

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

16+

ACTA BIOMEDICA SCIENTIFICA

Tom 8
№ 4
2023



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



ACTA BIOMEDICA SCIENTIFICA

Tom 8
№ 4
2023

Главный редактор

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

Зам. главного редактора

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

Сорокинов 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)

Грибковский 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 4
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 2541–9420 (Print)

ISSN (Online) 2587-9596

Key title: *Acta Biomedica Scientifica*

ПРЕДИСЛОВИЕ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА EDITOR-IN-CHIEF'S PREFACE

ПРЕДИСЛОВИЕ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА К № 4 (2023)

Колесников
Сергей Иванович
академик РАН

Уважаемые читатели!

Передовой статьёй данного номера, на мой взгляд, является статья О.Б. Огаркова и соавт. (Иркутск), выделивших из туберкулёзного очага и секвенировавших липофильного представителя видового комплекса *Corynebacterium tuberculostearicum*. Авторы выдвинули важную гипотезу о том, что внутри туберкулёзного очага могут создаваться благоприятные условия для развития вторичной анаэробной липофильной микробиоты.

Вторая статья – интересное и перспективное исследование *in vitro* структуры и характеристик пяти микробных консорциумов с пробиотическими свойствами из кисломолочных продуктов естественного брожения, выполненное А.С. Пеньдюховой и соавт. (Иркутск). Они показали, что такие консорциумы могут быть нейтральными и бактерицидными в отношении полирезистентных изолятов условно-патогенных бактерий, что важно для создания пробиотиков с антибактериальными свойствами.

И третья работа, которую хотелось бы выделить, – исследование Н.В. Коротаевой, Л.И. Ипполитовой и Е.С. Першиной (Воронеж) использования при ультразвуковой диагностике нейрональной сети для своевременного определения внутриутробного дистресса плода по анализу лицевых дескрипторов.

Продолжается поиск диагностических и прогностических критериев COVID-19 и его последствий (в т. ч. постковидного синдрома). Статья Ж.П. Васневой и соавт. (Самара) демонстрирует у больных COVID-19 с поражением лёгких менее 30 % изменения соотношения субпопуляций лимфоцитов в 67,7 % случаев. Выявлены корреляционные зависимости содержания НК-клеток с широким спектром субпопуляций Т-лимфоцитов, что может быть предиктором тяжести заболевания. В.А. Васильевой и соавт. (Петрозаводск) показано, что изменение фазовой структуры транзитного кровотока может быть ранним проявлением нарушений внутрисердечной гемодинамики у лиц, переболевших COVID-19.

Серия статей посвящена патологиям органа зрения и их коррекции. В этом разделе я выделил статью О.В. Писаревской, А.Г. Щуко и соавт. (Иркутск), которые путём математического моделирования разработали технологию расчёта параметров эффективной операции SMILE для коррекции миопии высокой степени с оптимальным рефракционным эффектом. В другой статье авторов из Иркутского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России (Iureva T.N., Pisarevskaya O.V.) показано, что кераторефрактивное оперативное вмешательство может вызвать переход латентных форм заболевания в активный процесс с формированием глаукомной нейропатии и отёка роговицы. В работе М.В. Сеницына и Н.А. Поздеевой (Новосибирск) доказано, что жёсткие газопроницаемые склеральные линзы предпочтительнее метода имплантации кольца MyoRing для коррекции посткератопластического астигматизма.

Несколько работ посвящены актуальным проблемам природно-очаговых и инфекционных заболеваний, в т. ч. социально значимых. Несомненный интерес представляет наблюдение Е.К. Дорощенко и соавт. (Иркутск) о распространении ранее считавшегося реликтовым клеща *Haemaphysalis concinna* на территории Иркутской области и Республики Бурятия, что делает необходимым систематическое наблюдение за ним на территории Байкальского региона. Ю.В. Баженовой и соавт. (Иркутск) показано, что при коморбидности туберкулёза и ВИЧ-инфекции мультиспиральная компьютер-

ная томография даёт детальную информацию о патологическом процессе в лёгких и о его динамике при лечении.

Традиционно журнал уделяет внимание различным аспектам метаболического синдрома и ожирения как в клинической практике, так и в эксперименте. В исследовании Л.В. Беленькой и соавт. (Иркутск) определено универсальное критическое значение возраста (34,5 года), с которым у женщин (независимо от этнической принадлежности) ассоциировано существенное увеличение распространённости метаболического синдрома, причём ранжирование определило превалирование снижения показателя липопротеинов высокой плотности. Т.А. Баировой и соавт. (Иркутск) при проведении секвенирования генома лептина впервые показано, что, в отличие от подростков с нормальной массой тела, у подростков с избыточной массой тела и ожирением идентифицировано 13 однонуклеотидных полиморфизмов, зарегистрированных в базе данных GenBank, и 14 не зарегистрированных однонуклеотидных замен гена *LEP*, которые могут быть одной из причин ожирения. Т.И. Дергачева и соавт. (Новосибирск) экспериментально выявили корректирующий эффект сорбентной композиции из оксида алюминия и полидиметилсилоксана на прелимфатики, кровеносные и лимфатические сосуды в матке и яичниках у *db/db* мышей с ожирением и сахарным диабетом 2-го типа, что перспективно для дальнейшей разработки.

А.Ю. Марьянян и соавт. (Иркутск) оценили течение беременности у женщин, употреблявших алкоголь в пренатальном периоде, что было как указано ими при анкетировании, так и, что особенно важно, подтверждено лабораторно (с помощью исследования уровня фосфатидилэтанола), и выявили, что 24,2 % женщин не прекращали употреблять алкоголь. Это приводило к задержке внутриутробного развития плода и преждевременным родам.

Несколько статей номера посвящены эксперименту и морфологическим исследованиям. Так, в работе И.В. Библика и соавт. (Луганск, Ставрополь) синтезированы и исследованы виртуальным биоскринингом новые производные тиенопиридина и 1,4-дигидропиридина с высокой противовоспалительной и болеутоляющей активностью, перспективные для дальнейших доклинических исследований. В.М. Вдовин и соавт. (Барнаул) в эксперименте доказали локальный гемостатический эффект экзогенного фибрин-мономера при его системном введении после травмы и подавлении агрегационной функции тромбоцитов в сравнении с применением транексамовой кислоты. И.А. Куликовым и соавт. (Москва) при аномальном прикреплении плаценты найдено появление и увеличение зон некроза миометрия в ответ на увеличение глубины врастания ворсин плаценты, что может стимулировать развитие аномальной васкуляризации.

Как всегда, должны заинтересовать учёных, клиницистов и молодых учёных обзоры литературы и лекции Л.М. Лазаревой (Иркутск), К.Ю. Краснер и соавт. (Новосибирск), Д.Д. Морикова и соавт. (Иркутск) и К.Б. Лелявина (Иркутск).

Для цитирования: Колесников С.И. Предисловие главного редактора к № 4 (2023). *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(4): 5-8. doi: 10.29413/ABS.2023-8.4.1

EDITOR-IN-CHIEF'S PREFACE TO ISSUE 4, 2023

Sergey I. Kolesnikov

Member of RAS

Dear readers!

The leading article in this issue, in my opinion, is the article by O.B. Ogarkov et al. (Irkutsk), who isolated a lipophilic representative of the *Corynebacterium tuberculostearicum* species complex from a tuberculosis lesion and sequenced it. The authors put forward an important hypothesis that favorable conditions for the development of secondary anaerobic lipophilic microbiota can be created inside the tuberculosis focus.

The second article is an interesting and promising *in vitro* study of the structure and characteristics of five microbial consortia with probiotic properties from naturally fermented milk products, performed by A.S. Pendyukhova et al. (Irkutsk). The authors showed that such consortia can be neutral and bactericidal against multidrug-resistant isolates of opportunistic bacteria, which is important for the creation of probiotics with antibacterial properties.

The third work that I would like to highlight is the study of N.V. Korotaeva, L.I. Ippolitova and E.S. Pershina (Voronezh) on the using neural network in ultrasound diagnostics for the early determination of intrauterine fetal distress based on the analysis of facial descriptors.

The search for diagnostic and prognostic criteria for COVID-19 and its consequences (including post-COVID syndrome) continues. Article by Zh.P. Vasneva et al. (Samara) demonstrates a change in the ratio of lymphocyte subpopulations in 67.7 % of patients with COVID-19 and lung damage of less than 30 %. Correlations between the content of NK cells and a wide range of T lymphocyte subpopulations were revealed, which may be a predictor of the severity of the disease. V.A. Vasilyev et al. (Petrozavodsk) showed in their research that changes in the phase structure of transmitral blood flow may be an early manifestation of intracardiac hemodynamics disorders in persons who have recovered from COVID-19.

A series of articles is devoted to the visual organ pathologies and their correction. In this section I would like to highlight the article by O.V. Pisarevskaya, A.G. Shchuko et al. (Irkutsk), who, through mathematical modeling, developed a technology for calculating the parameters of the effective SMILE surgery for the correction of high myopia with an optimal refractive effect. Another article of the authors from the Irkutsk Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution (Iureva T.N., Pisarevskaya O.V.) has shown that keratorefractive surgery can cause the transition of latent forms of the disease into an active process with the formation of glaucomatous neuropathy and corneal edema. In the work of M.V. Sinicin and N.A. Pozdeyeva (Novosibirsk), it was proven that rigid gas-permeable scleral lenses are preferable to the MyoRing implantation method for the correction of postkeratoplastic astigmatism.

Several works are devoted to current problems of zoonotic and infectious diseases, including socially significant ones. Of undoubted interest is the observation of E.K. Doroschenko et al. (Irkutsk) of the spread of the previously considered relict tick *Haemaphysalis concinna* in the territory of the Irkutsk region and the Republic of Buryatia, which makes it necessary to systematically monitor it in the Baikal region. Yu.V. Bazhenova et al. (Irkutsk) have shown that in case of comorbidity of tuberculosis and HIV infection, multislice computed tomography provides detailed information on the pathological process in the lungs and its dynamics during treatment.

Traditionally, our journal pays attention to various aspects of metabolic syndrome and obesity both in clinical practice and in experiment. In the study

by L.V. Belenkaya et al. (Irkutsk), a universal critical value of age (34.5 years) was determined which is associated with a significant increase in the prevalence of metabolic syndrome in women (regardless of their ethnicity), and the ranking determined the prevalence of a decrease in high-density lipoproteins. T.A. Bairova et al. (Irkutsk), when sequencing the leptin genome, has shown for the first time that 13 single nucleotide polymorphisms registered in the GenBank database and 14 unregistered single nucleotide substitutions of the *LEP* gene which may be one of the causes of obesity were identified in adolescents with overweight and obesity in contrast to adolescents with normal body weight. T.I. Dergacheva et al. (Novosibirsk) revealed in the experiment the corrective effect of a sorbent composition of aluminum oxide and polydimethylsiloxane on prelymphatics, blood and lymphatic vessels in the uterus and ovaries in *db/db* mice with obesity and type 2 diabetes mellitus, which is promising for further researches.

A.Yu. Maryanyan et al. (Irkutsk) assessed the course of pregnancy in women who consumed alcohol in the prenatal period, which was both indicated by them during the survey and, most importantly, was laboratory-confirmed (using a study of the phosphatidylethanol level), and found that 24.2 % of women did not stop consuming alcohol. This led to intrauterine growth retardation and premature birth.

Several articles in the issue are devoted to experiment and morphological studies. Thus, in the work of I.V. Bibik et al. (Lugansk, Stavropol), new derivatives of thienopyridine and 1,4-dihydropyridine with high anti-inflammatory and analgesic activity, promising for further preclinical studies, were synthesized and studied by virtual bioscreening. V.M. Vdovin et al. (Barnaul) experimentally proved the local hemostatic effect of exogenous fibrin monomer when administered systemically after injury and the suppression of platelet aggregation function in comparison with the use of tranexamic acid. I.A. Kulikov et al. (Moscow) has found the appearance and increase in areas of myometrial necrosis at the abnormal placentation in response to an increase in the depth of placental villi ingrowth, which can stimulate the development of abnormal vascularization.

As always, scientists, clinicians and young scientists might be interested in literature reviews and lectures by L.M. Lazareva (Irkutsk), K.Yu. Krasner et al. (Novosibirsk), D.D. Morikov et al. (Irkutsk) and K.B. Lelyavin (Irkutsk).

For citation: Kolesnikov S.I. Editor-in-Chief's preface to Issue 4, 2023. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(4): 5-8. doi: 10.29413/ABS.2023-8.4.1

СОДЕРЖАНИЕ

ПРЕДИСЛОВИЕ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Предисловие главного редактора к № 4 (2023). Колесников С.И.

ДИСКУССИОННЫЕ СТАТЬИ, ЛЕКЦИИ, НОВЫЕ ТРЕНДЫ МЕДИЦИНСКОЙ НАУКИ

Выделение и полногеномное секвенирование липофильной анаэробной бактерии, представителя видового комплекса *Corynebacterium tuberculo-tearicum*, из туберкулёзного очага. Огарков О.Б., Суздальницкий А.Е., Кондратов И.Г., Букин Ю.С., Орлова Е.А., Синьков В.В., Жданова С.Н., Белькова Н.Л., Рычкова Л.В., Колесникова Л.И.

Пробиотические консорциумы: структура и антагонистическая активность в отношении условно-патогенных бактерий и нормобиоты человека (на примере *Escherichia coli*) *in vitro*. Пеньдюхова А.С., Белькова Н.Л., Савинова Ю.С., Воропаева Н.М., Смурова Н.Е., Клименко Е.С., Кондратов И.Г., Семёнова Н.В., Рычкова Л.В.

Сквозная свёрточная нейрональная сеть для автоматического кодирования лицевых дескриптов (N-CNN) в диагностике внутриутробного дистресса. Коротаева Н.В., Ипполитова Л.И., Першина Е.С.

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

Возрастные детерминанты метаболического синдрома у женщин репродуктивного возраста основных этнических групп Прибайкалья. Беленькая Л.В., Сутурина Л.В., Даренская М.А., Аталян А.В., Лазарева Л.М., Наделяева Я.Г., Бабаева Н.И., Шолохов Л.Ф., Колесникова Л.И.

Оценка течения гестационного процесса у женщин методом опроса и в зависимости от лабораторно подтверждённого факта употребления алкоголя в пренатальном периоде (кросс-секционное исследование). Марянян А.Ю., Калькова А.Н., Рашидова М.А., Семёнова Н.В., Бельских А.В., Беляева Е.В., Самбялова А.Ю., Аталян А.В., Тюменцева Д.П., Ильина А.Б., Колесникова Л.И.

Распространённость синдрома поликистозных яичников в популяции женщин репродуктивного возраста при использовании критериев Rotterdam 2003 (обзор литературы). Лазарева Л.М.

Сравнительная морфологическая характеристика маточно-плацентарной области при аномальном прикреплении плаценты. Куликов И.А., Низяева Н.В., Сухачёва Т.В., Серов Р.А., Тихонова Н.Б., Фокина Т.В., Милованов А.П., Белоусова Т.Н., Милютин Е.Р., Михалева Л.М.

CONTENTS

EDITOR-IN-CHIEF'S PREFACE

Editor-in-Chief's preface to Issue 4, 2023. Kolesnikov S.I.

DISCUSSION PAPERS, LECTURES, NEW TRENDS IN MEDICAL SCIENCE

Isolation and whole genome sequencing of a lipophilic anaerobic bacterium, a representative of the species complex *Corynebacterium tuberculo-tearicum*, from a tuberculosis focus. Ogarkov O.B., Suzdalnitsky A.E., Kondratov I.G., Bukin Yu.S., Orlova E.A., Sinkov V.V., Zhdanova S.N., Belkova N.L., Rychkova L.V., Kolesnikova L.I.

Probiotic consortiums: Structure and antagonistic activity against opportunistic bacteria and human normobiota (using the example of *Escherichia coli*) *in vitro*. Pendyukhova A.S., Belkova N.L., Savinova J.S., Voropaeva N.M., Smurova N.E., Klimenko E.S., Kondratov I.G., Semenov N.V., Rychkova L.V.

End-to-end convolutional neural network for automatic encoding facial descriptor (N-CNN) in the diagnosis of intrauterine distress. Korotaeva N.V., Ippolitova L.I., Pershina E.S.

OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY

Age-related determinants of the metabolic syndrome in women of reproductive age of the main ethnic groups of the Baikal Region. Belenkaia L.V., Suturina L.V., Daren-skaya M.A., Atalyan A.V., Lazareva L.M., Nadelyaeva I.A., Danusevich I.N., Babaeva N.I., Sholokhov L.F., Kolesnikova L.I.

Assessment of the course of the gestational process using survey method and depending on the laboratory confirmed prenatal alcohol use (cross-section study). Marianian A.Yu., Kalkova A.N., Rashidova M.A., Semenova N.V., Belskikh A.V., Belyaeva E.V., Sambyalova A.Yu., Atalyan A.V., Tiumentceva D.P., Ilyina A.B., Kolesnikova L.I.

Prevalence of polycystic ovary syndrome in a population of women of reproductive age using Rotterdam 2003 criteria (literature review). Lazareva L.M.

Comparative morphological characteristics of the uteroplacental area in abnormal placentation. Kulikov I.A., Nizyaeva N.V., Sukhacheva T.V., Serov R.A., Tikhonova N.B., Fokina T.V., Milovanov A.P., Belousova T.N., Milyutina E.P., Mikhaleva L.M.

БИОЛОГИЯ И МЕДИЦИНСКАЯ БИОЛОГИЯ

Данные о распространении клеща *Haemaphysalis concinna* на территории Иркутской области и Республики Бурятия. *Дорощенко Е.К., Лисак О.В., Сунцова О.В., Савинова Ю.С., Козлова И.В.*

80

BIOLOGY AND MEDICAL BIOLOGY

Data on the distribution of the *Haemaphysalis concinna* tick in the Irkutsk region and the Republic of Buryatia. *Doroshchenko E.K., Lisak O.V., Suntsova O.V., Savinova Ju.S., Kozlova I.V.*

ГЕНЕТИКА, ПРОТЕОМИКА И МЕТАБОЛОМИКА

Секвенирование фрагмента гена лептина у подростков с разным статусом веса. *Баирова Т.А., Ершова О.А., Самбялова А.Ю., Беляева Е.В., Синьков В.В., Рычкова Л.В.*

92

GENETICS, PROTEOMICS AND METABOLOMICS

Sequencing of a fragment of the leptin gene in adolescents with different weight status. *Bairova T.A., Ershova O.A., Sambyalova A.Yu., Belyaeva E.V., Sinkov V.V., Rychkova L.V.*

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ

Особенности показателей клеточного иммунитета периферической крови у пациентов с поражением лёгких до 30 % при COVID-19. *Бородулина Е.А., Васнева Ж.П., Вдоушкина Е.С., Бородулин Б.Е., Поваляева Л.В.*

101

INFECTIOUS DISEASES

Features of peripheral blood cellular immunity parameters in patients with lung damage up to 30 % in COVID-19. *Borodulina E.A., Vasneva Zh.P., Vdoushkina E.S., Borodulin B.E., Povalyaeva L.V.*

Характеристика впервые выявленного инфильтративного туберкулёза лёгких у больных с ВИЧ-инфекцией с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя по данным мультиспиральной компьютерной томографии. *Баженова Ю.В., Зоркальцева Е.Ю., Плотникова Ю.К., Воробьева О.А.*

109

Characteristics of new cases of infiltrative pulmonary tuberculosis in patients having HIV infection with multidrug resistance of the pathogen according to multi-layer spiral computed tomography. *Bazhenova Yu.V., Zorkaltseva E.Yu., Plotnikova Yu.K., Vorobeveva O.A.*

КАРДИОЛОГИЯ

Диастолическая дисфункция левого желудочка и параметры трансмитрального кровотока у лиц, перенёвших COVID-19. *Васильев В.А., Карапетыан Т.Т., Ларионова В.А., Соляникова И.Н., Цеханович К.Б.*

117

CARDIOLOGY

Left ventricular diastolic dysfunction and transmitral blood flow parameters in patients after COVID-19. *Vasilev V.A., Karapetyan T.T., Larionova V.A., Solyanikova I.N., Tsekhanovich K.B.*

Клинико-психологические корреляции при типе личности Д у больных хроническим коронарным синдромом. *Сумин А.Н., Щеглова А.В., Аньчкова М.И., Федорова Д.Н., Шабалина К.А.*

126

Clinical and psychological correlations with type D personality in patients with chronic coronary syndrome. *Sumin A.N., Shcheglova A.V., Anichkova M.I., Fedorova D.N., Shabalina K.A.*

ЛЕКЦИИ

Актуальные представления о болезни Пейрони (клиническая лекция). *Леявин К.Б.*

136

LECTURES

Current concepts of Peyronie's disease (clinical lecture). *Lelyavin K.B.*

МОРФОЛОГИЯ, ФИЗИОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Автоматизированные морфометрические исследования коллагеновых волокон как вспомогательный способ диагностики холодовой травмы. *Груздева О.С., Груздев Р.В., Рыльский И.А., Шаповалов К.Г.*

147

MORPHOLOGY, PHYSIOLOGY AND PATHOPHYSIOLOGY

Automated morphometric studies of collagen fibers as an auxiliary method for diagnosing cold injury. *Gruzdeva O.S., Gruzdev R.V., Rylskiy I.A., Shapovalov K.G.*

Морфологические предпосылки локального гемостатического эффекта экзогенного фибрин-мономера при его системном введении после травмы при подавлении агрегационной функции тромбоцитов в эксперименте. *Вдовин В.М., Сузопов Е.В., Шахматов И.И., Бобров И.П., Орехов Д.А., Долгатов А.Ю., Момот А.П.*

155

Morphological determinants for the local hemostatic effect of exogenous fibrin monomer in its systemic administration after injury with inhibition of platelet aggregation in the experiment. *Vdovin V.M., Suzopov E.V., Shakhmatov I.I., Bobrov I.P., Orekhov D.A., Dolgатов A.Yu., Momot A.P.*

ОФТАЛЬМОЛОГИЯ

OPHTALMOLOGY

Corneal edema caused by undiagnosed iridocorneal endothelial syndrome after SMILE. *Iureva T.N., Pisarevskaya O.V.*

165

Отёк роговицы, вызванный недиагностированным иридокорнеальным эндотелиальным синдромом, после SMILE. *Юрьева Т.Н., Писаревская О.В.*

Диссоциация биологического возраста и интерлейкинов крови у пациентов 45-59 лет с диабетической ретинопатией при сахарном диабете 2-го типа. *Лев И.В., Агарков Н.М., Копылов А.Е.*

170

Dissociation of biological age and blood interleukins in patients aged 45-59 years with diabetic retinopathy in type 2 diabetes mellitus. *Lev I.V., Agarkov N.M., Kopylov A.E.*

Математическое моделирование рефракционного эффекта SMILE в коррекции миопии высокой степени. *Писаревская О.В., Щуко А.Г., Ивлева Е.П., Хлебникова Л.С.*

177

Mathematical modeling of the refractive effect of SMILE surgery in high degree myopia correction. *Pisarevskaya O.V., Shchuko A.G., Ivleva Ye.P., Khlebnikova L.S.*

Современные анатомо-физиологические основы поддержания прозрачности стромы роговицы. Литературный обзор. *Краснер К.Ю., Повещенко О.В., Суровцева М.А., Трунов А.Н., Ким И.И., Бондаренко Н.А., Черных В.В.*

186

Modern anatomical and physiological bases for maintaining the transparency of the corneal stroma. Literature review. *Krasner K.Yu., Poveshchenko O.V., Surovtseva M.A., Trunov A.N., Kim I.I., Bondarenko N.A., Chernykh V.V.*

Сравнительный анализ коррекции иррегулярного посткератопластического астигматизма склеральными линзами и имплантацией интрастромального кольца. *Синицын М.В., Поздеева Н.А.*

199

Comparative analysis of the correction of irregular postkeratoplastic astigmatism with scleral lenses and intrastromal ring implantation. *Sinitsyn M.V., Pozdeyeva N.A.*

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

PREVENTIVE MEDICINE

Особенности межсистемных взаимодействий показателей физиологических систем организма студентов с разным типом вегетативной регуляции. *Мальцев В.П., Говорухина А.А., Мальков О.А.*

207

Intersystem interactions of physiological system indicators in students with different types of autonomic regulation. *Maltsev V.P., Govorukhina A.A., Malkov O.A.*

ФАРМАКОЛОГИЯ И ФАРМАЦИЯ

PHARMACOLOGY AND PHARMACY

Исследование противовоспалительных и антиноцицептивных свойств новых производных конденсированных 3-аминотиено[2,3-b]пиридинов и 1,4-дигидропиридинов. *Бибик И.В., Бибик Е.Ю., Панков А.А., Фролов К.А., Доценко В.В., Кривоколыско С.Г.*

220

Study of anti-inflammatory and antinociceptive properties of new derivatives of condensed 3-aminothieno[2,3-b]pyridines and 1,4-dihydropyridines. *Bibik I.V., Bibik E.Yu., Pankov A.A., Frolov K.A., Dot-senko V.V., Krivokolysko S.G.*

ХИРУРГИЯ

SURGERY

Псевдомембранозный колит, осложнённый токсическим мегаколоном, у пациентов онкологического профиля. *Мориков Д.Д., Карташова В.В., Шелехов А.В., Николаева Н.А.*

234

Pseudomembranous colitis complicated by toxic megacolon in oncological patients. *Morikov D.D., Kartashova V.V., Shelekhov A.V., Nikolaeva N.A.*

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

EXPERIMENTAL RESEARCHES

Влияние сорбентной композиции из оксида алюминия и полидиметилсилоксана на половую систему самок *db/db* мышей с генетически детерминированным развитием ожирения и сахарного диабета 2-го типа. *Дергачева Т.И., Мичурина С.В., Ищенко И.Ю., Старкова Е.В.*

248

Effect of a sorbent composition based on aluminum oxide and polydimethylsiloxane on the reproductive system of *db/db* female mice with genetically determined obesity and type 2 diabetes mellitus. *Dergacheva T.I., Michurina S.V., Ishchenko I.Yu., Starkova E.V.*

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

ВЫДЕЛЕНИЕ И ПОЛНОГЕНОМНОЕ СЕКВЕНИРОВАНИЕ ЛИПОФИЛЬНОЙ АНАЭРОБНОЙ БАКТЕРИИ, ПРЕДСТАВИТЕЛЯ ВИДОВОГО КОМПЛЕКСА *CORYNEBACTERIUM TUBERCULOSTEARICUM*, ИЗ ТУБЕРКУЛЁЗНОГО ОЧАГА

Огарков О.Б.¹,
Суздальницкий А.Е.^{2,3},
Кондратов И.Г.¹,
Букин Ю.С.⁴,
Орлова Е.А.¹,
Синьков В.В.¹,
Жданова С.Н.¹,
Белькова Н.Л.¹,
Рычкова Л.В.¹,
Колесникова Л.И.¹

¹ ФГБНУ «Научный центр проблем
здоровья семьи и репродукции
человека» (664003, г. Иркутск,
ул. Тимирязева, 16, Россия)

² ОГБУЗ «Иркутская областная
клиническая туберкулёзная больница»
(664039, г. Иркутск, ул. Терешковой, 39,
Россия)

³ ФГБОУ ВО «Иркутский государственный
медицинский университет»
Минздрава России (664003, г. Иркутск,
ул. Красного Восстания, 1, Россия)

⁴ ФГБУН Лимнологический институт
Сибирского отделения Российской
академии наук (664033, г. Иркутск,
ул. Улан-Баторская, 3, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Огарков Олег Борисович,
e-mail: obogarkov@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Исследование микробиома нижних дыхательных путей активно развивается последние несколько лет за счёт применения методов полногеномного секвенирования (WGS, whole genome sequencing). Благодаря этому стало понятно, что природа микробиоты лёгких сильно отличается от других микробных сообществ, населяющих тело человека. Одним из важных направлений исследования патологических биоценозов в лёгких является изучение роли сателлитной микробиоты туберкулёзного очага. **Цель работы.** Выделение и характеристика толерантных к кислороду анаэробов из некротического содержимого туберкулома.

