.Н. Гаспаре Азелли (1581–1626) и его вклад в изучение лимфатической системы. *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины.* 2021; 11(1): 32-36. [Fominykh TA, Dyachenko AP, Zakharova AN. Gaspere Aselli (1581–1626) and his contribution to study of lymphatic system. *Crimea Journal of Experimental and Clinical Medicine.* 2021; 11(1): 32-36. (In Russ.)]. doi: 10.37279/2224-6444-2021-11-1-32-36
20. Loukas M, Bellary ShS, Kuklinski M, Ferraiola J, Yadav A, Shoja MM, et al. The lymphatic system: A historical perspective. *Clin Anat.* 2011; 24(7): 807-816. doi: 10.1002/ca.21194
21. Pecquet J. *Experimenta nova Anatomica quibus incognitum hactenus receptaculum ab eo per thoracem in ramos usque subclavios vasa lactea deteguntur: ejusdem. Dissertatio Anatomica de traffice sanguinis & chyli motu.* Paris: Handervici; 1651.
22. Distelzweig P, Goldberg B, Ragland ER. *Early modern medicine and natural philosophy. History, philosophy and theory of the life sciences.* Dordrecht. Heidelberg, New York, London: Springer; 2016; (14).
23. Castel-Branco N. Physico-mathematics and the life sciences: Experiencing the mechanism of venous return, 1650s–1680s. *Ann Sci.* 2022; 79(4): 442-467. doi: 10.1080/00033790.2022.2086301
24. Dalton JC. *Doctrines of the circulation: a history of physiological opinion and discovery, in regard to the circulation of the blood.* Philadelphia: Henry C. Lea's Son & Co; 1884.

Сведения об авторах

Фоминых Татьяна Аркадьевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой судебной медицины, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», e-mail: tanusha.ark@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-6572-2387>

Кутя Сергей Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной анатомии, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», e-mail: sergei_kutya@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1145-4644>

Захарова Анна Николаевна – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры судебной медицины, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», e-mail: annazakh1970@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-6243-3360>

Малов Анатолий Евгеньевич – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры нормальной анатомии, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», e-mail: anatonstile@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9034-8152>

Information about the authors

Tatiana A. Fominykh – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of Department of Forensic Medicine, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, e-mail: tanusha.ark@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-6572-2387>

Sergey A. Kutia – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of Department of Human Anatomy, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, e-mail: sergei_kutya@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1145-4644>

Anna N. Zakharova – Cand. Sc. (Med.), Docent, Associate Professor at the Department of Forensic Medicine, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, e-mail: annazakh1970@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-6243-3360>

Anatoliy E. Malov – Cand. Sc. (Med.), Docent, Associate Professor at the Department of Human Anatomy, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, e-mail: anatonstile@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9034-8152>

Формат А4 (60х84/8). Бумага офсетная. Сдано в печать 28.06.2023.
Подписано в печать 06.07.2023, дата выхода в свет 11.07.2023.
Печ. л. 29. Усл. печ. л. 27,0. Уч. изд. л. 25,3. Зак. 032-23. 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