Материалы и методы. Биопсийный материал от 5 больных туберкулёзом лёгких был получен в процессе плановой операции по иссечению туберкулома. Из одного образца при анаэробном культивировании была выделена чистая культура. Липазную активность штамма определяли посевом на сердечно-мозговой агар (HIMEDIA, Индия) с добавлением 0,1 % Tween-80 и 10 мМ CaCl₂. Чувствительность к антибиотикам определялась в RAPMYCO и SLOWMYCO TREK Diagnostic Systems (Thermo Fisher Scientific, США). ДНК из осадка бульонной культуры выделяли СТАВ-хлороформным методом. Полногеномное секвенирование осуществлено на NGS-секвенаторе DNBSeg-G400 компанией «Геномед» (Россия).

Результаты. По результатам WGS и по данным филогенетического анализа штамм был идентифицирован как *Corynebacterium kefirresidentii*. Штамм характеризовался высокой липазной активностью и устойчивостью только к изониазиду, этионамиду и триметоприму/сульфаметоксазолу.

Заключение. Выделение из туберкулёзного очага липофильного анаэробного представителя видового комплекса *Corynebacterium tuberculostearicum* свидетельствует о возможной роли нетуберкулёзной микробиоты в процессах разжижения казеозного некроза. Нами выдвигается гипотеза о том, что внутри туберкулёзного очага в некоторых случаях создаются благоприятные условия для развития вторичной анаэробной липофильной микробиоты.

Ключевые слова: микробиом туберкулёзного очага, туберкулома, WGS, *Corynebacterium kefirresidentii*

Для цитирования: Огарков О.Б., Суздальницкий А.Е., Кондратов И.Г., Букин Ю.С., Орлова Е.А., Синьков В.В., Жданова С.Н., Белькова Н.Л., Рычкова Л.В., Колесникова Л.И. Выделение и полногеномное секвенирование липофильной анаэробной бактерии, представителя видового комплекса *Corynebacterium tuberculostearicum*, из туберкулёзного очага. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(4): 12-19. doi: 10.29413/ABS.2023-8.4.2

Статья поступила: 31.05.2023

Статья принята: 08.08.2023

Статья опубликована: 28.09.2023

ISOLATION AND WHOLE GENOME SEQUENCING OF A LIPOPHILIC ANAEROBIC BACTERIUM, A REPRESENTATIVE OF THE SPECIES COMPLEX *CORYNEBACTERIUM TUBERCULOSTEARICUM*, FROM A TUBERCULOSIS FOCUS

Ogarkov O.B.¹,
Suzdalnitsky A.E.^{2,3},
Kondratov I.G.¹,
Bukin Yu.S.⁴,
Orlova E.A.¹,
Sinkov V.V.¹,
Zhdanova S.N.¹,
Belkova N.L.¹,
Rychkova L.V.¹,
Kolesnikova L.I.¹

¹ Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (Timiryazeva str. 16, Irkutsk 664003, Russian Federation)

² Irkutsk Regional Clinical Tuberculosis Hospital (Tereshkovoy str. 59, Irkutsk 664039, Russian Federation)

³ Irkutsk State Medical University (Krasnogo Vosstaniya str. 1, Irkutsk 664003, Russian Federation)

⁴ Limnological Institute of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (Ulan-Batorskaya str. 3, Irkutsk 664033, Russian Federation)

Corresponding author:
Oleg B. Ogarkov,
e-mail: obogarkov@mail.ru

ABSTRACT

Background. The study of the lower respiratory tract microbiome has been actively developed in recent years with the help of whole genome sequencing (WGS) methods. Due to this, it became clear that the nature of the lungs microbiota is very different from other microbial communities inhabiting the human body. One of the important directions in the study of pathological lungs biocenosis is the study of the role of the satellite microbiota of the tuberculosis focus.

The aim of the work. To isolate and characterize oxygen-tolerant anaerobes from the necrotic contents of tuberculomas.

Materials and methods. Biopsy material from 5 patients with pulmonary tuberculosis was obtained during a planned surgical treatment of tuberculoma. A pure culture was isolated from one sample during anaerobic cultivation. Lipase activity of strain was determined by plating on brain heart infusion agar (HIMEDIA, India) supplemented with 0.1 % Tween-80 and 10 mM of CaCl₂. Antibiotic susceptibility was determined by RAPMYCO u SLOWMYCO of TREK Diagnostic Systems (Thermo Fisher Scientific, USA). DNA from the sediment of the broth culture was isolated by the CTAB chloroform method. Whole genome sequencing was performed on a DNBSeg-G400 NGS sequencer by Genomed (Russia).

Results. Based on WGS results and phylogenetic analysis, the strain was identified as *Corynebacterium kefirresidentii*. The strain was characterized by high lipase activity and resistance only to Isoniazid, Ethionamide and Trimethoprim/Sulfamethoxazolin.

Conclusion. The isolation of a lipophilic anaerobic representative of the *Corynebacterium tuberculostearicum* species complex from a tuberculous focus indicates a possible role of the non-tuberculous microbiota in the liquefaction of caseous necrosis. We assumed that in some cases, favorable conditions are created inside the tuberculous focus for the development of satellite anaerobic lipophilic microbiota.

Key words: microbiome of tuberculosis focus, tuberculoma, WGS, *Corynebacterium kefirresidentii*

For citation: Ogarkov O.B., Suzdalnitsky A.E., Kondratov I.G., Bukin Yu.S., Orlova E.A., Sinkov V.V., Zhdanova S.N., Belkova N.L., Rychkova L.V., Kolesnikova L.I. Isolation and whole genome sequencing of a lipophilic anaerobic bacterium, a representative of the species complex *Corynebacterium tuberculostearicum*, from a tuberculosis focus. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(4): 12-19. doi: 10.29413/ABS.2023-8.4.2

Received: 31.05.2023
Accepted: 08.08.2023
Published: 28.09.2023

Природа микробиоты глубоких отделов лёгких сильно отличается от других микробных сообществ человеческого тела, например, кишечной микробиоты и даже микробиоты верхних дыхательных путей (ВДП), которые значительно более колонизированы бактериями по сравнению с нижними дыхательными путями (НДП). В целом микробиота здоровых лёгких характеризуется низкой биомассой и динамическим разнообразием [1]. В дыхательных путях для микроорганизмов создаются олиготрофные условия обитания по сравнению с богатой средой желудочно-кишечного тракта. ВДП колонизированы бактериальными, вирусными и грибковыми сообществами, являющимися основным источником микробиоты для нижних отделов лёгких. У здоровых людей микробиота лёгких, по-видимому, в основном состоит из транзитных микроорганизмов, и её состав определяется балансом между микробной иммиграцией и элиминацией [2]. Несмотря на транзитность микробиоты ВДП, не исключено, что её состав оказывает протективное воздействие на патогены, предотвращая их проникновение в нижние отделы лёгких [2]. Целесообразность поддержания низкого бактериального обсеменения в глубоких отделах лёгких определяется необходимостью обеспечить эффективный газообмен в альвеолах [1]. Поэтому глубокие отделы лёгких имеют в сотни и тысячи раз более низкую бактериальную нагрузку, чем ВДП. Микробная биомасса составляет всего 10^3 – 10^5 колониеобразующих единиц на 1 г лёгочной ткани (КОЕ/г) млекопитающих [3] или примерно $2,2 \times 10^3$ бактериальных генома на 1 см² поверхности лёгких человека [4]. Для сравнения: нижние отделы желудочно-кишечного тракта человека населены 10^{11} – 10^{12} КОЕ/г ткани [5]. В микробиоте ВДП взрослого человека преобладают разнообразные представители родов *Prevotella*, *Veillonella*, *Streptococcus*, *Leptotrichia*, *Rothia*, *Neisseria*, *Haemophilus*, *Moraxella*, *Staphylococcus*, *Corynebacterium*, *Fusobacterium* и др. [6]. Ранее проведённые нами исследования [7] свидетельствуют о том, что микробиота туберкулёзного очага делится как минимум на 2 типа сообществ: 1) микобактериальная казеома (туберкулома), в которой более 70 % геномов относятся к микобактериям туберкулёза; 2) полибактериальное сообщество, в котором концентрация микобактерий туберкулёза варьирует от 0 до 30 %. По нашим данным, клинические

штаммы *Mycobacterium tuberculosis* в большинстве своём не способны образовывать биоплёнки [8], в то же время в эксперименте *in vitro* возбудитель туберкулёза значительно увеличивал свою численность в составе полимикробного биофильма [9]. Другими словами, исследование полимикробных сообществ казеозного содержимого может пролить свет на микробную составляющую патологических процессов, протекающих в центре туберкулёзного очага.

Гранулёма (туберкулома) была признана ведущей патологией при туберкулёзе лёгких уже более 100 лет назад [10]. Современное определение туберкуломы (казеомы) лёгкого – объёмное казеозно-некротическое образование, ограниченное от прилежащей ткани капсулой [11]. В рамках настоящего исследования нами постулируется гипотеза о том, что формирование микробиоты туберкулёзного очага происходит по причине неустойчивости, компартментализации и транзитного характера микробных сообществ в лёгких. При этом следует учитывать, что условия, создаваемые иммунной системой больного в туберкулёзном очаге, образование капсулы и творожистая некротизация содержимого с преобладанием липидов [12] должны избирательно стимулировать развитие анаэробных микроорганизмов, способных размножаться за счёт утилизации липидов. Возбудитель туберкулёза при этих условиях размножаться не способен и выживает в большинстве случаев в покоем состоянии [10].

Исходя из вышесказанного, **цель настоящего исследования** заключалась в выделении и характеристике толерантных к кислороду анаэробов из некротического содержимого туберкулома.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование одобрено Этическим комитетом ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (протокол № 4 от 16.11.2020).

Биопсийный материал от 5 больных туберкулёзом лёгких был получен в процессе плановой операции по иссечению туберкулома в ОГБУЗ «Иркутская областная клиническая туберкулёзная больница» (ИОКТБ) в 2022 г (табл. 1).

ТАБЛИЦА 1
ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДОВАННЫХ ОБРАЗЦОВ

№ образца	Пол	Год рождения	Диагноз КТ	Доля, размер очага КТ (мм)	Кальцинация
2201	Ж	1995	Туберкулома нижней доли левого лёгкого с распадом	S6; до 18	Есть
2202	Ж	1979	Туберкулома верхней доли левого лёгкого в фазе обсеменения	S1; до 21	Есть
2203	М	1993	Туберкулома верхней доли правого лёгкого в фазе обсеменения	S1,2; до 30	Есть
2204	Ж	1986	Туберкулома нижней доли правого лёгкого в фазе обсеменения	S6; до 19	Нет
2208	Ж	1984	Туберкулома нижней доли правого лёгкого в фазе обсеменения	S6; до 43	Нет

Примечание. КТ – компьютерная томография.

TABLE 1
CHARACTERISTICS OF THE EXAMINED SAMPLES

Казеозное содержимое очагов вырезалось из операционного биоптата стерильным одноразовым скальпелем в условиях бактериологической лаборатории туберкулёзного стационара и заседалось в 5 мл бульона LB под стерильное вазелиновое масло в объёме 1–2 г на пробирку. Через 2 недели произведён рассев 0,1 мл LB-бульона на LB-агар. Инкубацию чашек проводили в анаэроостате с газогенерирующими пакетами «Анаэрогаз» (INKO, Россия). Изолированные колонии высевали в 5 мл бульона LB под стерильное вазелиновое масло для накопления биомассы. Чувствительность к антибиотикам определялась с помощью тест-систем TREK Diagnostic Systems (Thermo Fisher Scientific, США): RAPMYCO для быстрорастущих микобактерий и SLOWMYCO для медленнорастущих микобактерий, – по протоколу производителя. Оценка устойчивости или чувствительности в зависимости от минимальных ингибирующих концентраций (МИК) проводили в соответствии с международными рекомендациями [13]. В качестве бульона для разведения культуры использовали сердечно-мозговой бульон (HIMEDIA, Индия), инкубацию производили при 37 °C в течение трёх дней в анаэроостате с газогенерирующими пакетами «Анаэрогаз» (INKO, Россия).

Липазную активность определяли посевом на сердечно-мозговой агар (HIMEDIA, Индия) с добавлением 0,1 % Tween-80 и 10 мМ CaCl₂ (конечные концентрации). После инкубации при 37 °C в течение трёх суток в анаэроостате с газогенерирующими пакетами «Анаэрогаз» (INKO, Россия) чашки инкубировали в течение суток при 4 °C. О наличии экзогенной липазной активности судили по образованию «гало» нерастворимых кальциевых солей свободных жирных кислот в толще агара вокруг колоний. ДНК из осадка бульонной культуры выделяли СТАВ-хлороформным методом, как описано ранее [14]. Полногеномное секвенирование осуществлено на NGS-секвенаторе DNBSec-G400 компанией «Геномед» (Россия). Первичные последовательности генома размещены в Национальном центре биотехнологической информации США (NCBI, National Center for Biotechnology Information), проект PRJNA971334.

Сборку геномных прочтений в скаффолды проводили с помощью программы Spades v. 3.11.1 [15]. Геномная аннотация и идентификация генов, кодирующих 16S рРНК и 23S рРНК исследуемого штамма 2204 в сборке, проводилась с помощью программного пакета SqueezeMeta [16]. Поиск ближайших штаммов и видов бактерий с расшифрованными полными геномами проводился с помощью Type (Strain) Genome Server¹ по алгоритму «полногеномной гибридизации» штаммов *in silico* [17]. Из полных геномов идентифицированных близкородственных штаммов (*Corynebacterium kefirresidentii* SB, *Corynebacterium tuberculostearicum* DSM, *Corynebacterium curieae* c8Ua, *Corynebacterium yonathiae* c21Ua, *Corynebacterium marquesiae* c19Ua) по информации из аннотации NCBI выделялись кассеты генов 16S рРНК и 23S рРНК. Последовательности генов 16S рРНК и 23S рРНК выравнивались в программе MAFFT v. 7 [18] и использовались для расчётов генетических дистанций и определения видовой принадлежности штамма 2204 филогенетическим мето-

дом (ML-метод; программа IQTREE v. 2 [19] с оценкой поддержки топологии древа методом «ultrafast bootstrap» – 1000 реплик). Порогом видовой идентичности по полному гену 16S рРНК считали 99 % [20].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Выделение и микробиологическая характеристика культуры

Поиск литературных источников, позволяющих помочь в разработке методов культивирования сателлитной микробиоты туберкулёзного очага, как в русскоязычной, так и в англоязычной литературе не привёл к каким-либо существенным результатам. Например, нулевой результат имел поиск по ключевым словам в PubMed «caseum + tuberculosis + cultivation + microbiota». Поиск в варианте «caseum + tuberculosis + cultivation» нашёл 20 публикаций, однако ни одна из них не относилась к данной теме. Исходя из этого было принято решение произвести анаэробное культивирование в максимально стандартизованных условиях – LB-бульон под вазелиновым маслом.

В результате инкубации в течение 2 недель, в одной из пяти пробирок был обнаружен выраженный рост в жидкой LB-среде в виде помутнения всей толщи и осадка на поверхности биоптата. Рассев 0,1 мл всех пяти бульонных культур на LB-агар с последующей инкубацией в анаэроостате только в одном случае дал видимый рост на чашках Петри.



РИС. 1.

Липазная активность штамма 2204. Вокруг бактериального роста наблюдается ореол, свидетельствующий о высокой липазной активности выделенного штамма

FIG. 1.

Lipase activity of strain 2204. A halo is observed around the bacterial growth, indicating a high lipase activity of the isolated strain

¹ <https://tygs.dsmz.de>

ТАБЛИЦА 2

ТЕСТИРОВАНИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ
ШТАММА 2204 К ПРОТИВОТУБЕРКУЛЁЗНЫМ
И ПРОТИВОМИКОБАКТЕРИАЛЬНЫМ ПРЕПАРАТАМ
С ОПРЕДЕЛЕНИЕМ МИК

TABLE 2

TESTING OF THE SUSCEPTIBILITY OF STRAIN 2204
TO ANTITUBERCULOSIS AND ANTIMYCOBACTERIAL
DRUGS WITH DETERMINATION OF MINIMUM INHIBITORY
CONCENTRATIONS

№	Антибиотики	МИК (мкг/мл)	Результат
1	Clarithromycin	0,06	Susceptibility
2	Rifabutin	0,25	Susceptibility
3	Ethambutol	4,0	Susceptibility
4	Isoniazid	> 8	Resistance
5	Moxyfloxacin	0,12	Susceptibility
6	Rifampin	0,12	Susceptibility
7	Trimethoprim/Sulfamethoxazolin	4/76	Resistance
8	Amikacin	1,0	Susceptibility
9	Linezolid	1,0	Susceptibility
10	Ciprofloxacin	0,12	Susceptibility
11	Streptomycin	4	Susceptibility
12	Doxycycline	0,25	Susceptibility
13	Ethionamide	> 20	Resistance
14	Cefoxitin	4,0	Susceptibility
15	Tigecyclin	0,25	Susceptibility*
16	Imipenem	2,0	Susceptibility
17	Cefepime	1,0	Susceptibility
18	Amoxicillin/Clavulanic acid	2,0/1,0	Susceptibility
19	Ceftriaxon	4,0	Susceptibility
20	Minociclin	1,0	Susceptibility
21	Tobramicin	1,0	Susceptibility

Примечание. * – ожидаемый результат (международные стандарты по необходимой и достаточной МИК отсутствуют).

Как видно из рисунка 1 и таблицы 2, выделенный штамм 2204 характеризовался высокой липазной активностью и относительно небольшим спектром устойчивости к противотуберкулёзным и противомикобактериальным препаратам первого ряда.

Полногеномное секвенирование и определение видовой принадлежности штамма 2204

Первичные короткие прочтения были реорганизованы в 6 скаффолдов с общей длиной 2 428 638 пар нуклеотидов, среди которых было обнаружено 4 каскеты генов рибосомального оперона 16S рРНК – ITS – 23S рРНК. Анализ по алгоритму «полногеномной гибридизации» штаммов *in silico* для штамма 2204 выделил 5 наиболее близких референсных геномов базы данных NCBI: *Corynebacterium kefirresidentii* SB; *Corynebacterium tuberculoostearicum* DSM; *Corynebacterium curieae* c8Ua; *Corynebacterium yonathiae* c21Ua; *Corynebacterium*

marquesiae c19Ua. Длина генома штамма 2204 соответствовала длинам геномов близкородственных штаммов (длины от 2 348 605 до 2 830 499 пар нуклеотидов). Полнота расшифровки генома штамма 2204 по наличию всех необходимых однокопийных генов составила 99,49 %. Последовательности генов 16S рРНК и 23S рРНК всех вышеуказанных геномов были использованы для филогенетической идентификации штамма 2204. На рисунке 2 приведено полученное филогенетическое древо с вышеуказанными нуклеотидными последовательностями. Затенённый куст содержит тестируемую нуклеотидную последовательность штамма 2204. Расчёт количества нуклеотидных замен относительно ближайших таксонов показал более чем 99%-ю идентичность штаммов (0,004 % замен). В соответствии с наиболее строгими на сегодняшний день критериями, порогом видовой идентичности по полному гену 16S рРНК следует считать 99 % [20]. Таким образом, выделенный штамм

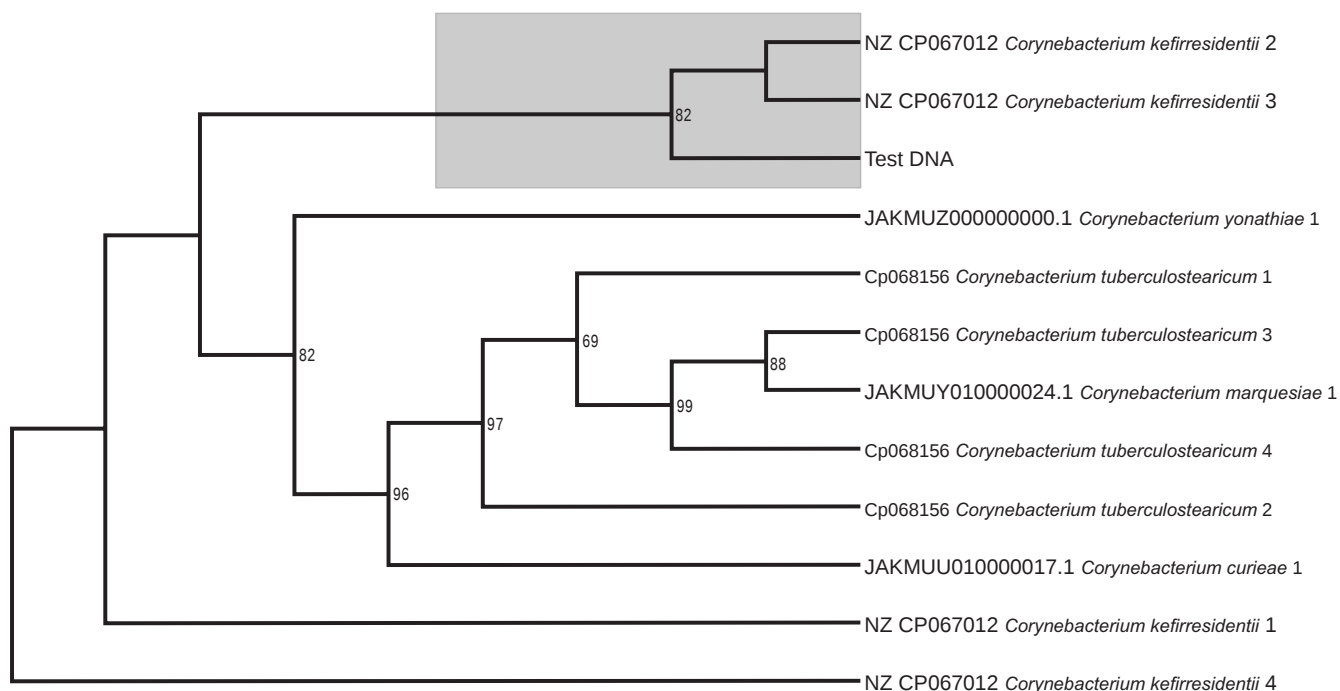


РИС. 2.

Филогенетические взаимоотношения штамма 2204 с референсными видами. В основании узлов приведены bootstrap-значения поддержки ветвления. Затенённый куст содержит тестируемую нуклеотидную последовательность штамма 2204

Fig. 2.

Phylogenetic relationships of strain 2204 with reference species. At the bottom of the nodes there are the bootstrap support values for branching. The shaded bush contains the tested nucleotide sequence of strain 2204

может быть однозначно идентифицирован как вид *Corynebacterium kefirresidentii*.

ОБСУЖДЕНИЕ

Род *Corynebacterium* грамположительных палочковидных бактерий принадлежит к большому семейству Corynebacteriaceae, впервые был предложен Lehmann и Neumann в 1896 г. и в настоящее время насчитывает 177 видов, некоторые из которых представляют медицинский, ветеринарный или биотехнологический интерес [21]. Виды этого рода широко распространены и являются потенциально патогенными – в первую очередь *C. diphtheria*. Коринабактерии являются доминирующим членом микробиоты кожи человека. Бактерии рода *Corynebacterium* составляют 30 % от общего числа бактериальных обитателей кожи человека [22]. Наиболее распространённые виды, обитающие на коже, представлены липофильными *Corynebacterium tuberculostearicum*, *Corynebacterium kefirresidentii* и *Corynebacterium aurimucosum* тип E, которые образуют узкий видовой комплекс [23]. Интересно, что впервые *C. tuberculostearicum* были выделены из очаговых поражений кожи при лепре [23]. Важной особенностью этой группы видов является отсутствие способности к биосинтезу жирных кислот *de novo* [24], при этом наблюдается способность к продукции спец-

ифических миколовых кислот, отчасти сходных с таковыми, продуцируемыми микобактериями. Особенности липидного обмена может объясняться лекарственная устойчивость к изониазиду и этионамиду (табл. 2), поскольку у этой группы коринебактерий отсутствует ген *InhA* [24, 25]. Другими словами, устойчивость к двум противотуберкулёзным препаратам – изониазиду и этионамиду – у этой группы коринебактерий носит конститутивный характер.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выделение из туберкулёзного очага липофильного анаэробного представителя узкого видового комплекса *C. tuberculostearicum* вместе с результатами ранее проведённых нами исследований [7] свидетельствует о возможной роли нетуберкулёзной микробиоты в процессах разжижения казеозного некроза. Это имеет важное значение для понимания патологических механизмов формирования туберкулёзных очагов на поздних стадиях инфекции. Нами выдвигается гипотеза о том, что формирование микробиоты туберкулёзного очага происходит по причине неустойчивости, компартментализации и транзитного характера микробных сообществ в лёгких. Однако условия внутри туберкулёзного очага создают благоприятные условия для развития вторичной анаэробной липофильной

микробиоты. По всей видимости, представители видо-вого комплекса *C. tuberculostearicum* могут играть негати-вную роль в патологических процессах внутри анаэ-робной туберкулемы, возможно, провоцируя процес-сы в разжижении казеозных масс.

Источник финансирования

Исследование выполнено за счёт гранта Российско-го научного фонда (проект № 23-15-00280).

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии кон-фликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Natalini JG, Singh S, Segal LN. The dynamic lung microbiome in health and disease. *Nat Rev Microbiol.* 2023; 21: 222-235. doi: 10.1038/s41579-022-00821-x
2. Man W, de Steenhuijsen Piters W, Bogaert D. The microbiota of the respiratory tract: Gatekeeper to respiratory health. *Nat Rev Microbiol.* 2017; 15: 259-270. doi: 10.1038/nrmicro.2017.14
3. Remot A, Descamps D, Noordine ML, Boukadiri A, Mathieu E, Robert V, et al. Bacteria isolated from lung modulate asthma susceptibility in mice. *ISME J.* 2017; 11(5): 1061-1074. doi: 10.1038/ismej.2016.181
4. Hilty M, Burke C, Pedro H, Cardenas P, Bush A, Bossley C, et al. Disordered microbial communities in asthmatic airways. *PLoS One.* 2010; 5(1): e8578. doi: 10.1371/journal.pone.0008578
5. Guarner F, Malagelada JR. Gut flora in health and disease. *Lancet.* 2003; 361(9356): 512-519. doi: 10.1016/S0140-6736(03)12489-0
6. de Steenhuijsen Piters WAA, Binkowska J, Bogaert D. Early life microbiota and respiratory tract infections. *Cell Host Microbe.* 2020; 12: 28(2): 223-232. doi: 10.1016/j.chom.2020.07.004
7. Orlova EA, Ogarkov OB, Suzdalnitskiy AE, Khromova PA, Sinkov VV, Plotnikov AO, et al. Analysis of microbial diversity in caseous necrosis of tuberculosis foci. *Mol Genet Microbiol Virol.* 2021; (36): 132-138. doi: 10.3103/S0891416821030058
8. Огарков О.Б., Суздальницкий А.Е., Хромова П.А., Цыренова Т.А., Сокольников Н.А., Жданова С.Н., и др. Продукция биофильмов клиническими штаммами возбудителя туберкулеза. Инфекция и иммунитет. 2018; 8(4): 435-440. [Ogarkov OB, Suzdalnitskiy AE, Khromova PA, Tsyrenova TA, Sokolnikova NA, Zhdanova SN, et al. Biofilm formation induced by clinical isolates of mycobacterium tuberculosis. *Russian Journal of Infection and Immunity.* 2018; 8(4): 435-440. (In Russ.)]. doi: 10.15789/2220-7619-2018-4-435-440
9. Ogarkov OB, Badleeva V, Belkova NL, Adelshin RV, Tsyrenova TA, Khromova PA, et al. The phenomenon of the formation of biofilms by *Brevibacillus* spp. and *Bacillus* spp. in the presence of clinical strains of *Mycobacterium tuberculosis*. *Mol Genet Microbiol Virol.* 2017; (32): 148-154. doi: 10.3103/S0891416817030065
10. Cronan MR. In the thick of it: Formation of the tuberculous granuloma and its effects on host and therapeutic responses. *Front Immunol.* 2022; 7(13): 820134. doi: 10.3389/fimmu.2022.820134
11. Холодок О.А., Григоренко А.А., Черемкин М.И. Туберкулема легкого как форма туберкулезного процесса. Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2014; (53): 126-131. [Kholodok OA, Grigorenko AA, Cheryemkin MI. Pulmonary tuberculosis as a form of tuberculous process. *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration.* 2014; (53): 126-131. (In Russ.)].
12. Russell DG, Cardona PJ, Kim MJ, Allain S, Altare F. Foamy macrophages and the progression of the human tuberculosis granuloma. *Nat Immunol.* 2009; 10(9): 943-948. doi: 10.1038/ni.1781
13. Brown-Elliott BA, Woods GL. Antimycobacterial susceptibility testing of nontuberculous mycobacteria. *J Clin Microbiol.* 2019; 57(10): e00834-19. doi: 10.1128/JCM.00834-19
14. Медведева Т.В., Огарков О.Б., Некипелов О.М., Ушаков И.В., Козьякова Е.С., Скворцова Р.Г. MIRU-VNTR-генотипирование штаммов *Mycobacterium tuberculosis* в Восточной Сибири: семейство Beijing против Kilimanjaro. Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. 2004; (4): 33-38. [Medvedeva TV, Ogarkov OB, Nekipelova OM, Ushakov IV, Kozyakova ES, Skvortsova RG. MIRU-VNTR genotyping of *Mycobacterium tuberculosis* strains from East Siberia: Beijing family versus Kilimanjaro family. *Molecular Genetics, Microbiology and Virology.* 2004; (4): 33-38. (In Russ.)].
15. Prjibelski A, Antipov D, Meleshko D, Lapidus A, Korobeynikov A. Using SPAdes de novo assembler. *Curr Prot Bioinform.* 2020; 70(1): e102. doi: 10.1002/cpbi.102
16. Tamames J, Puente-Sánchez F. SqueezeMeta, a highly portable, fully automatic metagenomic analysis pipeline. *Front Microbiol.* 2019; 9: 3349. doi: 10.3389/fmicb.2018.03349
17. Meier-Kolthoff JP, Auch AF, Klenk HP, Göker M. Genome sequence-based species delimitation with confidence intervals and improved distance functions. *BMC Bioinformatics.* 2013; 14: 1-14. doi: 10.1186/1471-2105-14-60
18. Katoh K, Standley DM. MAFFT multiple sequence alignment software version 7: Improvements in performance and usability. *Mol Biol Evol.* 2013; 30(4): 772-780. doi: 10.1093/molbev/mst010
19. Minh BQ, Schmidt HA, Chernomor O, Schrempf D, Woodhams MD, von Haeseler A, et al. IQ-TREE 2: New models and efficient methods for phylogenetic inference in the genomic era. *Mol Biol Evol.* 2020; 37(5): 1530-1534. doi: 10.1093/molbev/msaa015
20. Edgar RC. Updating the 97 % identity threshold for 16S ribosomal RNA OTUs. *Bioinformatics.* 2018; 34(14): 2371-2375. doi: 10.1093/bioinformatics/bty113
21. Boxberger M, Antezack A, Magnien S, Cassir N, La Scola B. Complete genome and description of *Corynebacterium incognita* sp. nov.: A new bacterium within the *Corynebacterium* genus. *New Microbes New Infect.* 2021; 42: 100893. doi: 10.1016/j.nmni.2021.100893
22. Council SE, Savage AM, Urban JM, Ehlers ME, Skene JH, Platt ML, et al. Diversity and evolution of the primate skin microbiome. *Proc Biol Sci.* 2016; 283(1822): 20152586. doi: 10.1098/rspb.2015.2586
23. Salamzade R, Swaney MH, Kalan LR. Comparative genomic and metagenomic investigations of the *Corynebacterium tuberculostearicum* species complex reveals potential mechanisms underlying associations to skin health and disease. *Microbiol Spectr.* 2023; 11(1): e0357822. doi: 10.1128/spectrum.03578-22

24. Dover LG, Thompson AR, Sutcliffe IC, Sangal V. Phylogenomic reappraisal of fatty acid biosynthesis, mycolic acid biosynthesis and clinical relevance among members of the genus *Corynebacterium*. *Front Microbiol.* 2021; 12: 802532. doi: 10.3389/fmicb.2021.802532

25. Morlock GP, Metchock B, Sikes D, Crawford JT, Cooksey RC. *ethA*, *inhA*, and *katG* loci of ethionamide-resistant clinical *Mycobacterium tuberculosis* isolates. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003; 47(12): 3799-3805. doi: 10.1128/AAC.47.12.3799-3805.2003

Сведения об авторах

Огарков Олег Борисович – доктор медицинских наук, заведующий отделом эпидемиологии и микробиологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: obogarkov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3168-1983>

Суздальницкий Алексей Евгеньевич – торакальный хирург, заведующий хирургическим отделением, ОГБУЗ «Иркутская областная клиническая туберкулезная больница»; ассистент кафедры фтизиопульмонологии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: irksae@mail.ru

Кондратов Илья Геннадьевич – кандидат биологических наук, научный сотрудник отдела эпидемиологии и микробиологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: kondratovig@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2631-4724>

Букин Юрий Сергеевич – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, ФГБНУ Лимнологический институт Сибирского отделения Российской академии наук, e-mail: bukinyura@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4534-3846>

Орлова Елизавета Андреевна – младший научный сотрудник лаборатории эпидемиологически и социально-значимых инфекций, аспирант, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: elizaveta.a.orlova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2169-0242>

Синьков Вячеслав Владимирович – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории эпидемиологически и социально-значимых инфекций, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: vsinkov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3396-9590>

Жданова Светлана Николаевна – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории эпидемиологически и социально-значимых инфекций, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: svetnii@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7160-9700>

Белькова Наталья Леонидовна – кандидат биологических наук, член-корреспондент РАН, ведущая лабораторией микробиома и микроэкологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: nlbelkova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9720-068X>

Рычкова Любовь Владимировна – доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, директор, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0117-2563>

Колесникова Любовь Ильинична – доктор медицинских наук, академик РАН, научный руководитель, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3354-2992>

Information about the authors

Oleg B. Ogarkov – Dr. Sc. (Med.), Head of the Department of Epidemiology and Microbiology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: obogarkov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3168-1983>

Alexey E. Suzdalnitsky – Thoracic Surgeon, Head of the Surgical Department, Irkutsk Regional Clinical Tuberculosis Hospital; Teaching Assistant at the Department of Phthisiopulmonology, Irkutsk State Medical University, e-mail: irksae@mail.ru

Ilya G. Kondratov – Research Officer at the Department of Epidemiology and Microbiology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: kondratovig@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2631-4724>

Yuriy S. Bukin – Senior Research Officer, Limnological Institute of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, e-mail: bukinyura@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4534-3846>

Elizaveta A. Orlova – Junior Research Officer at the Laboratory of Epidemically and Socially Significant Infections, Postgraduate, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: elizaveta.a.orlova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2169-0242>

Vyacheslav V. Sinkov – Cand. Sc. (Med.), Senior Research Officer at the Laboratory of Epidemically and Socially Significant Infections, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: vsinkov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3396-9590>

Svetlana N. Zhdanova – Dr. Sc. (Med.), Leading Research Officer at the Laboratory of Epidemically and Socially Significant Infections, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: svetnii@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7160-9700>

Natalia L. Belkova – Cand. Sc. (Biol.), Leader Research Officer at the Laboratory of Microbiome and Microecology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: nlbelkova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9720-068X>

Lyubov V. Rychkova – Dr. Sc. (Med.), Corresponding Member of the RAS, Director, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0117-2563>

Lyubov I. Kolesnikova – Dr. Sc. (Med.), Academician of the RAS, Scientific Advisor, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3354-2992>

ПРОБИОТИЧЕСКИЕ КОНСОРЦИУМЫ: СТРУКТУРА И АНТАГОНИСТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ В ОТНОШЕНИИ УСЛОВНО-ПАТОГЕННЫХ БАКТЕРИЙ И НОРМОБИОТЫ ЧЕЛОВЕКА (НА ПРИМЕРЕ *ESCHERICHIA COLI*) *IN VITRO*

Пеньдюхова А.С.,
Белькова Н.Л.,
Савинова Ю.С.,
Воропаева Н.М.,
Смурова Н.Е.,
Клименко Е.С.,
Кондратов И.Г.,
Семёнова Н.В.,
Рычкова Л.В.

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

Авторы, ответственные за переписку:
Пеньдюхова Анна Сергеевна,
e-mail: annapend@yandex.ru;
Белькова Наталья Леонидовна,
e-mail: nlbelkova@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Применение пробиотических препаратов на основе консорциумов микроорганизмов не только способствует восстановлению баланса кишечной микробиоты, но и увеличивает терапевтический эффект пробиотиков. Перспективными источниками получения пробиотических консорциумов являются кисломолочные продукты, подвергшиеся естественному сквашиванию при помощи спонтанно сформировавшихся микробных консорциумов.

Цель работы. Изучение структуры пяти микробных консорциумов с пробиотическими свойствами из кисломолочных продуктов естественного брожения и оценка их антагонистической активности в отношении условно-патогенных бактерий и представителя нормобиоты человека – *Escherichia coli* – *in vitro*.

Материалы и методы. Анализ структуры бактериальных консорциумов проводили методами секвенирования. Антагонистическую активность консорциумов оценивали диско-диффузионным методом.

Результаты. Установлено, что исследуемые микробные консорциумы представлены бактериями *Enterococcus* spp. и *Streptococcus* spp. В консорциумах № 1, № 2 и № 3 доминировали бактерии рода *Enterococcus*, в то время как в консорциумах № 4 и № 5 – *Streptococcus*. Показана антагонистическая активность в отношении четырёх изолятов условно-патогенных бактерий: *Klebsiella pneumoniae* № 493, *Enterobacter hormaechei* № 372, *Staphylococcus aureus* № 4 и *Pseudomonas aeruginosa* № 25 ИМБ, а также одного представителя нормобиоты человека – *Escherichia coli* № 495. Наибольшая зона задержки роста отмечена у изолята *E. coli* № 495. У трёх тест-культур (*K. pneumoniae* № 509, *E. coli* ATCC 25922 и *P. aeruginosa* № 3 ИМБ) наблюдался более плотный рост вокруг дисков с пробиотическими консорциумами.

Заключение. Результаты исследования показали, что влияние пробиотических консорциумов, отличающихся составом микроорганизмов, может быть нейтральным и бактерицидным. Наличие антагонистической активности у исследуемых микробных консорциумов в отношении полирезистентных изолятов условно-патогенных бактерий – перспектива для создания пробиотиков с антибактериальными свойствами.

Ключевые слова: пробиотики, структура микробных консорциумов, рибосомная таксономия, условно-патогенные бактерии, антагонистическая активность

Для цитирования: Пеньдюхова А.С., Белькова Н.Л., Савинова Ю.С., Воропаева Н.М., Смурова Н.Е., Клименко Е.С., Кондратов И.Г., Семёнова Н.В., Рычкова Л.В. Пробиотические консорциумы: структура и антагонистическая активность в отношении условно-патогенных бактерий и нормобиоты человека (на примере *Escherichia coli*) *in vitro*. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(4): 20-31. doi: 10.29413/ABS.2023-8.4.3

Статья поступила: 14.07.2023

Статья принята: 29.08.2023

Статья опубликована: 28.09.2023

PROBIOTIC CONSORTIUMS: STRUCTURE AND ANTAGONISTIC ACTIVITY AGAINST OPPORTUNISTIC BACTERIA AND HUMAN NORMOBIOTA (USING THE EXAMPLE OF *ESCHERICHIA COLI*) IN VITRO

Pendyukhova A.S.,
Belkova N.L.,
Savinova J.S.,
Voropaeva N.M.,
Smurova N.E.,
Klimenko E.S.,
Kondratov I.G.,
Semenova N.V.,
Rychkova L.V.

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

Corresponding authors:
Anna S. Pendyukhova,
e-mail: annapend@yandex.ru;
Natalia L. Belkova,
e-mail: nlbelkova@gmail.com

ABSTRACT

Background. Using probiotic preparations based on consortia of microorganisms not only helps to restore the balance of the intestinal microbiota, but also increases the therapeutic effect of probiotics. Promising sources for obtaining probiotic consortia are milk products that have undergone natural fermentation with the help of spontaneously formed microbial consortia.

The aim. To study the structure of five microbial consortia with probiotic properties from naturally fermented milk products and to assess in vitro their antagonistic activity against opportunistic bacteria and a representative of the human normobiota – *Escherichia coli*.

Materials and methods. The structure of bacterial consortia was analyzed by sequencing methods. The antagonistic activity of the consortia was assessed by the disk diffusion method.

Results. It has been established that the studied microbial consortiums are represented by *Enterococcus* spp. and *Streptococcus* spp. bacteria. In consortiums No. 1, No. 2, and No. 3, *Enterococcus* bacteria dominated, while in consortiums No. 4 and No. 5, *Streptococcus* dominated. Antagonistic activity was shown against four isolates of opportunistic bacteria: *Klebsiella pneumoniae* No. 493, *Enterobacter hormaechei* No. 372, *Staphylococcus aureus* No. 4 and *Pseudomonas aeruginosa* No. 25 IMB, as well as against one representative of the human normobiota – *Escherichia coli* No. 495. The highest growth delay zone is found in *E. coli* No. 495 isolate. Three test cultures (*K. pneumoniae* No. 509, *E. coli* ATCC25922 and *P. aeruginosa* No. 3 IMB) exhibited more dense growth around probiotic consortia.

Conclusion. The results of the study showed that the effect of probiotic consortia differing in the composition of microorganisms can be neutral and bactericidal. The presence of antagonistic activity in the studied microbial consortia against multiresistant isolates of opportunistic bacteria is a prospect for creating probiotics with antibacterial properties.

Key words: probiotics, structure of microbial consortia, ribosomal taxonomy, opportunistic pathogens, antagonistic activity

For citation: Pendyukhova A.S., Belkova N.L., Savinova J.S., Voropaeva N.M., Smurova N.E., Klimenko E.S., Kondratov I.G., Semenova N.V., Rychkova L.V. Probiotic consortiums: Structure and antagonistic activity against opportunistic bacteria and human normobiota (using the example of *Escherichia coli*) in vitro. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(4): 20-31. doi: 10.29413/ABS.2023-8.4.3

Received: 14.07.2023
Accepted: 29.08.2023
Published: 28.09.2023

ОБОСНОВАНИЕ

Актуальным способом восстановления баланса микробиоты желудочно-кишечного тракта является применение пробиотических препаратов [1]. В последнее время большое внимание уделяется консорциумам пробиотических микроорганизмов, использование которых позволяет достигать ожидаемых положительных эффектов от приёма пробиотиков [2]. В симбиотическом консорциуме происходит взаимное усиление биологических свойств отдельных штаммов, что даёт возможность создать единую биологическую систему, обладающую защитными свойствами от влияния других микроорганизмов. Чаще всего среди микроорганизмов, обладающих пробиотической активностью, коммерческий интерес имеют представители таких родов, как *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus*, *Propionibacterium* и *Enterococcus* [1].

Одним из направлений получения мультиштаммовых препаратов является формирование естественной популяции микроорганизмов. Согласно исследованиям, перспективными источниками таких популяций могут быть кисломолочные продукты, полученные путём естественного сквашивания [3–5]. В таком случае микроорганизмы самостоятельно формируют консорциумы с определёнными функциональными свойствами. Естественным образом сформированные популяции микроорганизмов могут обладать высокой степенью стабильности и синергетическим эффектом, что делает их привлекательными для использования в качестве пробиотиков. Примером формирования таких популяций может служить значительное изменение видового разнообразия заквасочных культур микроорганизмов, которые, тем не менее, позволяют получить изделия, соответствующие ГОСТ [6].

В процессе скрининга некоторых коммерческих заквасок, предназначенных для ферментации молока, несмотря на соблюдение технологии и инструкции, были получены микробные консорциумы, при микроскопическом исследовании отличающиеся от заявленных. В то же время эти консорциумы сохраняли свои пробиотические свойства, что явилось важным фактором для изучения их таксономической структуры и антагонистической активности.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение структуры пяти микробных консорциумов с пробиотическими свойствами из кисломолочных продуктов естественного брожения и оценка их антагонистической активности в отношении условно-патогенных бактерий и представителя нормобиоты человека – *Escherichia coli* – *in vitro*.

МЕТОДЫ

Объекты исследования

Объектами исследования являлись пять микробных консорциумов с пробиотическими свойствами, получен-

ные из кисломолочных продуктов естественного брожения. В качестве *тест-культур* использовали 56 изолятов бактерий, из которых: 16 – относятся к нормобиоте кишечника; 4 – эталонные штаммы; 36 – изоляты условно-патогенных бактерий с множественной антибиотикорезистентностью (АБР), входящие в «Коллекцию микробиоты человека Иркутской области» ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (НЦ ПЗСРЧ) [7]. Видовой состав тест-культур бактерий представлен в таблице 1.

ТАБЛИЦА 1
ВИДОВОЙ СОСТАВ ТЕСТ-КУЛЬТУР БАКТЕРИЙ
TABLE 1
SPECIES COMPOSITION OF BACTERIAL TEST CULTURES

Вид микроорганизма	Количество изолятов, абс.
Нормобиота человека	
<i>Escherichia coli</i> НФА	16
Эталонный штамм	
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	1
Условно-патогенные бактерии	
<i>Enterobacter cloacae</i>	4
<i>Enterobacter hormaechei</i>	1
<i>Citrobacter amalonaticus</i>	1
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6
<i>Klebsiella variicola</i>	2
<i>Proteus mirabilis</i>	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	12
<i>Staphylococcus aureus</i>	3
<i>Escherichia coli</i> СФА	3
<i>Escherichia coli</i> ГА	2
Эталонные штаммы	
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 10145	1
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	1

Примечание. НФА – нормальная ферментативная активность; СФА – слабая ферментативная активность; ГА – гемолитическая активность.

Дизайн исследования

1. Изучение структуры пяти пробиотических консорциумов:

- секвенирование ампликонов нового поколения (NGS, next generation sequencing);
- секвенирование 16S фрагмента рибосомного оперона по методу Сэнгера.

2. Тестирование антагонистической активности пяти пробиотических консорциумов в отношении культур условно-патогенных бактерий и представителя нормобиоты человека – *Escherichia coli* – *in vitro*.

Методы исследования

1а. Анализ структуры бактериальных консорциумов проводили методом высокопроизводительного секвенирования V3–V4 переменных фрагментов гена 16S рРНК. ДНК из накопительных культур выделяли коммерческим набором Quick-DNA Miniprep Kits (Zymo Research, США). Амплификацию целевого фрагмента проводили на высококонсервативных бактериальных праймерах NGS318L и NGS806R с адаптерами (табл. 2). Полученные ампликоны очищали от праймеровых димеров с использованием AMPure XP (Beckman Coulter, США) по протоколу производителя.

Секвенирование по технологии Illumina проводили в ЦКП «Геномные технологии, протеомика и клеточная биология» ФГБНУ «Всероссийский НИИ сельскохозяйственной метеорологии».

Обработку результатов NGS и таксономическую аннотацию проводили с использованием платформы QIIME2 v. 2022.2 и базы данных нуклеотидных последовательностей SILVA 138.

1б. Идентификацию доминирующих бактерий, входящих в консорциум, проводили с помощью рибосомной филогении, используя участок, включающий V3–V8 переменные районы гена 16S рРНК. Для амплификации данного фрагмента были использованы праймеры 500F и 1350R (табл. 2). Ампликоны, полученные в процессе полимеразной цепной реакции (ПЦР) очищали в 1%-м агарозном геле и встраивали в pJET1.2-вектор согласно протоколу производителя (Thermo Fisher Scientific, США). Кольцевую плазмиду трансформировали в компетентные клетки *E. coli* XL-1 [8] и осуществляли прямой скрининг всех выросших колоний на наличие вставки нужной длины на плазмидных праймерах pJET1.2-F и pJET1.2-R (табл. 2).

Сиквенсную реакцию вели с использованием реагентов Brilliant Dye Cycle Sequencing Kit v. 3.1 (NimaGen, Нидерланды) согласно протоколу производителя.

Ампликоны секвенировали по Сэнгеру на приборе Нанофор-05 в ЦКП «Центр разработки прогрессивных персонализированных технологий здоровья» НЦ ПЗСРЧ.

Сиквенсы корректировали визуально в программе Bioedit v. 7.2.5. Видовую идентификацию проводили путём сравнения нуклеотидной последовательности с ба-

ТАБЛИЦА 2
СТРУКТУРЫ ПРАЙМЕРОВ, ИСПОЛЬЗОВАННЫХ В РАБОТЕ

TABLE 2
THE STRUCTURE OF PRIMERS USED IN THE STUDY

Название	Структура (5'–3')	Условия ПЦР
NGS318F	TCGTCGGCAGCAGCGTCAGATGTGTATAAGAGACAGCCTACGGGNGGCWGCAG	Шаг 1, Цикл = 01 T1 = 95 °C; t = 3 мин Шаг 2, Цикл = 25 T1 = 95 °C; t = 30 с T2 = 55 °C; t = 30 с T3 = 72 °C; t = 30 с
NGS806R	GTCTCGTGGGCTCGGAGATGTGTATAAGAGACAGCMGGGTATCTAATCCKGTT	Шаг 3, Цикл = 01 T1 = 72 °C; t = 5 мин
500F	GTGCCAGCAGCGCGGTAA	Шаг 1 Цикл = 01 T1 = 95 °C; t = 5 мин Шаг 2, Цикл = 25 T1 = 94 °C; t = 30 с T2 = 60 °C; t = 30 с T3 = 72 °C; t = 1 мин
1350R	GACGGGCGGTGTGTACAAG	Шаг 3, Цикл = 01 T1 = 72 °C; t = 5 мин
pJET1.2-F	CGACTCACTATAGGGAGAGCGGC	Шаг 1, Цикл = 01 T1 = 95 °C; t = 3 мин Шаг 2, Цикл = 25 T1 = 94 °C; t = 30 с T2 = 60 °C; t = 30 с T3 = 72 °C; t = 1 мин
pJET1.2-R	AAGAACATCGATTTTCCATGGCAG	Шаг 3, Цикл = 01 T1 = 72 °C; t = 5 мин

зами NCBI NR и EMBL-ENA Sequences с помощью BLAST и FASTA соответственно.

2. Определение антагонистической активности пробиотических консорциумов проводили диско-диффузионным методом, согласно стандартной методике определения чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам [9]. В качестве дисков использовали фильтры из боросиликатного стекла Glass Microfiber Filters (GF/F) (Whatman plc., Великобритания) диаметром 0,5 см, на которые пипеткой наносили суспензии тестируемых консорциумов в объёме 15 мкл. Общее содержание микробных клеток в каждом консорциуме составляло 10^{10} – 10^{11} КОЕ/см³. Чашки культивировали при 37° С в течение 24 часов.

Измерение зон задержки роста (ЗЗР) тест-культур с учётом диаметра фильтра осуществляли по результатам двух отдельных экспериментов с помощью графического редактора ImageJ v. 1.5.3, позволяющего производить анализ изображений. При ЗЗР от 6,0 мм и выше консорциум считали проявляющим антагонизм. Данные представлены в виде среднего арифметического диаметров зон подавления роста тест-культур (M) и среднеквадратичного отклонения (m).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам высокопроизводительного секвенирования в состав микробных консорциумов в качестве доминантных бактерий вошли *Enterococcus* spp. и *Streptococcus* spp. (табл. 3).

ТАБЛИЦА 3

СТРУКТУРА МИКРОБНЫХ КОНСОРЦИУМОВ С ПРОБИОТИЧЕСКИМИ СВОЙСТВАМИ, %

TABLE 3

STRUCTURE OF MICROBIAL CONSORTIA WITH PROBIOTIC PROPERTIES, %

Характеристика таксона	№ микробного консорциума				
	1	2	3	4	5
<i>Enterococcus</i>	89,8	69,2	51,7	0,2	0,6
<i>Streptococcus</i>	7,2	25,2	36,9	86,6	88,3
Другие	2,22	5,32	8,88	10,48	9,95

Доля сопутствующих бактерий варьировала от 2,22 до 10,48 %. В консорциумах № 1 и № 2 доминировали представители рода *Enterococcus*, в консорциумах № 4 и № 5 – *Streptococcus*, в то время как в консорциуме № 3 относительное содержание представителей этих родов составило 51,7 % и 36,9 % соответственно.

Идентификация доминирующих бактерий на основе рибосомной таксономии показала, что в консорциуме № 1 были определены два вида энтерококков – *Enterococcus durans* и *Enterococcus thailandicus* (табл. 4). Консорциум № 2 оказался более богат по разнообразию энтерококков: дополнительно к вышеперечисленным видам в нём был идентифицирован *Enterococcus faecium*. Кроме того, 25,2 % в структуре микробного консорциума составили стрептококки. Они идентифицированы как *Streptococcus salivarius* и *Streptococcus thermophilus*. В консорциуме № 3 энтерококки представлены видом *E. durans*, а стрептококки – видами *S. salivarius* и *S. thermophilus*. Состав консорциума № 4 представлен монокультурой *S. thermophilus*, в то время как в составе консорциума № 5 дополнительно к *S. thermophilus* был определён *Lactobacillus brevis*.

Филогенетический анализ показал, что для бактерий рода *Enterococcus* последовательности сформировали либо самостоятельные ветви, либо вместе с последовательностями типовых штаммов (рис. 1).

E. durans представлен в структуре консорциумов № 1, № 2 и № 3; *E. faecium* определён в консорциуме № 2; *E. thailandicus* – в консорциуме № 1.

Для оценки эколого-генетической характеристики энтерококков, входящих в состав исследуемых консорциумов, было проанализировано разнообразие биотопов гомологичных штаммов, среди которых встречались ферментированные молочные продукты, слюна, желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) человека и животных, фекалии (рис. 2).

Представители консорциумов № 1, № 2 и № 3 показали филогенетическое родство с изолятами, выделенными из биотопа кишечника человека (рис. 2, выделены зелёным цветом), человеческого грудного молока и пищевых молочных продуктов (рис. 2, выделены голубым цветом) и из вагинального биотопа (рис. 2, выделены красным цветом).

Разделение исследуемых последовательностей и гомологичных штаммов из базы данных NCBI на фекальный, молочный и вагинальный биотопы указывает на генетические различия микроорганизмов из разных экологических групп. Такие различия могут обуславливать различную степень проявления пробиотических свойств. Изучение эколого-генетических характеристик микроорганизмов с пробиотическими свойствами поможет сформировать сбалансированные микробиоценозы для конкретных биотопов человека [10].

На рисунке 3 представлено филогенетическое дерево, построенное по V3–V8 вариabельным фрагментам гена 16S рРНК для флотипов, отнесённых к роду *Streptococcus*, и гомологичных изолятов из разных биотопов.

Наблюдается различие между представителями консорциумов № 2, № 4 и № 5, которые обособились в самостоятельные ветви. На дереве видно, что представители консорциума № 2 имели гомологию с изолятом *S. salivarius* H4. Также все исследуемые консорциумы были представлены флотипами, показавшими гомологию с изолятами *S. thermophilus*. Изоляты-гомо-

ТАБЛИЦА 4
РИБОСОМНАЯ ТАКСОНОМИЯ БАКТЕРИЙ,
ДОМИНИРУЮЩИХ В МИКРОБНЫХ КОНСОРЦИУМАХ
С ПРОБИОТИЧЕСКИМИ СВОЙСТВАМИ

TABLE 4
RIBOSOMAL TAXONOMY OF BACTERIA DOMINATED
IN MICROBIAL CONSORTIA WITH PROBIOTIC PROPERTIES

Маркировка клональной последовательности	Ближайший бактериальный гомолог	Процент гомологии, %
Консорциум №1		
1.10; 1.27	<i>Enterococcus durans</i> HBUAS54304	99,4; 100
1.19; 1.28	<i>Enterococcus durans</i> IPLA 655	99,5; 99,5
1.20; 1.21; 1.23	<i>Enterococcus thailandicus</i> LM4-1	99,4–99,5
1.25	<i>Enterococcus thailandicus</i> Marseille-AA00296	99,8
Консорциум №2		
2.1	<i>Enterococcus thailandicus</i> LM4-1	100
2.2	<i>Enterococcus thailandicus</i> Colony540	99,4
2.6	<i>Enterococcus durans</i> HBUAS54304	100
2.8	<i>Streptococcus salivarius</i> H4	99,4
2.10	<i>Enterococcus faecium</i> HBUAS66260	99,6
2.11	<i>Streptococcus thermophilus</i> ST106	99,9
2.13	<i>Enterococcus durans</i> ABRIINW.N3	99,6
Консорциум №3		
3.1	<i>Streptococcus salivarius</i> H4	99,1
3.3	<i>Enterococcus durans</i> ULAG	98,7
3.4; 3.7; 3.11	<i>Streptococcus thermophilus</i> с 21.5	97,8–98,4
3.8	<i>Enterococcus durans</i> HBUAS54304	99,4
3.10	<i>Streptococcus thermophilus</i> STN57	97,9
Консорциум №4		
4.1;	<i>Streptococcus thermophilus</i> ASR-1	98,8
4.2; 4.3	<i>Streptococcus thermophilus</i> IMAU:80427	99,1; 98,8
4.5	<i>Streptococcus thermophilus</i> ChR-I-str19	99,8
4.6; 4.7; 4.8	<i>Streptococcus thermophilus</i> BL13-10	99,0–99,8
Консорциум №5		
5.1	<i>Streptococcus thermophilus</i> ChR-I-str19	99,6
5.3; 5.2; 5.4; 5.5; 5.6; 5.8	<i>Streptococcus thermophilus</i> BL13-10	97,9–99,5
5.7	<i>Streptococcus thermophilus</i> PT110	84,4

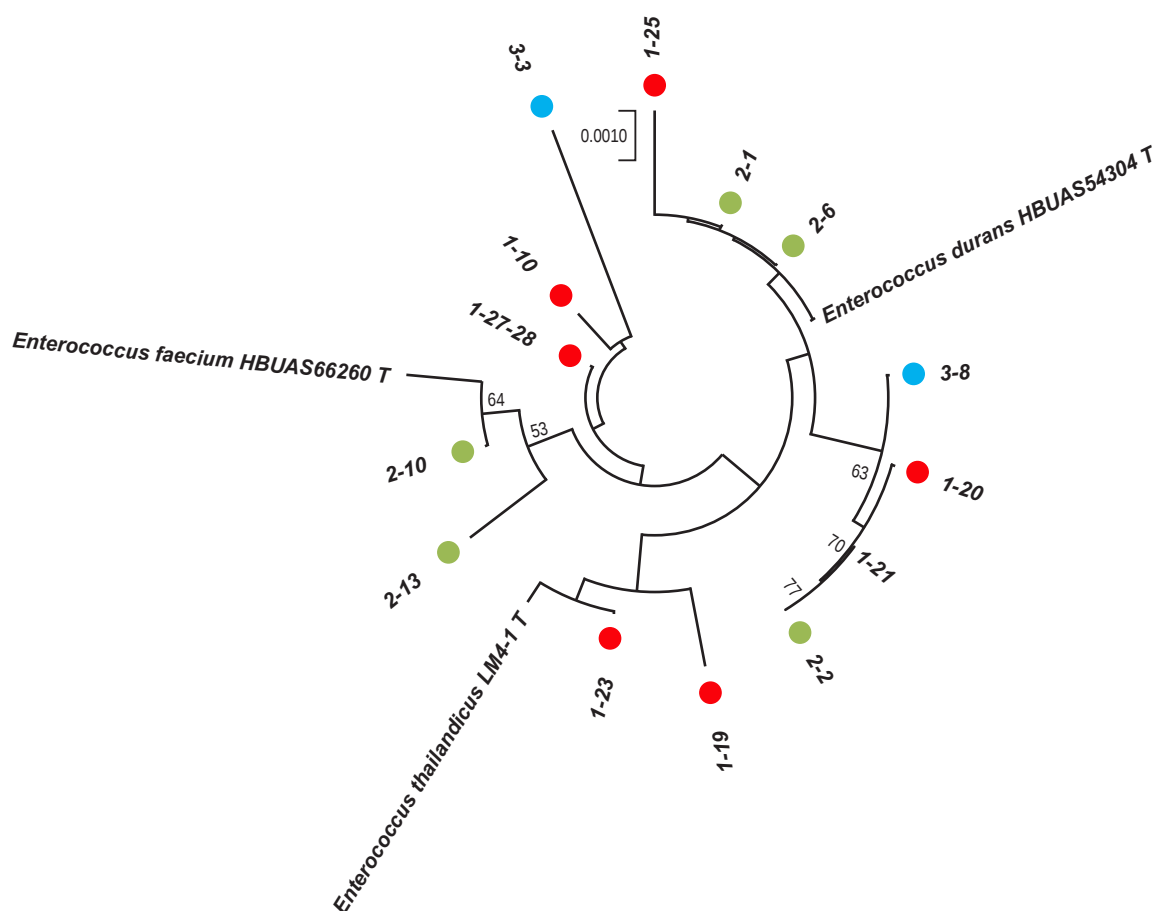


РИС. 1.

Филогенетическое дерево, построенное по V3–V8 переменным фрагментам гена 16S рРНК для флотипов, отнесенных к роду *Enterococcus*, и типовых штаммов: в узлах приведены значения бутстрэп-поддержки (%) выше 50

FIG. 1.

Phylogenetic tree based on V3–V8 variable fragments of the 16S rRNA gene for phylotypes assigned to the genus *Enterococcus* and type strains: the nodes show values of bootstrap support (%) above 50

ги были получены из различных молочных продуктов и биотопа ротовой полости человека.

Наличие антагонистической активности в отношении патогенных и условно-патогенных микроорганизмов (УПМ) является одной из основных характеристик штамма для отнесения его к пробиотическим видам. Результаты исследования показали, что влияние исследуемых пробиотических консорциумов, отличающихся составом микроорганизмов, может быть нейтральным, и бактерицидным: антагонистическая активность отмечена в отношении пяти изолятов тест-культур (табл. 5).

Все пробиотические консорциумы подавляли рост двух изолятов: УПМ – *K. pneumoniae* № 493 и представителя нормобиоты кишечника – *E. coli* № 495. Максимальная зона подавления роста отмечена у изолята *E. coli* № 495 с консорциумом № 3. Консорциумы № 1, № 2, № 4 и № 5 проявляли антагонистическую активность в отношении *E. hormaechei* № 372, консорциумы № 1, № 3 и № 5 – в отношении *S. aureus* № 4, консорциум № 3 – в отношении *P. aeruginosa* № 25 ИМБ.

У трёх тест-культур был отмечен более плотный рост вокруг фильтров с пробиотическими консорциумами: у изолята *K. pneumoniae* № 509 и эталонного штамма *E. coli*

ATCC 25922 – вокруг дисков со всеми пятью консорциумами, у изолята *P. aeruginosa* № 3 ИМБ – вокруг дисков с консорциумами № 1, № 2, № 3 и № 4 (рис. 4). Данный факт требует дальнейшего детального изучения с применением методик, предназначенных для оценки рост-стимулирующих свойств бактерий.

За последнее время было опубликовано достаточно много работ по применению пробиотиков на основе *Streptococcus* spp. и *Enterococcus* spp. и их полезных свойств для организма человека. Пробиотические штаммы энтерококков и стрептококков широко используются для коррекции дисбиоза кишечника человека, а также при хронических заболеваниях ЖКТ [11, 12]. Штамм *S. thermophilus* относится к группе молочнокислых бактерий, которые сбраживают сахара до молочной кислоты, оказывая подкисляющее действие и обеспечивая бактерицидный эффект в отношении многих патогенных микроорганизмов [13]. Культуры энтерококков с давних времён применяли для приготовления пищи из мяса, молока и овощей. Небольшое содержание энтерококков в мясных и молочных продуктах не позволяет размножаться патогенным стафилококкам и кишечным палочкам [14]. Известно, что антибактериальная активность энтерококков связана с их способностью

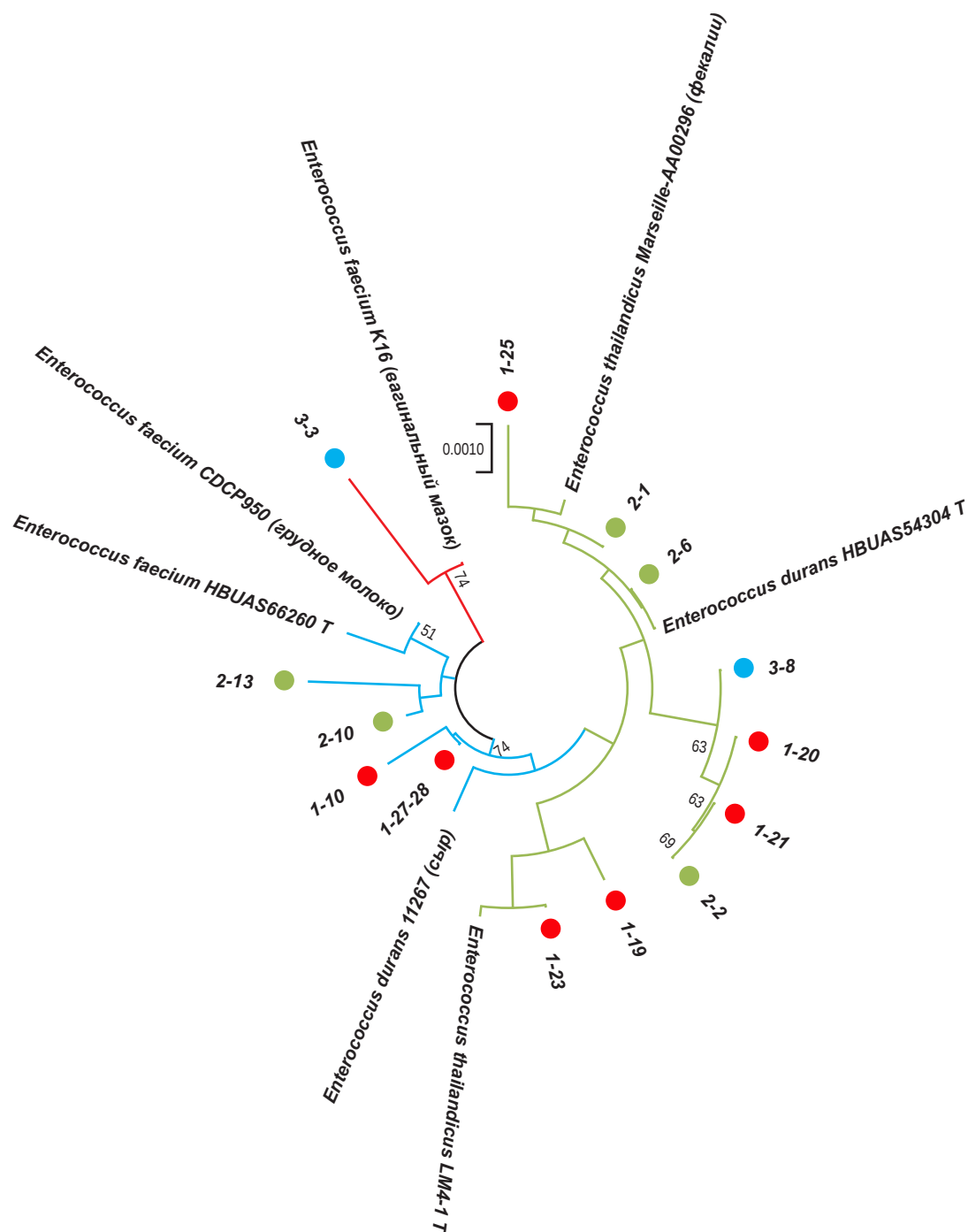


РИС. 2.

Филогенетическое дерево, построенное по V3–V8 переменным фрагментам гена 16S рРНК для филотипов, отнесенных к роду *Enterococcus*, типовых штаммов и гомологичных штаммов из различных биотопов: в узлах приведены значения бутстрэп-поддержки (%) выше 50

FIG. 2.

Phylogenetic tree based on V3–V8 variable fragments of the 16S rRNA gene for phylotypes assigned to the genus *Enterococcus*, type strains and homologous strains from various biotopes: the nodes show values of bootstrap support (%) above 50

синтезировать специфические белки – энтероцины A, B, L50A/B, P, Q и Xα/β. Наличие таких белков определяет антагонистическую активность энтерококков по отношению к возбудителям инфекций, таким как *S. aureus*, *E. coli*, а также *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Streptococcus* spp., *Listeria* spp. и *Clostridium* spp. [15, 16]. Полученные нами данные по антагонистической активности пробиотических консорциумов на основе *Streptococcus* spp.

и *Enterococcus* spp. соответствуют данным, найденным в литературе. Однако тестируемые изоляты обладают множественной антибиотикорезистентностью, а значит, являются более адаптированными к воздействию отрицательных факторов окружающей среды. Вероятно, этим можно объяснить выборочную чувствительность резистентных изолятов одного вида УПМ к действию пробиотических консорциумов.

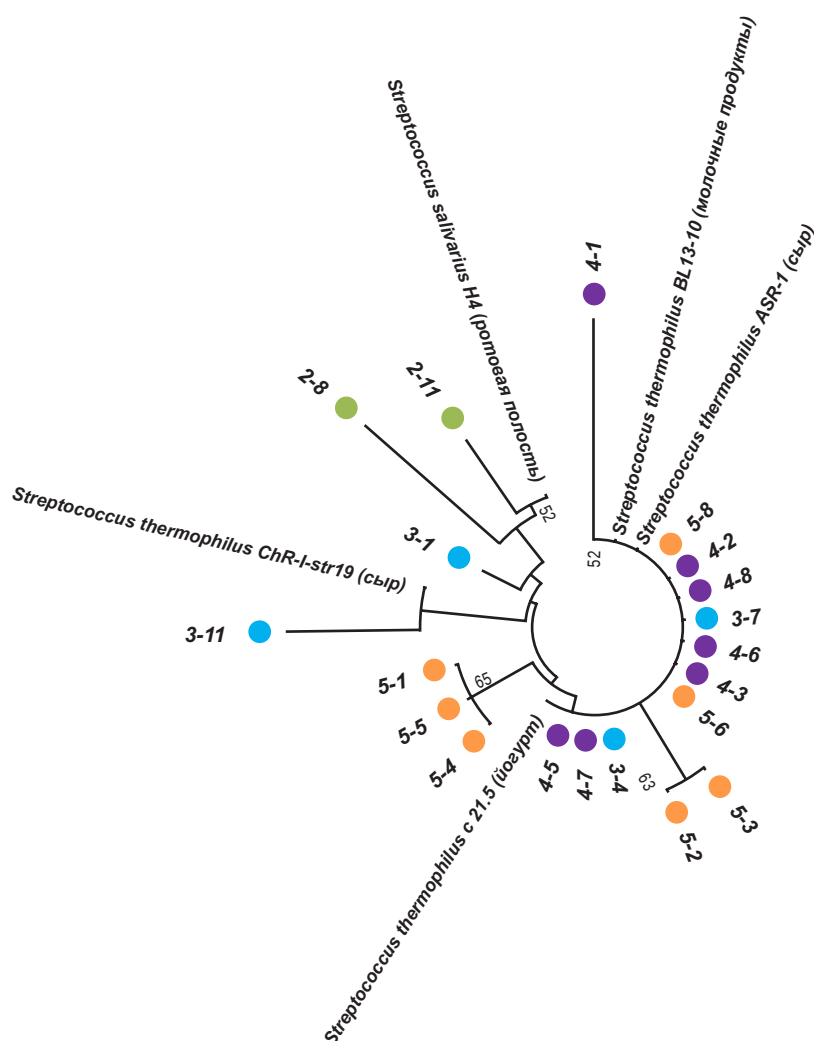


РИС. 3.

Филогенетическое дерево, построенное по V3–V8 варибельным фрагментам гена 16S рРНК для филоטיפов, отнесённых к роду *Streptococcus*, и гомологичных штаммов: в узлах приведены значения бутстрэп-поддержки (%) выше 50

FIG. 3.

Phylogenetic tree based on V3–V8 variable fragments of the 16S rRNA gene for phylotypes assigned to the genus *Streptococcus* and homologous strains: the nodes show values of bootstrap support (%) above 50

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной работе были изучены таксономическая структура и антагонистическая активность пяти микробных консорциумов с потенциальными пробиотическими свойствами. С помощью молекулярно-генетических методов было установлено, что исследуемые микробные консорциумы представлены бактериями *Enterococcus* spp. и *Streptococcus* spp. В консорциумах № 1, № 2 и № 3 доминировали бактерии рода *Enterococcus*, в то время как в консорциумах № 4 и № 5 – *Streptococcus*. Представители рода *Enterococcus* были идентифицированы как *E. durans*, *E. thailandicus*, *E. faecium*; род *Streptococcus* был представлен видами *S. salivarius* и *S. thermophilus*.

Показано, что влияние пробиотических консорциумов, отличающихся составом микроорганизмов, может быть нейтральным и бактерицидным. Исследуемые пробиотические консорциумы подавляли рост четырёх изолятов условно-патогенных бактерий, таких как *Klebsiella pneumoniae* № 493, *Enterobacter hormaechei* № 372,

Staphylococcus aureus № 4 и *Pseudomonas aeruginosa* № 25 ИМБ, а также одного представителя нормобиоты человека – *Escherichia coli* № 495. Наибольшая зона задержки роста отмечена у изолята *E. coli* № 495 в присутствии консорциума № 3.

Наличие антагонистической активности у исследуемых микробных консорциумов в отношении полирезистентных изолятов условно-патогенных бактерий может быть перспективой для создания пробиотических препаратов с антибактериальными свойствами в условиях массового распространения лекарственной устойчивости микроорганизмов.

Финансирование

Исследование выполнено в рамках государственной темы № 121101300054-4.

Конфликт интересов

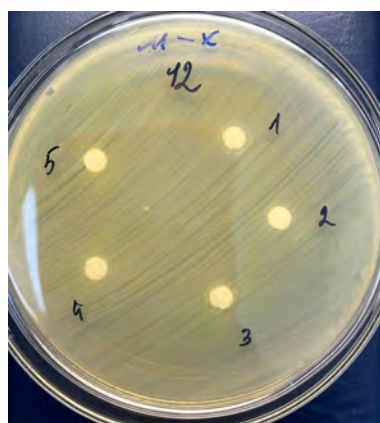
Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ТАБЛИЦА 5
АНТАГОНИСТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ
ПРОБИОТИЧЕСКИХ КОНСОРЦИУМОВ ПО ОТНОШЕНИЮ
К УСЛОВНО-ПАТОГЕННЫМ БАКТЕРИЯМ И НОРМОБИОТЕ
ЧЕЛОВЕКА

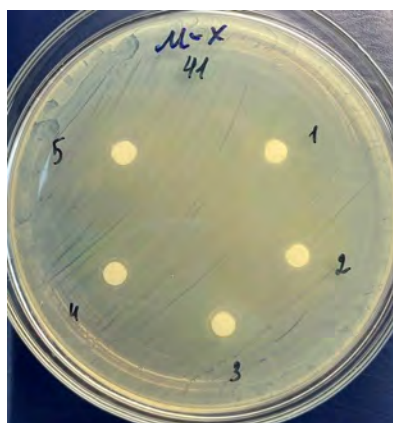
TABLE 5
ANTAGONISTIC ACTIVITY OF PROBIOTIC CONSORTIA
IN RELATION TO OPPORTUNISTIC BACTERIA AND HUMAN
NORMOBIOTA

№ п/п	Вид микроорганизма (№ изолята) / характеристика ^а	Зоны задержки роста, мм ($M \pm m$)				
		№ 1	№ 2	№ 3	№ 4	№ 5
1	<i>Proteus mirabilis</i> (№ 371) / УПМ, АБР	0	5,5 ± 0,2	5,5 ± 0,2	0	0
2	<i>Enterobacter hormaechei</i> (№ 372) / УПМ, АБР	6,7 ± 0,3 ^б	6,2 ± 0,2 ^б	5,7 ± 0,2	6,3 ± 0,3 ^б	7,0 ± 0,2 ^б
3	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (№ Г) / УПМ, АБР	5,4 ± 0,1	5,7 ± 0,2	5,6 ± 0,2	5,4 ± 0,2	5,5 ± 0,2
4	<i>Enterobacter cloacae</i> (№ 394) / УПМ, АБР	5,2 ± 0,1	5,2 ± 0,1	5,2 ± 0,1	0	5,2 ± 0,1
5	<i>Klebsiella oxytoca</i> (№ 439) / УПМ, АБР	5,2 ± 0,1	5,2 ± 0,1	5,3 ± 0,2	5,2 ± 0,1	5,2 ± 0,1
6	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (№ 493) / УПМ, АБР	6,8 ± 0,3 ^б	6,4 ± 0,3 ^б	6,8 ± 0,3 ^б	6,9 ± 0,3 ^б	6,6 ± 0,3 ^б
7	<i>Klebsiella variicola</i> (№ 672) / УПМ, АБР	5,2 ± 0,1	5,2 ± 0,1	5,2 ± 0,1	5,2 ± 0,1	5,2 ± 0,1
8	<i>Staphylococcus aureus</i> (№ 672), / УПМ, АБР	5,2 ± 0,1	5,2 ± 0,1	5,2 ± 0,1	5,2 ± 0,1	5,2 ± 0,1
9	<i>Staphylococcus aureus</i> (№ 4) / УПМ, АБР	6,2 ± 0,3 ^б	5,9 ± 0,1	6,3 ± 0,3 ^б	5,2 ± 0,1	6,5 ± 0,3 ^б
10	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (№ 41ХЭ) / УПМ, АБР	5,4 ± 0,1	5,6 ± 0,3	5,4 ± 0,2	5,6 ± 0,2	5,3 ± 0,1
11	<i>Staphylococcus aureus</i> (№ 846) / УПМ, АБР	0	5,4 ± 0,3	5,2 ± 0,1	0	5,2 ± 0,1
12	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (№ 381) / УПМ, АБР	5,2 ± 0,1	5,2 ± 0,1	5,2 ± 0,1	5,4 ± 0,2	5,2 ± 0,1
13	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (№ 25 ИМБ) / УПМ, АБР	0	5,8 ± 0,1	6,3 ± 0,3 ^б	0	5,9 ± 0,1
14	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (№ 54 ИМБ) / УПМ, АБР	5,2 ± 0,1	5,2 ± 0,1	5,3 ± 0,2	5,7 ± 0,2	5,2 ± 0,1
15	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (№ 82 ИМБ) / УПМ, АБР	5,2 ± 0,1	0	5,2 ± 0,1	5,2 ± 0,1	5,2 ± 0,1
16	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (№ 3 ИМБ) / УПМ, АБР	+	+	+	+	5,2 ± 0,1
17	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (№ 5 ИМБ) / УПМ, АБР	5,2 ± 0,1	5,2 ± 0,1	5,2 ± 0,1	5,3 ± 0,1	5,3 ± 0,2
18	<i>Enterobacter cloacae</i> (№ 25) / УПМ, АБР	5,2 ± 0,1	5,2 ± 0,1	5,2 ± 0,1	5,5 ± 0,2	5,2 ± 0,1
19	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (№ 509) / УПМ, АБР	+	+	+	+	+
20	<i>Escherichia coli</i> (№ 473) / АБР	5,2 ± 0,2	5,2 ± 0,1	5,2 ± 0,1	5,2 ± 0,2	5,2 ± 0,1
21	<i>Escherichia coli</i> (№ 495) / АБР	7,2 ± 0,3 ^б	7,9 ± 0,3 ^б	8,2 ± 0,3 ^б	7,4 ± 0,3 ^б	7,3 ± 0,3 ^б
22	<i>Escherichia coli</i> (№ 6Г) / нормобиота	5,2 ± 0,1	5,2 ± 0,2	5,2 ± 0,1	5,2 ± 0,1	5,2 ± 0,1
23	<i>Escherichia coli</i> (№ 133ХЭ) / нормобиота	5,2 ± 0,1	5,2 ± 0,1	5,2 ± 0,2	0	5,2 ± 0,1
24	<i>Escherichia coli</i> (ATCC 25922) / эталонный штамм	+	+	+	+	+

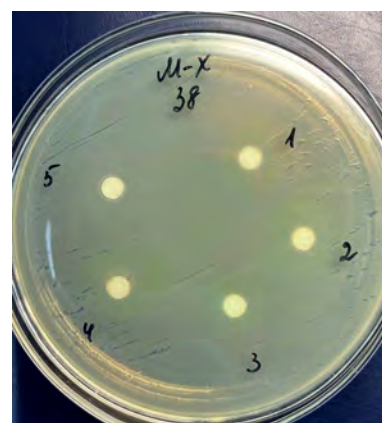
Примечание. ^а – характеристика изолята; УПМ – условно-патогенный микроорганизм; АБР – наличие множественной антибиотикорезистентности; 0 – нет влияния; + – более плотный рост тест-культуры вокруг фильтра; ^б – консорциум проявил антагонизм.



а



б



в

РИС. 4.

Рост тест-культур вокруг фильтров с пробиотическими консорциумами: **а** – *Klebsiella pneumoniae* № 509; **б** – *Escherichia coli* ATCC 25922; **в** – *Pseudomonas aeruginosa* № 3 ИМБ; 1 – консорциум № 1; 2 – консорциум № 2; 3 – консорциум № 3; 4 – консорциум № 4; 5 – консорциум № 5

FIG. 4.

Growth of test cultures around filters with probiotic consortiums: **а** – *Klebsiella pneumoniae* No. 509; **б** – *Escherichia coli* ATCC 25922; **в** – *Pseudomonas aeruginosa* No. 3 IMB; 1 – consortium No. 1; 2 – consortium No. 2; 3 – consortium No. 3; 4 – consortium No. 4; 5 – consortium No. 5

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Савинова Ю.С., Белькова Н.Л., Семёнова Н.В., Рычкова Л.В. История, современные направления и перспективы развития про- и пребиотических препаратов в России и за рубежом. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(5-1): 211-227. [Savinova YuS, Belkova NL, Semenova NV, Rychkova LV. History, current trends and prospects for the development of pro- and prebiotic drugs in Russia and abroad. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(5-1): 211-227. (In Russ.). doi: 10.29413/ABS.2022-7.5-1.23]
2. Целипанова Е.Е. Флорин® форте – отечественный поликомпонентный сорбированный препарат-пробиотик. *Главный врач Юга России*. 2020; 2(72): 31-32. [Tselipanova EE. Florin® Forte is a domestic multi-component sorbed probiotic drug. *Glavnyy vrach Yuga Rossii*. 2020; 2(72): 31-32. (In Russ.).]
3. Занданова Т.Н. Исследование пробиотических свойств бактериального концентрата. *Хранение и переработка сельхозсырья*. 2022; 3: 109-119. [Zandanova TN. Probiotic properties study of bacterial concentrate. *Storage and Processing of Farm Products*. 2022; 3: 109-119. (In Russ.). doi: 10.36107/spfp.2022.311]
4. Бегунова А.В., Савинова О.С., Моисеенко К.В., Глазунова О.А., Рожкова И.В., Фёдорова Т.В. Характеристика и функциональные свойства лактобацилл, выделенных из кефирных грибков. *Прикладная биохимия и микробиология*. 2021; 57(4): 362-373. [Begunova AV, Savinova OS, Moiseenko KV, Glazunova OA, Rozhkova IV, Fedorova TV. Characterization and functional properties of lactobacilli isolated from kefir grains. *Applied Biochemistry and Microbiology*. 2021; 57(4): 362-373. (In Russ.). doi: 10.31857/S0555109921040036]
5. Нестерова Е.Ю., Сыромятников М.Ю., Попов В.Н. Оценка бактериального состава сметаны с помощью высокопроизводительного секвенирования. *Вестник Воронежского государственного университета инженерных технологий*. 2021; 83(3-89): 129-134. [Nesterova EY, Syromyatnikov MY, Popov VN. Evaluation of the bacterial composition of sour cream using high-throughput sequencing. *Proceedings of the Voronezh State University of Engineering Technologies*. 2021; 83(3-89): 129-134. (In Russ.). doi: 10.20914/2310-1202-2021-3-129-134]

6. Локачук М.Н., Хлесткин В.К., Савкина О.А., Кузнецова Л.И., Павловская Е.Н. Изменение микробиоты густой ржаной закваски в процессе длительного ведения. *Хлебопродукты*. 2020; 11: 33-37. [Lokachuk MN, Khlestkin VK, Savkina OA, Kuznetsova LI, Pavlovskaya EN. Change in the microbiota of dense rye starter during long-term maintenance. *Khleboprodukty*. 2020; 11: 33-37. (In Russ.). doi: 10.32462/0235-2508-2020-29-11-33-37]
7. Воропаева Н.М., Немченко У.М., Ситникова К.О., Савилов Е.Д., Чemezova Н.Н., Григорова Е.В., и др. Частота встречаемости штаммов с множественной антибиотикорезистентностью в структуре условно-патогенных микроорганизмов. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(5-1): 145-153. [Voropaeva NM, Nemchenko UM, Sitnikova KO, Savilov ED, Chemezova NN, Grigorova EV, et al. Frequency of strains with multiple antibiotic resistance in the structure of opportunistic pathogens. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(5-1): 145-153. (In Russ.). doi: 10.29413/ABS.2022-7.5-1.16]
8. Sambrook J, Fritsch EF, Maniatis T. Molecular cloning: A laboratory manual. Cold Spring Harbor Lab. Press; 1989.
9. Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам: Методические указания. М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России; 2021. [Determination of the sensitivity of microorganisms to antimicrobial drugs: Guidelines. Moscow: Federal Center for State Sanitary and Epidemiological Surveillance of the Ministry of Health of Russia; 2021. (In Russ.).]
10. Rudenko P, Vatnikov Yu, Sachivkina N, Rudenko A, Kulikov E, Lutsay V, et al. Search for promising strains of probiotic microbiota isolated from different biotopes of healthy cats for use in the control of surgical infections. *Pathogens*. 2021; 10(6): 667. doi: 10.3390/pathogens10060667
11. Пунченко Е.В., Морозова О.В., Еремеева Н.Б. Новые возможности использования пробиотического штамма *Enterococcus faecium* L3. *Проблемы медицинской микологии*. 2022; 24(2): 121. [Punchenko EV, Morozova OV, Ereemeeva NB. New possibilities of using probiotic strain *Enterococcus faecium* L3. *Problems in Medical Mycology*. 2022; 24(2): 121. (In Russ.).]
12. Ермоленко Е.И., Котылева М.П., Цапиева А.Н., Карасева А.Б., Буй Т., Суворов А.Н. Терапия синдрома раздраженного ки-

шечника у жителей Вьетнама пробиотическими энтерококками. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021; 12: 35-43. [Ermolenko EI, Kotyleva MP, Tsapieva AN, Karaseva AB, Bui T, Suvorov AN. Irritable bowel syndrome therapy in Vietnam with probiotic enterococci. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021; 12: 35-43. (In Russ.)]. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-196-12-35-43

13. Markakiou S, Gaspar P, Johansen E, Zeidan AA, Neves AR. Harnessing the metabolic potential of *Streptococcus thermophilus* for new biotechnological applications. *Curr Opin Biotechnol*. 2020; 61: 142-152. doi: 10.1016/j.copbio.2019.12.019

14. Бормотова Е.А., Гупалова Т.В., Суворов А.Н. Способ создания рекомбинантного штамма энтерококка L3-SARS на основе биологически активного штамма *Enterococcus faecium* L3. *Российский журнал персонализированной медицины*. 2023; 3(1): 64-71. [Bormotova EA, Gupalova TV, Suvorov AN. Method for creating a recombinant strain of enterococcus L3-SARS based on biologically active strain *Enterococcus faecium* L3. *Russian Journal for Personalized Medicine*. 2023; 3(1): 64-71. (In Russ.)]. doi: 10.18705/2782-3806-2023-3-1-64-71

15. Афанасова Е.Н., Бочанова Е.Н., Гордина О.В., Бердиев Ш.А., Иванова О.В. Энтерококки: современное значение для медицинской практики. *Современные проблемы науки и образования*. 2022; 2: 144. [Afanasova EN, Bochanova EN, Gordina OV, Berdiev ShA, Ivanova OV. Enterococcus: Modern importance for medical practice. *Modern Problems of Science and Education*. 2022; 2: 144. (In Russ.)]. doi: 10.17513/spno.31555

16. Ермоленко Е.И., Котылева М.П., Цапиева А.Н., Карасева А.Б., Буй Тхи Лан Ань, Буй Тхи Хьонг, и др. Влияние аутопробиотических энтерококков различных видов на микробиоту кишечника жителей Ханоя при терапии синдрома раздраженного кишечника. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2020; 1-2: 82. [Ermolenko EI, Kotyleva MP, Tsapieva AN, Karaseva AB, Bui Thi Lan An, Bui Thi Huong, et al. Effects of autoprobiotic enterococci of various species on the intestinal microbiota of Hanoi residents during therapy irritable bowel syndrome. *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga*. 2020; 1-2: 82. (In Russ.)].

Сведения об авторах

Пеньдюхова Анна Сергеевна – лаборант-исследователь лаборатории биомедицинской микробиологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: annapend@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0009-0398-4598>

Белькова Наталья Леонидовна – кандидат биологических наук, доцент, заведующая лабораторией микробиома и микробиологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: nlbelkova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9720-068X>

Савинова Юлия Сергеевна – заведующая лабораторией биомедицинской микробиологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: alisaalisa2222@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8183-1233>

Воропаева Наталья Михайловна – научный сотрудник лаборатории биомедицинской микробиологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: n.m.shabanova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7026-2522>

Смурова Надежда Евгеньевна – лаборант-исследователь лаборатории микробиома и микробиологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: nadinasmurova@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0004-3614-6631>

Клименко Елизавета Станиславовна – младший научный сотрудник лаборатории микробиома и микробиологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: klimenko.elizabet@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0979-8816>

Кондратов Илья Геннадьевич – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории эпидемиологически и социально-значимых инфекций, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: kondratovig@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2631-4724>

Семёнова Наталья Викторовна – доктор биологических наук, главный научный сотрудник лаборатории патофизиологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: natkor_84@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6512-1335>

Рычкова Любовь Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0117-2563>

Information about the authors

Anna S. Pendyukhova – Clinical Research Assistant at the Laboratory of Biomedical Microecology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: annapend@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0009-0398-4598>

Natalia L. Belkova – Cand. Sc. (Biol.), Docent, Head of the Laboratory of Microbiome and Microecology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: nlbelkova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9720-068X>

Julia S. Savinova – Head of the Laboratory of Biomedical Microecology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: alisaalisa2222@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8183-1233>

Natalya M. Voropayeva – Research Officer at the Laboratory of Biomedical Microecology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: n.m.shabanova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7026-2522>

Nadezhda E. Smurova – Clinical Research Assistant at the Laboratory of Microbiome and Microecology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: nadinasmurova@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0004-3614-6631>

Elizaveta S. Klimenko – Junior Research Officer at the Laboratory of Microbiome and Microecology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: klimenko.elizabet@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0979-8816>

Ilya G. Kondratov – Cand. Sc. (Biol.), Research Officer at the Laboratory of Epidemically and Socially Significant Infections, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: kondratovig@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2631-4724>

Natalya V. Semanova – Dr. Sc. (Biol.), Chief Research Officer at the Laboratory of Pathophysiology, Scientific Centre of the Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: natkor_84@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6512-1335>

Lyubov V. Rychkova – Dr. Sc. (Med.), Professor, Corresponding Member of the RAS, Director, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0117-2563>

СКВОЗНАЯ СВЁРТОЧНАЯ НЕЙРОНАЛЬНАЯ СЕТЬ ДЛЯ АВТОМАТИЧЕСКОГО КОДИРОВАНИЯ ЛИЦЕВЫХ ДЕСКРИПТОВ (N-CNN) В ДИАГНОСТИКЕ ВНУТРИУТРОБНОГО ДИСТРЕССА

Коротаяева Н.В.^{1,2},
Ипполитова Л.И.¹,
Першина Е.С.^{1,2}

¹ ФГБОУ ВО «Воронежский
государственный медицинский
университет имени Н.Н. Бурденко»
Минздрава России (394036, г. Воронеж,
ул. Студенческая, 10, Россия)

² БУЗ ВО «Воронежская областная
клиническая больница № 1»
(394066, г. Воронеж, Московский просп.,
1516, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Коротаяева Наталья Владимировна,
e-mail: korotaeva.nv@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Существующие методы исследования внутриутробного дистресса, несмотря на свою распространённость, всё ещё имеют недостатки, поэтому изучение и оценка движений плода во время проведения ультразвуковой диагностики могут стать удобным и доступным дополнительным инструментом для диагностики данного патологического состояния.

Цель исследования. Оценка распространённости и диагностической значимости известной совокупности лицевых движений плода для своевременного определения внутриутробного дистресса.

Методы. В настоящее проспективное одноцентровое исследование были включены 225 плодов с гестационным возрастом от 32 до 40 недель. В качестве критериев соответствия внутриутробного дистресса использовалась таблица FIGO. Оценка лицевых движений у всех плодов проводилась с помощью методики BabyFACS, где для оценки использовалась двигательная единица (AU, action unit), кодировка которой проводится в строгом соответствии с таблицей двигательных дескрипторов (ДД). Статистическая обработка данных проводилась с использованием SPSS Statistics 20 (IBM Corp., США). В качестве основного статистического параметра был использован критерий Манна – Уитни, где для интерпретации значения *p*-тестов выбран пороговый уровень 0,05.

Результаты. Несмотря на встречаемость AU1, AU2, AU3, AU4 в обеих группах, данные ДД регистрировались в группе с подтверждённым дистрессом ($p = 0,00001$). Такие лицевые единицы, как AU9 и AU20, встречались только у детей с внутриутробным дистрессом, что в общей сумме оценки ДД можно считать одними из главных поисковых знаков, на которые в первую очередь следует обратить внимание специалистам. Все двигательные дескрипторы показали высокую прогностическую ценность положительного результата и диагностическую чувствительность, где самые высокие результаты зарегистрированы для AU9 и AU20.

Заключение. Оценка лицевых единиц при проведении ультразвуковой диагностики может быть удобным инструментом в качестве дополнительной диагностики развития внутриутробного дистресса и требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: ультразвуковая диагностика, неонатология, двигательные дескрипторы, лицевые движения, внутриутробный дистресс, плоды

Статья поступила: 06.12.2022
Статья принята: 04.08.2023
Статья опубликована: 28.09.2023

Для цитирования: Коротаяева Н.В., Ипполитова Л.И., Першина Е.С. Сквозная свёрточная нейронная сеть для автоматического кодирования лицевых дескриптов (N-CNN) в диагностике внутриутробного дистресса. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(4): 32-38. doi: 10.29413/ABS.2023-8.4.4

END-TO-END CONVOLUTIONAL NEURAL NETWORK FOR AUTOMATIC ENCODING FACIAL DESCRIPTOR (N-CNN) IN THE DIAGNOSIS OF INTRAUTERINE DISTRESS

Korotaeva N.V.^{1,2},
Ippolitova L.I.¹,
Perschina E.S.^{1,2}

¹ Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko (Studencheskaya str. 10, Voronezh 394036, Russian Federation)

² Voronezh Regional Clinical Hospital No. 1 (Moskovsky ave. 151, Voronezh 394066, Russian Federation)

Corresponding author:
Natalia V. Korotaeva,
e-mail: korotaeva.nv@mail.ru

ABSTRACT

Background. Existing methods for studying intrauterine distress, despite their prevalence, still have their limitations, so studying and assessment of fetal movements during ultrasound diagnostics can become a convenient and affordable additional tool for diagnosing this pathological condition.

The aim of the study. To assess the prevalence and diagnostic significance of a known set of fetal facial movements for the timely determination of intrauterine distress.

Methods. This prospective single-center study included 225 fetuses of a gestational age from 32 to 40 weeks. The FIGO chart was used as fitting criteria of intrauterine distress. The assessment of facial movements in all fetuses was carried out using the BabyFACS technique, where the action unit (AU) used for the assessment; its coding is carried out in strict accordance with the chart of motor descriptors (MD). Statistical data processing was carried out using SPSS Statistics 20 (IBM Corp., USA). The Mann – Whitney test was used as the main statistical parameter, where a threshold level of 0.05 was chosen to interpret the p-tests value.

Results. Despite the occurrence of AU1, AU2, AU3, AU4 in both groups, these MDs were recorded in the group with confirmed distress ($p = 0.00001$). Facial units such as AU9 and AU20 were found only in children with intrauterine distress, which, in the total amount of the MD assessment, can be considered one of the main search signs that specialists should first of all pay attention to. All motor descriptors showed high positive predictive value and diagnostic sensitivity, with the highest results registered for AU9 and AU20.

Conclusion. Assessment of facial units during ultrasound diagnostics can be a convenient tool as an additional diagnosis of the development of intrauterine distress and requires further study.

Key words: ultrasound diagnostics, neonatology, motor descriptors, facial movements, intrauterine distress, fetuses

Received: 06.12.2022
Accepted: 04.08.2023
Published: 28.09.2023

For citation: Korotaeva N.V., Ippolitova L.I., Perschina E.S. End-to-end convolutional neural network for automatic encoding facial descriptor (N-CNN) in the diagnosis of intrauterine distress. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(4): 32-38. doi: 10.29413/ABS.2023-8.4.4

ОБОСНОВАНИЕ

На сегодняшний день в многочисленных исследованиях мы можем видеть, как растёт интерес научного сообщества к пониманию индивидуальных поведенческих реакций, в основе которых лежит оценка мимики, движения тела и головы или звуковых сигналов [1–4].

Выражение лица может дать представление об эмоциональном состоянии человека, а автоматический анализ выражения лица является предметом обширных исследований [5], однако данный метод невозможно всецело использовать как в неонатологии, так и в перинатологии по нескольким веским причинам. Во-первых, мимика младенцев и плодов включает в себя дополнительные важные единицы, которых нет в стандартной системе кодирования [6]. Во-вторых, такие различные индивидуальные параметры, как гестационный возраст, значимо влияют на черты лица в связи с развитием центральной нервной системы [6]. В-третьих, этап обработки в случае с новорождёнными или плодами является более сложным и требует применения уже имеющегося опыта, так как две данные группы не позволяют установить коммуникативный контакт.

Имея некоторый собственный опыт [7, 8] оценки лицевых движений как у младенцев, так и у плодов с различным гестационным возрастом, мы решили рассмотреть перспективы оценки лицевых движений во время проведения ультразвукового (УЗ) исследования в качестве возможного предиктора дистресса плода до момента проведения кардиотокографии (КТГ).

Дистресс плода представляет собой синдром недостаточности дыхания и кровообращения, вызванный внутриутробной гипоксией плода и тесно связанный с изменением сигналов сердечного ритма плода [9]. Раннее выявление и возможная диагностика риска развития данного состояния могут помочь предотвратить повреждение жизненно важных органов; именно поэтому так важно усилить мониторинг внутриутробного состояния плода во время беременности, чтобы обеспечить безопасность как плода, так и беременной женщины.

Наиболее распространённым методом наблюдения за состоянием плода в клинической практике является КТГ-мониторинг [10], где получаемый сигнал состоит из кривой частоты сердечных сокращений (ЧСС) и кривой сокращения матки. КТГ-мониторинг, несомненно, помогает врачам вовремя диагностировать данное патологическое состояние, чтобы принять эффективные лечебные меры для защиты здоровья плода; кроме того, данный метод исследования является абсолютно безопасным и безболезненным. На данный момент КТГ плода при отсутствии у женщины каких-либо нарушений проводится с 32-й недели около 2 раз в месяц, в то время как между данными исследованиями женщины нередко выполняют и УЗ-исследование, при котором современные технологии позволяют в режиме реального времени наблюдать за мимикой и лицевыми движениями, которые демонстрирует плод [11, 12].

Таким образом, исследование лицевых движений плода и их последовательности на моменте планового проведения УЗ-диагностики сможет в будущем стать

удобным и доступным дополнительным инструментом, помогающим выявить предикторы развития дистресса плода ещё до момента проведения КТГ.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка распространённости и диагностической значимости известной совокупности лицевых движений плода для своевременного определения внутриутробного дистресса.

МЕТОДЫ

В настоящее проспективное одноцентровое исследование были включены 225 плодов с гестационным возрастом от 32 до 40 недель, матери которых проходили обследование и стационарное лечение на базе Перинатального центра БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница № 1» с 2017 по 2021 г. Все исследуемые были разделены на две группы: I группа ($n = 125$) – плоды с подтверждённым с помощью КТГ диагнозом «внутриутробный дистресс»; II группа ($n = 100$) – плоды, не имеющие подтверждённого по результатам КТГ диагноза «внутриутробный дистресс» (контрольная группа). Критерии включения в исследование: согласие законных представителей на участие в исследовании; регулярные акушерские осмотры во время беременности; проведение представленного комплекса инструментальных исследований на базе Перинатального центра; полнота и точность записей клинического наблюдения и результатов инструментальных исследований; отсутствие у плодов тяжёлых челюстно-лицевых аномалий, препятствующих визуальной оценке лицевых движений. В качестве критериев соответствия внутриутробного дистресса использовалась таблица FIGO, которая входит в клинические рекомендации Российского общества акушеров-гинекологов (РОАГ) 2022 г., где для подтверждения необходимо наличие как минимум одного критерия из перечисленных: базальная ЧСС менее 100 или более 170 уд./мин; вариабельность менее 5 уд./мин за 40 минут или синусоидальный ритм; отсутствие акцелерации; вариабельные или поздние децелерации. Подтверждение дистресса плода также обязательно проводилось после рождения, когда в качестве критериев диагностики рассматривались: оценка по шкале Апгар < 7 баллов через 5 мин после рождения; оценка кислотно-основного состояния пуповинной крови ($pH < 7,00$ и дефицит оснований ≥ 12 ммоль/л). Оценка лицевых движений у всех плодов проводилась с помощью методики BabyFACS, где в качестве оценки выступала двигательная единица (AU, action unit), кодировка которой проводится в строгом соответствии с таблицей двигательных дескрипторов (ДД): AU1 – подъём внутренней части брови; AU2 – подъём внешней части брови; AU3 – сближение внутренних углов бровей; AU4 – опускание брови; AU9 – сморщивание носа; AU12 – поднятие угла губ; AU14 – появление ямочки на щеках; AU18 – сморщивание губ; AU20 – растяжение губ; AU25 – разведение губ;

AU28 – втягивание губ. Визуализация двигательных единиц проводилась с помощью аппарата УЗ-диагностики экспертного класса врачом-специалистом с обязательной фиксацией фото- и видеоматериалов для последующей оценки и создания базы данных. Оценка двигательных единиц проводилась сертифицированным специалистом, который прошёл обучение и имеет подтверждающий сертификат FACS (Facial Action Coding System). Статистическая обработка данных проводилась с использованием SPSS Statistics 20 (IMB Corp., США), размер выборки для данного исследования предварительно не рассчитывался. В качестве основного исхода исследования было выбрано определение распространённости лицевых единиц и их диагностической значимости при подтверждённом внутриутробном дистрессе, в качестве дополнительных исходов исследований – составление сводных таблиц для каждой из переменных лицевых единиц с целью определения чувствительности, специфичности и прогностической ценности. В качестве основного статистического параметра был использован критерий Манна – Уитни; для интерпретации значения p -тестов выбран пороговый уровень 0,05. Данное исследование проводилось с письменного разрешения администрации медицинской организации и с согласования локального этического комитета ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Минздрава России (протокол № 1 от 28.03.2019).

РЕЗУЛЬТАТЫ

При оценке распространённости критериев соответствия внутриутробного дистресса по таблице FIGO можно отметить, что преобладающими критериями по данным КТГ являются монотонность ритма и переменные

децелерации, которые регистрировались в 100 % случаев; распространённость других критериев соответствия с исследуемой группой представлена в таблице 1.

ТАБЛИЦА 1
РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ КРИТЕРИЕВ
ВНУТРИУТРОБНОГО ДИСТРЕССА, СОГЛАСНО ТАБЛИЦЕ
FIGO, В I ИССЛЕДУЕМОЙ ГРУППЕ ДЕТЕЙ

TABLE 1
PREVALENCE OF INTRAUTERINE DISTRESS CRITERIA
ACCORDING TO THE FIGO CHART IN STUDY GROUP I

Анализируемые критерии	Процент встречаемости критерия, %
БЧСС = 110–170 уд./мин	1,6
БЧСС > 170 уд./мин	31,2
БЧСС < 100 уд./мин	67,2
Вариабельный монотонный ритм	100
Децелерации ранние > 50	36,0
Децелерации поздние > 30	64,0
Децелерации переменные > 50	100

Примечание. БЧСС – базальная частота сердечных сокращений.

При оценке частоты встречаемости лицевых движений (ДД) в каждой из исследуемых групп было выявлено, какие из ДД статистически значимо чаще встречаются в группе с диагностированным внутриутробным дистрессом в сравнении с контрольной группой (табл. 2).

Учитывая, что постановка внутриутробного дистресса требует подтверждения с помощью КТГ, нами были оце-

ТАБЛИЦА 2
ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ ДВИГАТЕЛЬНЫХ
ДЕСКРИПТОРОВ В КАЖДОЙ ИЗ ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУПП

TABLE 2
FREQUENCY OF OCCURRENCE OF MOTOR DESCRIPTORS
IN EACH OF THE STUDIED GROUPS

Двигательные дескрипторы	Частота встречаемости ДД в I группе (n = 125), %	Частота встречаемости ДД во II группе (n = 100), %	p
AU1	92	5	$p = 0,00001$
AU2	95,2	13	$p = 0,00001$
AU3	94,4	13	$p = 0,00001$
AU4	91,1	8	$p = 0,00001$
AU9	92,8	0	$p = 0,00001$
AU12	4,8	75	$p = 0,00001$
AU14	4	68	$p = 0,00001$
AU18	4	49	$p = 0,00001$
AU20	92	0	$p = 0,00001$
AU25	4	49	$p = 0,00001$
AU28	4	65	$p = 0,00001$

нены диагностические чувствительность и специфичность, прогностическая ценность положительного результата и диагностическая эффективность ДД, которые статистически значимо чаще регистрировались в группе с внутриутробным дистрессом, для каждого из критериев данного патологического состояния по таблице FIGO

(табл. 3–6). Согласно проведённому анализу, наибольшую диагностическую чувствительность из всех возможных ДД продемонстрировали AU9, AU20 и AU1.

Для оценки совместного влияния всех исследуемых параметров составлен суммарный показатель тяжести состояния, полученный суммированием пропорцио-

ТАБЛИЦА 3

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ДВИГАТЕЛЬНЫХ ДЕСКРИПТОРОВ ПРИ БАЗАЛЬНОЙ ЧАСТОТЕ СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ < 100 УД./МИН ИЛИ > 170 УД./МИН ПО ДАННЫМ КАРДИОТОКОГРАФИИ

Показатели	AU1	AU2	AU3	AU4	AU9	AU20
Диагностическая чувствительность	94,16 %	89,39 %	88,54 %	91,73 %	98,27 %	100 %
Диагностическая специфичность	90,47 %	94,62 %	92,55 %	89,32 %	91,74 %	92,72 %
Прогностическая ценность положительного результата	91,86 %	95,93 %	94,30 %	90,98 %	92,68 %	93,49 %
Диагностическая эффективность теста	92,44 %	91,55 %	90,22 %	90,62 %	95,11 %	96,44 %

TABLE 3

DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF MOTOR DESCRIPTORS AT BASAL HEART RATE < 100 BPM OR > 170 BPM ACCORDING TO CARDIOTOCOGRAPHY

ТАБЛИЦА 4

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ДВИГАТЕЛЬНЫХ ДЕСКРИПТОРОВ ПРИ РАННИХ ДЕЦЕЛЕРАЦИЯХ > 50 ПО ДАННЫМ КАРДИОТОКОГРАФИИ

Показатели	AU1	AU2	AU3	AU4	AU9	AU20
Диагностическая чувствительность	36,66 %	32,57 %	30,53 %	31,40 %	62,93 %	36,52 %
Диагностическая специфичность	99,04 %	97,84 %	94,68 %	94,17 %	98,16 %	97,27 %
Прогностическая ценность положительного результата	97,77 %	95,55 %	88,88 %	86,36 %	97,33 %	93,33 %
Диагностическая эффективность теста	65,77 %	59,55 %	57,33 %	60,26 %	80 %	66,22 %

TABLE 4

DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF MOTOR DESCRIPTORS IN EARLY DECELERATIONS > 50 ACCORDING TO CARDIOTOCOGRAPHY

ТАБЛИЦА 5

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ДВИГАТЕЛЬНЫХ ДЕСКРИПТОРОВ ПРИ ПОЗДНИХ ДЕЦЕЛЕРАЦИЯХ > 30 ПО ДАННЫМ КАРДИОТОКОГРАФИИ

Показатели	AU1	AU2	AU3	AU4	AU9	AU20
Диагностическая чувствительность	62,5 %	60,60 %	62,59 %	64,46 %	66,37 %	66,95 %
Диагностическая специфичность	91,42 %	95,69 %	97,87 %	94,17 %	93,57 %	93,63 %
Прогностическая ценность положительного результата	89,28 %	95,23 %	97,61 %	92,85 %	91,66 %	91,66 %
Диагностическая эффективность теста	76 %	75,11 %	77,33 %	78,12 %	79,55 %	80 %

TABLE 5

DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF MOTOR DESCRIPTORS IN LATE DECELERATIONS > 30 ACCORDING TO CARDIOTOCOGRAPHY

ТАБЛИЦА 6

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ДВИГАТЕЛЬНЫХ ДЕСКРИПТОРОВ ПРИ ВАРИАБЕЛЬНЫХ ДЕЦЕЛЕРАЦИЯХ > 50 ПО ДАННЫМ КАРДИОТОКОГРАФИИ

Показатели	AU1	AU2	AU3	AU4	AU9	AU20
Диагностическая чувствительность	95,83 %	90,15 %	90,07 %	93,38 %	100 %	100 %
Диагностическая специфичность	90,47 %	93,54 %	92,55 %	89,32 %	91,74 %	90,90 %
Прогностическая ценность положительного результата	92 %	95,19 %	94,39 %	91,12 %	92,80 %	92 %
Диагностическая эффективность теста	93,33 %	91,55 %	91,11 %	91,51 %	96 %	95,55 %

TABLE 6

DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF MOTOR DESCRIPTORS FOR VARIABLE DECELERATIONS > 50 ACCORDING TO CARDIOTOCOGRAPHY

ТАБЛИЦА 7

ОЦЕНКА СОВМЕСТНОГО ВЛИЯНИЯ ВСЕХ ИССЛЕДУЕМЫХ ПАРАМЕТРОВ НА ТЯЖЕСТЬ СОСТОЯНИЯ

Группы	Means	95% ДИ	Стандартное отклонение	Min	Max	Q25	Median	Q75
I группа	0,38	0,36	0,40	0,07	0,47	0,33	0,33	0,47
II группа	0,20	0,19	0,20	0,00	0,20	0,20	0,20	0,20

Примечание. 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал; Q25 – 25-й процентиль; Q75 – 75-й процентиль.

TABLE 7

ASSESSMENT OF THE JOINT EFFECT OF ALL THE STUDIED PARAMETERS ON THE CONDITION SEVERITY

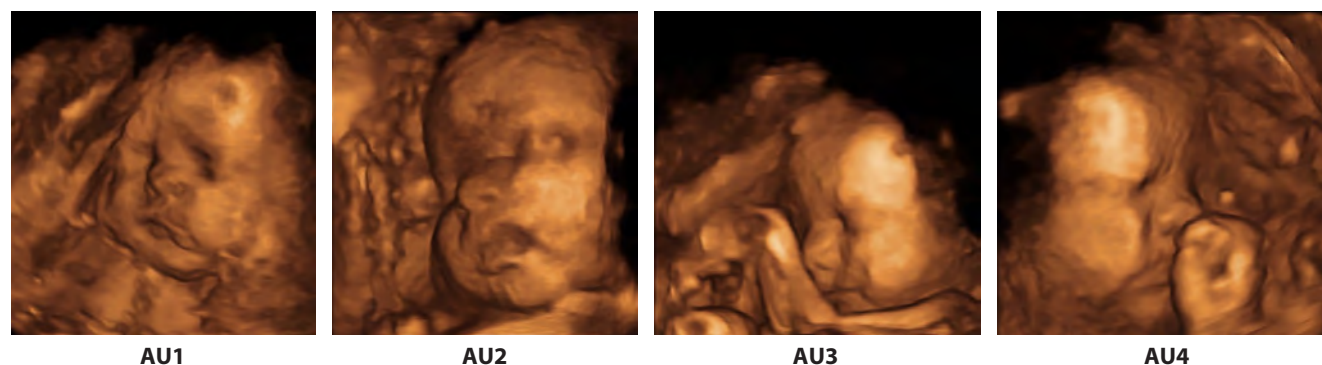


РИС. 1.

Пример ультразвуковой визуализации двигательных дескрипторов, статистически значимо чаще встречающихся при дистрессе плода

FIG. 1.

An example of ultrasound imaging of motor descriptors, which are significantly more common in fetal distress

нально взвешенного пересечения порогового значения: в контрольной группе среднее значение составляет $0,2 \pm 0,02$, в I группе – $0,38 \pm 0,10$ (табл. 7).

ОБСУЖДЕНИЕ

Хотя достижения в области пренатальной медицины позволяют проводить лечение уже внутриутробно, вопрос о том, можем ли мы идентифицировать выражение лица в целом и, в частности, выражение «страдания» у плода, приобретает всё большее значение. Несмотря на то, что переживание боли и дистресса субъективно и влечёт за собой психологический компонент, анатомическое и функциональное развитие обязательно связано с восприятием раздражителя [9, 10].

Мимические «тревожные» движения являются важными компонентами развития выраженности дистресса у плодов. В одном из существующих исследований система неонатального лицевого кодирования использовались для подробного описания лицевой активности недоношенных детей с 24 до 36 недель беременности во время проведения болезненных процедур [11].

В нашем предыдущем исследовании были диагностированы лицевые движения и их комбинации, которые были оценены нами как фундаментальные комбинации действий на лице плода во время подтвержденного дистресса [12]. В основе же данного исследования нам было необходимо с помощью математических статистических моделей доказать, что перечисленные лицевые движения статистически значимо чаще встречаются у плодов с подтвержденным дистрессом, тем самым являясь ранними предикторами данного состояния.

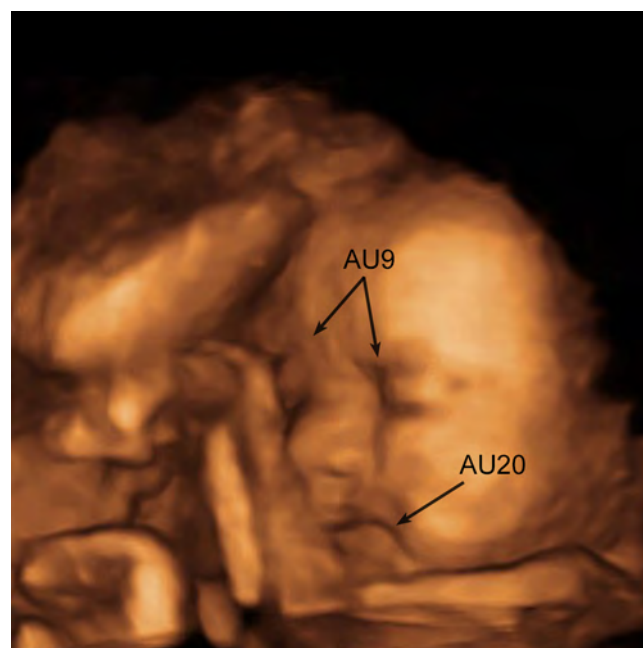


РИС. 2.

Пример ультразвуковой визуализации двигательных дескрипторов AU9 и AU20, показавших наиболее высокие прогностическую ценность и диагностическую чувствительность

FIG. 2.

An example of ultrasound imaging of motor descriptors AU9 and AU20, which showed the highest prognostic value and diagnostic sensitivity

При оценке частоты встречаемости двигательных дескрипторов было выявлено, что, несмотря на встречае-

мость AU1, AU2, AU3, AU4 (рис. 1) в обеих группах, статистически значимо чаще данные ДД регистрировались в группе с подтверждённым дистрессом ($p = 0,00001$). Такие лицевые единицы, как AU9 и AU20, встречались только у детей с внутриутробным дистрессом, что в общей сумме оценки ДД можно считать одними из главных поисковых знаков, на которые в первую очередь следует обратить внимание специалистов. Все двигательные дескрипторы показали высокую прогностическую ценность положительного результата и диагностическую чувствительность – самые высокие результаты показали AU9 и AU20 (рис. 2).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оценка лицевых единиц при проведении УЗ-диагностики может быть удобным инструментом в качестве дополнительной диагностики развития внутриутробного дистресса и требует дальнейшего изучения.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bartlett MS, Littlewort GC, Frank MG, Lee K. Automatic decoding of facial movements reveals deceptive pain expressions. *Curr Biol*. 2014; 24: 738-743. doi: 10.1016/j.cub.2014.02.009
2. Zhu S. Pain expression recognition based on pLSA model. *Sci World J*. 2014; 2014: 736106. doi: 10.1155/2014/736106
3. Paraschiv-Ionescu A, Buchser EE, Rutschmann B, Najafi B, Aminian K. Ambulatory system for the quantitative and qualitative analysis of gait and posture in chronic pain patients treated with spinal cord stimulation. *Gait Posture*. 2004; 20: 113-125. doi: 10.1016/j.gaitpost.2003.07.005
4. El Ayadi M, Kamel MS, Karray F. Survey on speech emotion recognition: Features, classification schemes, and databases. *Pattern Recognit*. 2011; 44: 572-587.

5. Sariyanidi E, Gunes H, Cavallaro A. Automatic analysis of facial affect: A survey of registration, representation, and recognition. *IEEE Trans Pattern Anal Mach Intell*. 2015; 37: 1113-1133. doi: 10.1109/TPAMI.2014.2366127

6. Peters JW, Koot HM, Grunau RE, de Boer J, van Druenen MJ, Tibboel D, et al. Neonatal facial coding system for assessing post-operative pain in infants: Item reduction is valid and feasible. *Clin J Pain*. 2003; 19: 353-363. doi: 10.1097/00002508-200311000-00003

7. Коротаева Н.В., Ипполитова Л.И., Першина Е.С. Выявление и идентификация лицевых сигналов новорожденных детей различного гестационного возраста для оценки эмоционального статуса младенцев. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2020; 99(1): 40-44. [Korotaeva NV, Ippolitova LI, Pershina ES. Detection and identification of facial signals of newborns of different gestational age to assess infants' emotional status. *Pediatrics n. a. G.N. Speransky*. 2020; 99(1): 40-44. (In Russ.)].

8. Коротаева Н.В., Ипполитова Л.И., Федотова Т.В., Чибисова Н.А., Першина Е.С. Минимальные лицевые движения плода как один из критериев диагностики внутриутробного дистресса. *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2020; 8(2): 7-12. [Korotaeva NV, Ippolitova LI, Fedotova TV, Chibisova NA, Pershina ES. Minimal facial movements of the fetus as one of the diagnostic criteria intrauterine distress. *Neonatology*. 2020; 8(2): 7-12. (In Russ.)]. doi: 10.33029/2308-2402-2020-8-2-7-12

9. Spairani E, Daniele B, Signorini MG, Magenes G. A deep learning mixed-data type approach for the classification of FHR signals. *Front Bioeng Biotechnol*. 2022; 10: 887549. doi: 10.3389/fbioe.2022.887549

10. Comert Z, Yang Z, Velappan S, Boopathi AM, Kocamaz AF. Performance evaluation of empirical mode decomposition and discrete wavelet transform for computerized hypoxia detection and prediction. *26th IEEE Signal Processing and Communications Applications Conference (Izmir, Turkey, 02-05 May 2018)*. 2018; 1-4. doi: 10.1109/siu.2018.8404243

11. Thill B. Fetal pain in the first trimester. *Linacre Q*. 2022; 89(1): 73-100. doi: 10.1177/00243639211059245

12. Ahmad KA, Frey CS, Fierro MA, Kenton AB, Placencia FX. Two-Year neurodevelopmental outcome of an infant born at 21 weeks 4 days gestation. *Pediatrics*. 2017; 140(6): e20170103. doi: 10.1542/peds.2017-0103

Сведения об авторах

Коротаева Наталья Владимировна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры неонатологии и педиатрии, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Минздрава России; врач-неонатолог отделения патологии новорождённых и недоношенных детей, Перинатальный центр, БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница № 1», e-mail: korotaeva.nv@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5859-7717>

Ипполитова Людмила Ивановна – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой неонатологии и педиатрии, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Минздрава России, e-mail: liipolitova@okb-vrn.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7076-0484>

Першина Елена Сергеевна – ассистент кафедры неонатологии и педиатрии, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Минздрава России; врач-неонатолог отделения патологии новорождённых и недоношенных детей, Перинатальный центр, БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница № 1», e-mail: pershina.elenasergeevna@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2182-1062>

Information about the authors

Natalia V. Korotaeva – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor at the Department of Neonatology and Pediatrics, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; Neonatologist at the Department of the Pathology of Newborns and Premature Children, Perinatal Center, Voronezh Regional Clinical Hospital No. 1, e-mail: korotaeva.nv@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5859-7717>

Lyudmila I. Ippolitova – Dr. Sc. (Med.), Head of the Department of Neonatology and Pediatrics, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, e-mail: liipolitova@okb-vrn.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7076-0484>

Elena S. Pershina – Teaching Assistant at the Department of Neonatology and Pediatrics, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; Neonatologist at the Department of the Pathology of Newborns and Premature Children, Perinatal Center, Voronezh Regional Clinical Hospital No. 1, e-mail: pershina.elenasergeevna@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2182-1062>

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY

ВОЗРАСТНЫЕ ДЕТЕРМИНАНТЫ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА ОСНОВНЫХ ЭТНИЧЕСКИХ ГРУПП ПРИБАЙКАЛЬЯ

Беленькая Л.В.,
Сутурина Л.В.,
Даренская М.А.,
Аталян А.В.,
Лазарева Л.М.,
Наделяева Я.Г.,
Бабаева Н.И.,
Шолохов Л.Ф.,
Колесникова Л.И.

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

Автор, ответственный за переписку:
Беленькая Лилия Васильевна,
e-mail: Drblv@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Определить возрастной предел начальных проявлений метаболического синдрома (МС) у женщин репродуктивного возраста европеоидной и азиатской этнических групп.

Материалы и методы. В исследование вошли женщины репродуктивного возраста русской и бурятской этнических групп ($n = 1231$); проведено общеклиническое обследование, исследование уровней гликемии и показателей липидного обмена. Выполнен анализ компонентов метаболического синдрома с учётом возрастных особенностей и этнической принадлежности. Определены пороговые значения возраста манифестации метаболических нарушений.

Результаты. Установлено, что основными компонентами метаболического синдрома у женщин репродуктивного возраста русской и бурятской этнических групп были снижение липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), увеличение окружности талии, повышение артериального давления. Определены возрастные детерминанты метаболического синдрома в популяции женщин репродуктивного возраста Прибайкалья. Показано, что возрастные детерминанты метаболического синдрома у женщин-европеоидов и представительниц азиатской этнической группы существенно не отличаются и составляют 33,5 года (95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 32,5; 38,5) и 36,5 года (95% ДИ: 27,5; 52,5) соответственно. Определено универсальное критическое значение возраста – 34,5 года (95% ДИ: 32,5; 38,5), с которым ассоциировано существенное увеличение распространённости метаболического синдрома в соответствии с критериями АТР III. Ранжирование критериев метаболического синдрома в исследуемых группах выявило следующий порядок их встречаемости: превалировало снижение показателя ЛПВП, далее – увеличение значений окружности талии, артериального давления, глюкозы и триглицеридов, отсутствовала зависимость от этнической принадлежности.

Заключение. При оценке возрастных детерминант метаболического синдрома в смешанной европеоидно-азиатской группе целесообразно использовать универсальные подходы с учётом точки отсечения возраста, составляющей 34,5 года. Определение возрастных критериев для правильной классификации пациенток относительно проявлений метаболического синдрома необходимо для анализа вклада возрастного фактора в реализацию различных предикторов МС, разработки прогностических моделей и применения эффективных возраст-детерминированных маркеров метаболических нарушений.

Ключевые слова: метаболический синдром, возраст, пороговые значения, женщины, этника

Для цитирования: Беленькая Л.В., Сутурина Л.В., Даренская М.А., Аталян А.В., Лазарева Л.М., Наделяева Я.Г., Бабаева Н.И., Шолохов Л.Ф., Колесникова Л.И. Возрастные детерминанты метаболического синдрома у женщин репродуктивного возраста основных этнических групп Прибайкалья. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(4): 39-48. doi: 10.29413/ABS.2023-8.4.5

Статья поступила: 27.06.2023

Статья принята: 28.08.2023

Статья опубликована: 28.09.2023

AGE-RELATED DETERMINANTS OF THE METABOLIC SYNDROME IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE OF THE MAIN ETHNIC GROUPS OF THE BAIKAL REGION

Belenkaia L.V.,
Suturina L.V.,
Darenskaya M.A.,
Atalyan A.V.,
Lazareva L.M.,
Nadelyaeva Ia.G.,
Danusevich I.N.,
Babaeva N.I.,
Sholokhov L.F.,
Kolesnikova L.I.

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

Corresponding author:
Liliia V. Belenkaia,
e-mail: Drblv@mail.ru

ABSTRACT

The aim of the study. To determine the age limit of the initial manifestations of the metabolic syndrome in women of reproductive age of the Caucasian and Asian ethnic groups.

Materials and methods. The study included women of reproductive age of the Russian and Buryat ethnic groups ($n = 1231$). We carried out general clinical examination, studied glycemia levels and lipid metabolism indicators. The analysis of the components of the metabolic syndrome was performed taking into account age characteristics and ethnicity. Threshold values for the age of metabolic disorders manifestation were determined.

Results. It was found that the main components of the metabolic syndrome in women of reproductive age of the Russian and Buryat ethnic groups were a decrease in high-density lipoprotein (HDL), an increase in waist circumference, and an increase in blood pressure. The age-related determinants of the metabolic syndrome in the population of women of reproductive age in the Baikal region were determined. It was shown that the age-related determinants of the metabolic syndrome in Caucasian and Asian women do not differ significantly and amount to 33.5 years (95% confidence interval (95% CI): 32.5; 38.5) and 36.5 years (95% CI: 27.5; 52.5), respectively. A universal critical age value was determined as 34.5 years (95% CI: 32.5; 38.5), which is associated with a significant increase in the prevalence of the metabolic syndrome in accordance with the ATP III criteria. The ranking of metabolic syndrome criteria in the studied groups revealed the following order of their occurrence: the decrease in HDL index prevailed, followed by the increase in waist circumference, blood pressure, glucose and triglycerides; no dependence on the ethnicity was found.

Conclusion. When assessing the age-related determinants of the metabolic syndrome in the mixed Caucasoid-Asian group, it is advisable to use universal approaches, taking into account the cut-off point of age, which is 34.5 years. The determination of age criteria for the correct classification of patients with respect to the manifestations of the metabolic syndrome is necessary to analyze the contribution of the age factor to the implementation of various metabolic syndrome predictors, to develop prognostic models, and to use effective age-determined markers of metabolic disorders.

Key words: metabolic syndrome, age, threshold values, women, ethnicity

For citation: Belenkaia L.V., Suturina L.V., Darenskaya M.A., Atalyan A.V., Lazareva L.M., Nadelyaeva Ia.G., Danusevich I.N., Babaeva N.I., Sholokhov L.F., Kolesnikova L.I. Age-related determinants of the metabolic syndrome in women of reproductive age of the main ethnic groups of the Baikal Region. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(4): 39-48. doi: 10.29413/ABS.2023-8.4.5

Received: 27.06.2023
Accepted: 28.08.2023
Published: 28.09.2023

ВВЕДЕНИЕ

Метаболический синдром (МС) характеризуется высокой распространённостью и представляет собой совокупность различных клинико-метаболических факторов, включающих артериальную гипертензию, дислипидемию, абдоминальное ожирение, гипергликемию, часто ассоциированные с провоспалительными и протромботическими состояниями, а также с резистентностью к инсулину [1, 2]. Данные факторы обусловлены сложным взаимодействием возрастного компонента, генетической составляющей, малоподвижным образом жизни, избыточной калорийностью рациона питания [3]. Развитие МС способствует снижению качества жизни, а также является предиктором роста сахарного диабета 2-го типа, сердечно-сосудистых заболеваний, увеличения доли инвалидизации и смертности пациентов [4]. Многочисленность симптомов требует комплексного подхода к проблеме МС, основанного как на медикаментозном воздействии, так и на профилактике развития данной патологии, направленной на своевременное управление факторами риска и модификацию образа жизни [5].

Понимание эпидемиологии МС имеет решающее значение для лечения данного эндокринного расстройства. В мире распространённость МС варьирует от 10 % до 84 % и зависит от применяемых диагностических критериев, социально-демографических характеристик обследуемой популяции с учётом пола, возраста, этнической принадлежности, региона проживания и т. д. [6]. Так, МС часто встречается у европейцев, значительно реже данная патология отмечается в странах Юго-Восточной Азии, при этом динамика распространённости МС в данном регионе сопоставима с западными странами [4]. Известно, что в раннем репродуктивном периоде частота встречаемости МС несколько выше среди мужчин, а в старшем возрасте доминирует женская популяция с МС [7].

У россиян МС выявляется в 33 % случаев в возрасте 25–64 лет, причём их доля увеличивается с возрастом и имеет региональные и этнические особенности [5, 8]. Известно, что представительницы бурятской этногруппы менее подвержены нарушениям липидного и углеводного обменов [9–11].

МС может иметь особенно важные последствия для здоровья женщин, поскольку он рассматривается как фактор риска нарушений овариально-менструального цикла, синдрома поликистозных яичников, бесплодия, гиперплазии эндометрия, онкологических процессов и других патологических состояний [12, 13]. На территории Прибайкалья до сих пор не проводилось исследований, посвящённых развитию метаболического синдрома именно в репродуктивном возрасте в женской популяции с учётом этнических особенностей.

Одним из важных вопросов в понимании патогенеза МС является возрастной порог проявлений метаболических изменений [13, 14], поскольку, в клиническом аспекте своевременное воздействие на полиметаболические нарушения имеет обратимый характер и благоприятный прогноз [15]. Таким образом, представляется актуальным определение пороговых значений возраста манифестации МС у женщин фертильного возраста [16].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить возрастной предел начальных проявлений метаболического синдрома у женщин репродуктивного возраста европеоидной и азиатской этнических групп.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы женщины репродуктивного возраста (18–44 года) ($n = 1231$), которые подлежали ежегодному профилактическому осмотру по месту работы и проживали на территории Иркутской области и Республики Бурятия. Критерии включения: наличие подписанного информированного согласия; готовность участницы соблюдать все процедуры исследования; доступность в течение всего срока исследования; репродуктивный возраст – 18–44 года включительно.

Критерии не включения/исключения: текущая беременность или лактация; удаление матки и/или придатков с двух сторон; абляция эндометрия и/или эмболизация маточных артерий; факторы, повышающие риск для субъекта либо мешающие полному выполнению участником условий исследования или не позволяющие завершить исследование; нежелание участвовать или трудности в понимании информированного согласия или целей и требований исследования; приём инсулиносенситайзеров в течение 3 месяцев.

Проведено антропометрическое обследование (измерение роста, веса, окружности талии) [17]. Окружность талии (ОТ) измерялась сантиметровой лентой с точностью до 0,5 см в положении стоя, в конце выдоха. Расположение ленты было строго горизонтально на уровне *crista iliaca*. Измерение артериального давления (АД) проводилось в положении пациентки сидя, после 5-минутного отдыха, автоматическим тонометром Omron на правом плече обследуемой.

Забор образцов крови осуществлялся из локтевой вены локтевого сгиба, после 12 ч голодания. Сыворотку крови получали путём низкоскоростного центрифугирования.

Лабораторные методы включали определение показателей липидного спектра в сыворотке крови, холестерина (ХС) липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), уровня триглицеридов (ТГ) и глюкозы. ТГ, ЛПВП и уровень глюкозы определяли с использованием диагностических наборов фирмы «BioSystems» спектрофотометрически на анализаторе BTS-350 (BioSystems, Испания). Стандартизацию и контроль качества анализов проводили в соответствии с требованиями Федеральной системы внешней оценки качества клинических лабораторных исследований.

МС определялся, согласно критериям NCEP ATP III (The National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III), принятым в 2004 г. с изменениями подходов к оценке гликемии натощак и оценке окружности талии, предложенными Международной федерацией диабета (IDF, International Diabetes Federation) в 2005 г. Для диагностики метаболического синдрома

необходимо наличие любых трёх из пяти критериев: триглицериды $\geq 1,7$ ммоль/л; ЛПВП $< 1,3$ ммоль/л; глюкоза $\geq 5,6$ ммоль/л; АД ≥ 130 мм рт. ст. или ≥ 85 мм рт. ст.; ОТ ≥ 80 см у женщин [3].

Реализация методов сбора и хранения данных осуществлялась при помощи информационной системы REDcap.

Расчёт объёма выборки произведён с использованием интерактивной программы «PS: Power and Sample Size Calculation» версии 3.1.2.

Статистические методы включали описательную статистику, проверку статистических гипотез с использованием следующих критериев: t-тест, U-тест Манна – Уитни, точный критерий Фишера, критерий Пирсона χ^2 , Z-тест, критерий статистической значимости разности долей td . Уровень статистической значимости $p < 0,05$.

Кроме того, для определения пороговых значений возраста, ассоциированных с наличием/отсутствием МС, применяли ROC-анализ с расчётом площади под характеристической кривой (AUC, area under curve).

Реализация статистических методов выполнена при помощи языков программирования R 4.2.1 (R-studio; библиотека pROC) и Python 3 (PyCharm; библиотеки Pandas, Scipy).

Все исследования проводились в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, в редакции 2013). Исследование одобрено Комитетом по биомедицинской этике при ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ) (выписка из протокола заседания № 2.1 от 24.02.2016).

Данная работа выполнена в рамках государственного задания «Патофизиологические механизмы и генетико-метаболические предикторы сохранения репродуктивного здоровья и долголетия в различных возрастных, гендерных и этнических группах» (FGMZ-2021-0002; № гос. регистрации в ЕГИСУ 121022500180-6) с использованием оборудования ЦКП «Центр разработки прогрессивных персонализированных технологий здоровья» ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ (Иркутск).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При проведении обследования 1231 женщины репродуктивного возраста метаболический синдром выявлен у 297 (24,12 %) из них. Частота выявления МС среди участниц европеоидной этнической принадлежности составила 24,42 %, среди азиаток – 23,4 % ($p_z = 0,37$). Средний возраст женщин с метаболическим синдромом составил $36,78 \pm 5,7$ против $33,59 \pm 6,39$ у женщин без МС.

Основные характеристики женщин репродуктивного возраста европеоидной и азиатской этнической принадлежности в зависимости от наличия и отсутствия метаболического синдрома представлены в таблице 1.

Как видно в таблице 1, в подгруппах с МС как среди женщин европеоидной этнической принадлежности, так и у азиаток закономерно выше уровни ТГ, глю-

козы, значения АД и окружность талии при снижении ЛПВП. При оценке иерархии представленности различных компонентов у европеоидов с МС чаще встречались сниженные значения ЛПВП (у 95,75 % (203/212)), повышение ОТ (у 89,15 % (189/212)), САД (у 68,87 % (146/212)), ДАД (у 62,74 % (133/212)), глюкозы (у 40,09 % (85/212)) и ТГ (у 16,98 % (363/212)), чем в группе без МС. Аналогичная картина прослеживалась и в группе азиаток с МС: выявлена высокая частота встречаемости женщин с низким уровнем ЛПВП (у 95,29 % (84/85)), повышением ОТ (у 91,76 % (78/85)), САД (у 65,88 % (56/85)), ДАД (у 58,82 % (50/85)), глюкозы (у 28,24 % (24/85)) и ТГ (у 15,29 % (13/85)) в сравнении с группой без МС. Этнические различия были зарегистрированы только в отношении показателя ТГ, частота повышения которого чаще обнаруживались в группе европеоидов в сравнении с азиатками.

Отмечено, что независимо от этнической принадлежности средний возраст женщин с МС был выше в сравнении с группой без МС. Вследствие значимости возрастного фактора в манифестации МС представлялось интересным выявление точек отсечения («cut-off») в популяции женщин Прибайкалья с учётом этнического фактора.

На первом этапе нами было определено универсальное значение возраста, ассоциированного с манифестацией МС, в объединённой европеоидно-азиатской популяции женщин репродуктивного возраста – 34,5 года (95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 32,5; 38,5) (рис. 1).

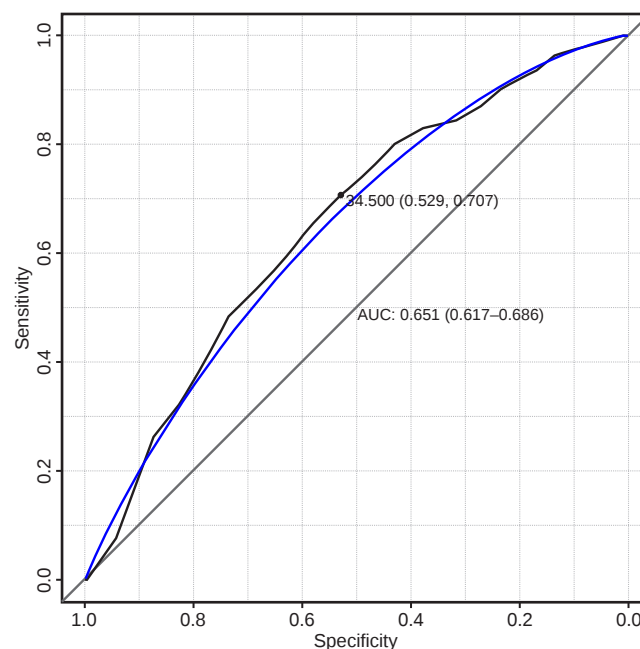


РИС. 1.

Пороговое значение («cut-off») возраста, ассоциированное с наличием/отсутствием метаболического синдрома в общей популяции женщин Прибайкалья

FIG. 1.

Threshold value ("cut-off") of age associated with the presence/absence of metabolic syndrome in the general population of women in the Baikal region

ТАБЛИЦА 1
ХАРАКТЕРИСТИКА ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО
ВОЗРАСТА ЕВРОПЕОИДНОЙ И АЗИАТСКОЙ
ЭТНИЧЕСКОЙ ПРИНАДЛЕЖНОСТИ С НАЛИЧИЕМ
И ОТСУТСТВИЕМ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

TABLE 1
CHARACTERISTICS OF WOMEN OF REPRODUCTIVE
AGE OF CAUCASIAN AND ASIAN ETHNICITY
WITH AND WITHOUT METABOLIC SYNDROME

Параметры	Европеоиды (N = 868)		Азиаты (N = 363)		p
	MC+ (N = 212)	MC– (N = 656)	MC+ (N = 85)	MC– (N = 278)	
	1a	1б	2a	2б	
	M ± Std Me (25; 75)				
ОТ, см	91,38 ± 12,08 90,00 (83,00; 100,00)	73,44 ± 9,82 73,00 (66,00; 78,00)	90,11 ± 10,91 87,00 (83,00; 95,00)	74,70 ± 10,05 73,00 (67,00; 80,00)	p _{1a–1б} < 0,001 ³ p _{2a–2б} < 0,001 ³ p _{1a–2a} = 0,284 ³ p _{1б–2б} = 0,051
Глюкоза, ммоль/л	5,34 ± 0,88 5,34 (4,74; 5,85)	4,84 ± 0,74 4,81 (4,30; 5,32)	5,09 ± 1,07 4,85 (4,40; 5,69)	4,62 ± 0,57 4,56 (4,18; 5,06)	p _{1a–1б} < 0,0013 p _{2a–2б} < 0,0013 p _{1a–2a} = 0,0043 p _{1б–2б} < 0,0013
ЛПВП, ммоль/л	0,95 ± 0,21 0,94 (0,84; 1,06)	1,15 ± 0,31 1,10 (0,93; 1,34)	1,01 ± 0,18 1,02 (0,88; 1,14)	1,21 ± 0,26 1,19 (1,02; 1,36)	p _{1a–1б} < 0,0013 p _{2a–2б} < 0,0013 p _{1a–2a} = 0,0093 p _{1б–2б} < 0,0013
ТГ, ммоль/л	1,18 ± 0,49 1,05 (0,84; 1,52)	0,90 ± 0,35 0,88 (0,65; 1,13)	1,17 ± 0,41 1,10 (0,92; 1,36)	0,93 ± 0,33 0,91 (0,70; 1,16)	p _{1a–1б} < 0,0013 p _{2a–2б} < 0,0013 p _{1a–2a} = 0,6473 p _{1б–2б} = 0,1603
САД, мм рт. ст.	135,35 ± 13,45 133,00 (128,00; 141,00)	119,04 ± 11,32 119,00 (112,00; 125,00)	135,67 ± 14,48 134,00 (126,00; 143,00)	117,65 ± 10,85 117,00 (110,00; 124,00)	p _{1a–1б} < 0,001 ³ p _{2a–2б} < 0,001 ³ p _{1a–2a} = 0,958 ³ p _{1б–2б} = 0,055 ³
ДАД, мм рт. ст.	86,92 ± 9,00 87,00 (81,00; 91,00)	76,14 ± 8,60 76,00 (70,00; 81,00)	87,32 ± 11,48 87,00 (80,00; 92,00)	76,42 ± 8,13 76,00 (71,00; 81,00)	p _{1a–1б} < 0,001 ³ p _{2a–2б} < 0,001 ³ p _{1a–2a} = 0,943 ³ p _{1б–2б} = 0,595 ³
n/N (%)					
ОТ ≥ 80 см	189/212 (89,15 %)	125/651 (19,20 %)	78/85 (91,76 %)	72/276 (26,09 %)	p _{1a–1б} < 0,001 ² p _{2a–2б} < 0,001 ² p _{1a–2a} = 0,670 ¹ p _{1б–2б} = 0,019 ²
Глюкоза ≥ 5,6 ммоль/л	85/212 (40,09 %)	87/644 (12,51 %)	24/85 (28,24 %)	16/272 (5,88 %)	p _{1a–1б} < 0,001 ² p _{2a–2б} < 0,001 ² p _{1a–2a} = 0,055 ² p _{1б–2б} = 0,001 ²
ЛПВП < 1,3 ммоль/л	203/212 (95,75 %)	455/644 (70,65 %)	81/85 (95,29 %)	174/272 (63,97 %)	p _{1a–1б} < 0,001 ² p _{2a–2б} < 0,001 ² p _{1a–2a} = 0,538 ¹ p _{1б–2б} = 0,046 ²
ТГ ≥ 1,7 ммоль/л	36/212 (16,98 %)	11/644 (1,71 %)	13/85 (15,29 %)	4/272 (1,47 %)	p _{1a–1б} < 0,001 ² p _{2a–2б} < 0,001 ² p _{1a–2a} < 0,001 ² p _{1б–2б} = 0,979 ²
САД ≥ 130 мм рт. ст.	146/212 (68,87 %)	90/656 (13,72 %)	56/85 (65,88 %)	31/278 (11,15 %)	p _{1a–1б} < 0,001 ² p _{2a–2б} < 0,001 ² p _{1a–2a} = 0,618 ² p _{1б–2б} = 0,285 ²
ДАД ≥ 85 мм рт. ст.	133/212 (62,74 %)	95/656 (14,48 %)	50/85 (58,82 %)	38/278 (13,67 %)	p _{1a–1б} < 0,001 ² p _{2a–2б} < 0,001 ² p _{1a–2a} = 0,531 ² p _{1б–2б} = 0,745 ²

Примечание. MC+ – наличие метаболического синдрома; MC- – отсутствие метаболического синдрома; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; p^1 – точный критерий Фишера; p^2 – критерий Пирсона χ^2 ; p^3 – U-критерий Манна – Уитни.

При анализе частоты МС и его отдельных проявлений с учётом установленной точки отсечения возраста продемонстрировано, что в группе женщин в возрасте $\geq 34,5$ лет частота МС на 17,3 % выше, чем у более молодых женщин (32,3 % против 14,9 %; $p_z = 0,0001$).

Наиболее существенным является увеличение частоты представленности компонентов МС в более старшей возрастной группе: зарегистрировано для увеличения ОТ – на 24,17 % (49,3 % против 25,1 %; $p_z = 0,0001$), САД – на 21 % (36,1 % против 15,1 %; $p_z = 0,0001$), ДАД – на 15,3 % (32,9 % против 17,5 %; $p_z = 0,0001$).

Частоты снижения ЛПВП и повышения глюкозы статистически значимо не отличались в возрастных группах. При этом было выявлено некоторое статистически значимое увеличение доли женщин с повышением ТГ – 5,8 % против 4,6 % ($p_z = 0,00003$) – в старшей возрастной группе.

В результате проведённого анализа ROC-кривых для представительниц европеоидной расы точка отсечения для возраста составила 33,5 года (95% ДИ: 32,5; 38,5) (рис. 2), для азиаток – 36,5 года (95% ДИ: 27,5; 52,5) (рис. 3).

Сравнение пороговых значений («cut-offs») производилось с помощью методики оценки пересечения 95% ДИ, при этом показано отсутствие статистически значимых различий точек отсечения возраста в группе европеоидов и азиаток.

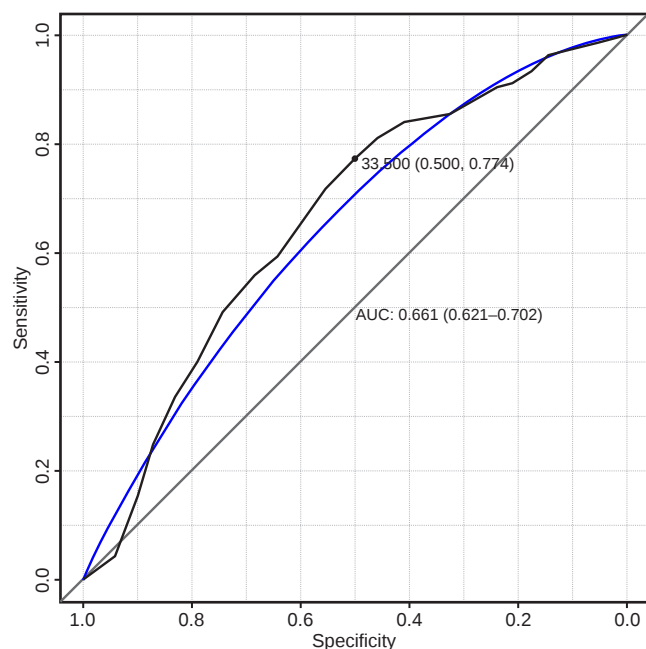


РИС. 2.

Пороговое значение («cut-off») возраста, ассоциированное с наличием/отсутствием метаболического синдрома, у женщин-европеоидов Прибайкалья

FIG. 2.

Threshold value ("cut-off") of age associated with the presence/absence of metabolic syndrome in Caucasoid women of the Baikal region

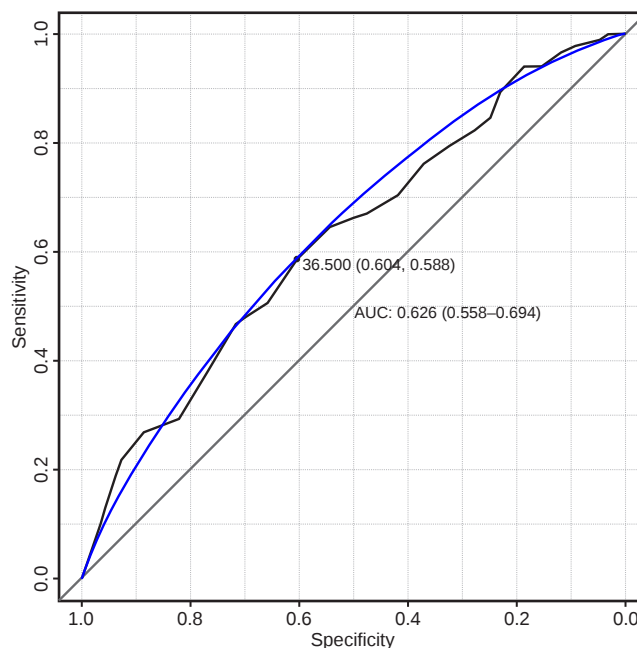


РИС. 3.

Пороговое значение («cut-off») возраста, ассоциированное с наличием/отсутствием метаболического синдрома, у женщин-азиаток Прибайкалья

FIG. 3.

Threshold value ("cut-off") of age associated with the presence/absence of metabolic syndrome in Asian women of the Baikal region

Как видно из таблицы 2, применение этнически детерминированных критериев определения точек отсечения возраста не сопровождается существенными изменениями частоты выявления МС и его отдельных компонентов у женщин старшего и более молодого возраста. Вышеизложенное подтверждает целесообразность применения универсального возрастного критерия, ассоциированного с манифестацией МС у женщин репродуктивного возраста.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время МС приобрёл статус одной из значимых проблем общественного здоровья [9–11]. У пациентов с метаболическим синдромом по сравнению с лицами без такового выявлена вероятность дебюта сердечно-сосудистых заболеваний в течение ближайших 5–10 лет в 2 раза выше, а в течение всей жизни – многократно выше. Более того, МС ассоциируется с существенным, а именно 5-кратным, увеличением риска возникновения сахарного диабета [18], хотя сам синдром не включает многие факторы, отражающие абсолютный риск, такие как возраст, пол, курение и уровень ХС липопротеинов низкой плотности.

В России проводились немногочисленные эпидемиологические исследования в различных этнических группах по изучению распространённости факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, а также МС и его компонентов. Результаты свидетельствуют о не-

ТАБЛИЦА 2

**СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЧАСТОТЫ
МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА
И ЕГО ХАРАКТЕРИСТИК У ЖЕНЩИН ЕВРОПЕОИДНОЙ
И АЗИАТСКОЙ ЭТНИЧЕСКОЙ ПРИНАДЛЕЖНОСТИ
В ВОЗРАСТНЫХ ГРУППАХ, ОПРЕДЕЛЁННЫХ
С ПОМОЩЬЮ УНИВЕРСАЛЬНЫХ И ЭТНИЧЕСКИ
ДЕТЕРМИНИРОВАННЫХ ПОРОГОВ ОТСЕЧЕНИЯ
ВОЗРАСТА**

TABLE 2

**COMPARATIVE ANALYSIS OF THE FREQUENCY
OF METABOLIC SYNDROME AND ITS CHARACTERISTICS
IN WOMEN OF CAUCASIAN AND ASIAN ETHNICITY
IN AGE GROUPS DEFINED USING UNIVERSAL
AND ETHNICALLY DETERMINED AGE CUT-OFF
THRESHOLDS**

Параметры	Европеоиды (N = 868)			Европеоиды (N = 868)			Сравнение 1а–16 (p ₂)	Сравнение 2а–26 (p ₂)
	< 34,5 лет (1а) (N = 420)	≥ 34,5 лет (2а) (N = 448)	Разность 2а–1а (%)	< 33,5 лет (16) (N = 376)	≥ 33,5 лет (26) (N = 492)	Разность 26–16 (%)		
	n/N (%)			n/N (%)				
ОТ ≥ 80 см	98/417 (23,50 %)	216/446 (48,43 %)	24,93	80/374 (21,39 %)*	234/489 (47,85 %)	26,46	0,48	0,86
Снижение ЛПВП < 1,3 ммоль/л	321/418 (76,79 %)	337/438 (76,94 %)	0,15	288/374 (77,01 %)	370/482 (76,76 %)	0,24	0,94	0,95
Глюкоза ≥ 5,6 ммоль/л	78/418 (18,66 %)	94/438 (21,46 %)	2,80	68/374 (18,18 %)	104/482 (21,58 %)	3,39	0,86	0,97
ТГ ≥ 1,7 ммоль/л	19/418 (4,55 %)	28/438 (6,39 %)	1,85	17/374 (4,55 %)	30/482 (6,22 %)	1,68	1,0	0,92
САД ≥ 130 мм рт. ст	67/420 (15,95 %)	169/448 (37,72 %)	21,77	59/376 (15,69 %)*	177/492 (35,98 %)	20,28	0,92	0,58
ДАД ≥ 85 мм рт. ст.	77/420 (18,33 %)	151/448 (33,71 %)	15,37	67/376 (17,82 %)*	161/492 (32,72 %)	14,90	0,85	0,75
Наличие МС	59/420 (14,05 %)	153/448 (34,15 %)	20,10	48/376 (12,77 %)*	164/492 (33,33 %)	20,57	0,60	0,79
Параметры	Азиаты (N = 363)			Азиаты (N = 363)			Сравнение 1а–16 (p ₂)	Сравнение 2а–26 (p ₂)
	< 34,5 лет (1а) (N = 161)	≥ 34,5 лет (2а) (N = 202)	Разность 2а–1а (%)	< 33,5 лет (16) (N = 204)	≥ 33,5 лет (26) (N = 159)	Разность 26–16 (%)		
	n/N (%)			n/N (%)				
ОТ ≥ 80 см	47/160 (29,38 %)	103/201 (51,24 %)	21,87	65/202 (32,18 %)	85/159 (53,46 %)	21,28	0,57	0,68
Снижение ЛПВП < 1,3 ммоль/л	105/158 (66,46 %)	150/199 (75,38 %)	8,92	136/200 (68,00 %)	119/157 (75,80 %)	7,80	0,76	0,93
Глюкоза ≥ 5,6 ммоль/л	20/158 (12,66 %)	20/199 (10,05 %)	2,61	23/200 (11,50 %)	17/157 (10,83 %)	0,67	0,74	0,81
ТГ ≥ 1,7 ммоль/л	8/158 (5,06 %)	9/199 (4,52 %)	0,54	10/200 (5,00 %)	7/157 (4,46 %)	0,54	0,98	0,98
САД ≥ 130 мм рт. ст.	21/161 (13,04 %)	66/202 (32,67 %)	19,63	32/204 (15,69 %)	55/159 (34,59 %)	18,90	0,48	0,70
ДАД ≥ 85 мм рт. ст.	25/161 (15,53 %)	63/202 (31,19 %)	15,66	33/204 (16,18 %)	55/159 (34,59 %)	18,41	0,87	0,49
Наличие МС	28/161 (17,39 %)	57/202 (28,22 %)	10,83	35/204 (17,16 %)	50/159 (31,45 %)	14,29	0,95	0,50

которой специфичности проявлений МС у женщин европеоидной и азиатской этнической принадлежности.

Так, в исследовании по распространенности артериальной гипертензии (АГ) в разных этнических группах (буряты, русские), проведенном З.Х. Малакшиновой в г. Улан-Удэ [19], у бурят чаще, чем у русских, регистрировалась АГ, главным образом за счёт ДАД. Уровни ХС, ХС ЛПНП и ТГ увеличивались в обеих группах, а статистически значимые этнические различия в уровнях ХС были выявлены только в возрастной группе 30–39 лет.

В Кемеровском одномоментном эпидемиологическом исследовании (Горная Шория), проведенном в 1999 г. и включившем 550 шорцев и 665 нешорцев в возрасте старше 18 лет, более высокая частота МС была выявлена у женщин пришлого населения (этническая группа – русские), тогда как частота и степень выраженности АГ была более выражена у шорцев [20].

Исследование по изучению особенностей МС также было проведено среди коренных малочисленных народов Республики Саха (Якутия) (96 долганов и 90 эвенков) трудоспособного возраста, с 30 до 59 лет. Ассоциация артериальной гипертензии с МС была более выражена у женщин в сравнении с мужчинами.

По нашим данным, частота МС и иерархия его проявлений не зависят от этнической принадлежности, однако выявлены этноспецифические различия в уровнях триглицеридов.

Данный факт увязывается с общепризнанным пониманием природы дислипидемии. По данным ряда исследований, гипертриглицеридемия зачастую обусловлена алиментарным фактором, а европейский тип питания способствует избыточному поступлению жирной и углеводсодержащей пищи, что в свою очередь имеет высокую ассоциацию с развитием ишемической болезни сердца, нефатальных инфарктов миокарда даже после устранения других факторов риска. При этом есть мнение, что в определённых случаях гипертриглицеридемия не влияет на атеросклеротические проявления в стенках сосудов, и это зависит от того, в какие из пяти типов липопротеинов они «упакованы».

Известно, что заболеваемость МС ассоциирована с возрастом пациента. По мере увеличения общей продолжительности жизни людей возрастает количество больных МС; данный факт определяет социальную значимость проблемы [11, 21].

Согласно результатам нашего исследования, средний возраст в группе с МС был статистически значимо выше, чем у женщин без МС. При определении порогового значения возраста, связанного с большей вероятностью МС, нами определено, что в объединённой европеоидно-азиатской популяции женщин возрастной категории с 34,5 лет существенно возрастает количество женщин с теми или иными проявлениями метаболического синдрома.

При этом попытка определения этнически дифференцированных пороговых значений возраста продемонстрировала отсутствие преимуществ применения данного подхода.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведённого исследования установлено, что при оценке возрастных детерминант МС в смешанной европеоидно-азиатской популяции целесообразно использовать универсальные подходы с учётом точки отсечения возраста, составляющей 34,5 года. Определение возрастных критериев для правильной классификации пациенток относительно проявлений МС необходимо для анализа вклада возрастного фактора в реализацию различных предикторов МС, разработки прогностических моделей и эффективных возраст-детерминированных маркеров метаболических нарушений.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов

Благодарности

Коллектив авторов выражает благодарность сотрудникам лаборатории патофизиологии ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» д.м.н. Гребёнкиной Л.А., д.м.н. Курашовой Н.А. к.м.н. Долгих М.И., к.м.н. Натягановой Л.В.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome – A new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med.* 2006; 23(5): 469-480. doi: 10.1111/j.1464-5491.2006.01858.x
2. Misra A, Khurana L. The metabolic syndrome in South Asians: Epidemiology, determinants, and prevention. *Metab Syndr Relat Disord.* 2009; 7(6): 497-514. doi: 10.1089/met.2009.0024
3. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement: Executive Summary. *Crit Pathw Cardiol.* 2005; 4(4): 198-203. doi: 10.1097/00132577-200512000-00018
4. Rochlani Y, Pothineni NV, Kovelamudi S, Mehta JL. Metabolic syndrome: Pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2017; 11(8): 215-225. doi: 10.1177/1753944717711379
5. Баланова Ю.А., Имаева А.Э., Куценко В.А., Капустина А.В., Муромцева Г.А., Евстифеева С.Е., и др. Метаболический синдром и его ассоциации с социально-демографическими и поведенческими факторами риска в российской популяции 25–64 лет. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2020; 19(4): 2600. [Balanova YuA, Imaeva AE, Kutsenko VA, Kapustina AV, Muromtseva GA, Evstifeeva SE, et al. Metabolic syndrome and its associations with sociodemographic and behavioral risk factors in the Russian population aged 25–64 years. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2020; 19(4): 2600. (In Russ.)]. doi: 10.15829/1728-8800-2020-2600
6. Kaur J. Assessment and screening of the risk factors in metabolic syndrome. *Med Sci.* 2014; 2(3): 140-152. doi: 10.3390/medsci2030140

7. Pucci G, Alcid R, Tap L, Battista F, Mattace-Raso F, Schilaci G. Sex- and gender-related prevalence, cardiovascular risk and therapeutic approach in metabolic syndrome: A review of the literature. *Pharmacol Res.* 2017; 120: 34-42. doi: 10.1016/j.phrs.2017.03.008
8. Ротарь О.П., Либис Р.А., Исаева Е.Н., Ерина А.М., Шавшин Д.А., Могучая Е.В., и др. Распространенность метаболического синдрома в разных городах РФ. *Российский кардиологический журнал.* 2012; (2): 55-62. [Rotar OP, Libis RA, Isaeva EN, Erina AM, Shavshin DA, Moguchaya EV, et al. Metabolic syndrome prevalence in Russian cities. *Russian Journal of Cardiology.* 2012; (2): 55-62. (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2012-2-55-62
9. Sarnak MJ, Amann K, Bangalore S, Cavalcante JL, Charatan DM, Craig JC, et al. Chronic kidney disease and coronary artery disease: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol.* 2019; 74(14): 1823-1838. doi: 10.1016/j.jacc.2019.08.1017
10. Колесникова Л.И., Даренская М.А., Колесников С.И. Свободнорадикальное окисление: взгляд патофизиолога. *Бюллетень сибирской медицины.* 2017; 16(4): 16-29. [Kolesnikova LI, Darenskaya MA, Kolesnikov SI. Free radical oxidation: A pathophysiological view. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2017; 16(4): 16-29. (In Russ.)]. doi: 10.20538/1682-0363-2017-4-16-29
11. Даренская М.А., Беленькая Л.В., Аталян А.В., Данусевич И.Н., Лазарева Л.М., Наделяева Я.Г., и др. Особенности реакций окислительного стресса у женщин репродуктивного возраста с метаболическим синдромом. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2022; 174(11): 555-559. [Darenskaya MA, Belenkaya LV, Atalyan AV, Danusevich IN, Lazareva LM, Nadelyaeva YaG, et al. Oxidative stress reactions in women of reproductive age with metabolic syndrome. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2022; 174(11): 555-559. (In Russ.)]. doi: 10.47056/0365-9615-2022-174-11-555-559
12. Колесникова Л.И., Даренская М.А., Гребенкина Л.А., Лабыгина А.В., Долгих М.И., Натяганова Л.В., и др. Проблемы этноса в медицинских исследованиях (обзор литературы). *Acta biomedica scientifica.* 2013; (4): 153-159. [Kolesnikova LI, Darenskaya MA, Grebenkina LA, Labygina AV, Dolgikh MI, Natiyaganova LV, et al. The ethnos in medical researches (literature review). *Acta biomedica scientifica.* 2013; (4): 153-159. (In Russ.)].
13. Даржаев З.Ю., Сутурина Л.В., Шипхинеева Т.И., Борголов А.В., Ринчиндоржиева М.П., Цыренов Т.Б., и др. Этнические аспекты бесплодного брака в республике Бурятия. *Acta biomedica scientifica.* 2009; S2(66): 23-24. [Darzhaev ZYu, Suturina LV, Shipkhineeva TI, Borgolov AV, Rinchindorzhieva MP, Tsyrenov TB, et al. Ethnic aspects of infertile marriage in the Republic of Buryatia. *Acta biomedica scientifica.* 2009; S2(66): 23-24. (In Russ.)].
14. Вильсон Н.И., Беленькая Л.В., Шолохов Л.Ф., Игумнов И.А., Наделяева Я.Г., Сутурина Л.В. Метаболический синдром: эпидемиология, критерии диагностики, расовые особенности. *Acta biomedica scientifica.* 2021; 6(4): 180-191. [Wilson NI, Belenkaya LV, Sholokhov LF, Igumnov IA, Nadelyaeva YG, Suturina LV. Metabolic syndrome: Epidemiology, diagnostic criteria, racial characteristics. *Acta biomedica scientifica.* 2021; 6(4): 180-191. (In Russ.)]. doi: 10.29413/ABS.2021-6.4.16
15. Киреева В.В. Этнические особенности факторов риска ишемической болезни сердца в Прибайкалье: дисс. ... канд. мед. наук. Иркутск; 2007. [Kireeva VV. Ethnic features of risk factors for coronary heart disease in the Baikal region: Thesis of Cand. Sc. (Med). Irkutsk; 2007. (In Russ.)]
16. World Health Organization. Women of reproductive age (15–49 years) who are married or in-union who have their need for family planning satisfied with modern methods (%), UNPD. URL: <https://www.who.int/data/gho/indicator-metadata-registry/indicator/16> [date of access: 21.07.2023].
17. Дедов И.И., Мокрышева Н.Г., Мельниченко Г.А., Трошина Е.А., Мазурина Н.В., Ершова Е.В., и др. Ожирение. Клинические рекомендации. *Consilium Medicum.* 2021; 23(4): 311-325. [Dedov II, Mokrysheva NG, Melnichenko GA, Troshina EA, Mazurina NV, Ershova EV, et al. Obesity. Clinical guidelines. *Consilium Medicum.* 2021; 23(4): 311-325. (In Russ.)]. doi: 10.26442/20751753.2021.4.200832
18. Chazova IE, Shestakova MV, Zhernakova YuV, Blinova NV, Markova TN, Mazurina NV, et al. Eurasian guidelines for the prevention and treatment of cardiovascular diseases in patients with diabetes and prediabetes (2021). *Eurasian Heart Journal.* 2021; (2): 6-61. doi: 10.38109/2225-1685-2021-2-6-61
19. Малакшинова З.Х. Ишемическая болезнь сердца и факторы риска среди коренного и некоренного населения г. Улан-Удэ по материалам одномоментного и проспективного исследования: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. СПб.; 1997. [Malakshinova ZKh. Ischemic heart disease and risk factors among the indigenous and non-indigenous population of Ulan-Ude based on the materials of a cross-sectional and prospective study: Abstract of the Thesis of Cand. Sc. (Med.). St. Petersburg; 1997. (In Russ.)].
20. Огарков М.Ю., Барбараш О.Л., Казачек Я.В., Квиткова Л.В., Поликутина О.М., Барбараш Л.С. Распространенность компонентов метаболического синдрома X у коренного и некоренного населения Горной Шории. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2004; 1: 108-111. [Ogarkov MYu, Barbarash OL, Kazachek YaV, Kvitkova LV, Polikutina OM, Barbarash LS. The metabolic syndrome main components prevalence of aboriginal and non-aboriginal population of Gornaya Shoria. *Siberian Scientific Medical Journal.* 2004; 1: 108-111. (In Russ.)].
21. Brandão AD, da Silva JH, Mariane Oliveira Lima S, Lima L, Loize B, de Castro AAM, et al. Short and long term effect of treatment non-pharmacological and lifestyle in patients with metabolic syndrome. *Diabetol Metab Syndr.* 2020; 12: 16. doi: 10.1186/s13098-020-0522-y

Сведения об авторах

Беленькая Лилия Васильевна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории физиологии и патологии эндокринной системы, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: drblv@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4904-3709>

Сутурина Лариса Викторовна – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории гинекологической эндокринологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: lsuturina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6271-7803>

Даренская Марина Александровна – доктор биологических наук, профессор РАН, главный научный сотрудник, руководитель лаборатории патофизиологии ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: marina_darenskaya@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3255-2013>

Аталян Алина Валерьевна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории социально значимых проблем репродуктологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: alinaa@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3407-9365>

Лазарева Людмила Михайловна – кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории гинекологической эндокринологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: lirken_@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7662-8529>

Наделяева Яна Геннадьевна – кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории гинекологической эндокринологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: ianadoc@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5747-7315>

Данусевич Ирина Николаевна – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории гинекологической эндокринологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: irinaemails@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-8862-5771>

Бабаева Наталия Игоревна – младший научный сотрудник лаборатории физиологии и патологии эндокринной системы, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: miracle_909@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7604-6246>

Шолохов Леонид Фёдорович – 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>

Колесникова Любовь Ильинична – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, научный руководитель, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3354-299>

Information about the authors

Liliia V. Belenkaia – Cand. Sc. (Med.), Research Officer at the Laboratory of Physiology and Pathology of the Endocrine System, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: drblv@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4904-3709>

Larisa V. Suturina – Dr. Sc. (Med.), Chief Research Officer at the Laboratory of Gynecological Endocrinology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: Lsuturina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6271-7803>

Marina A. Darenskaya – Dr. Sc. (Biol.), Leading Research Officer at the Laboratory of Pathophysiology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: mops_my@front.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3255-2013>

Alina V. Atalyan – Cand. Sc. (Biol.), Senior Research Officer at the Laboratory of Socially Significant Infections in Reproductive Medicine, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: alinaa@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3407-9365>

Lyudmila M. Lazareva – Cand. Sc. (Med.), Research Officer at the Laboratory of Gynecological Endocrinology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: lirken_@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7662-8529>

Iana G. Nadeliaeva – Cand. Sc. (Med.), Research Officer at the Laboratory of Gynecological Endocrinology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: ianadoc@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5747-7315>

Irina N. Danusevich – Dr. Sc. (Med.), Leading Research Officer at the Laboratory of Gynecological Endocrinology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8862-5771>

Natalia I. Babaeva – Junior Research Officer at the Laboratory of Physiology and Pathology of the Endocrine System, Scientific Research Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: miracle_909@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7604-6246>

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>

Lubov I. Kolesnikova – Dr. Sc. (Med.), Professor, Academician of the RAS, Scientific Advisor, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3354-2992>

ОЦЕНКА ТЕЧЕНИЯ ГЕСТАЦИОННОГО ПРОЦЕССА У ЖЕНЩИН МЕТОДОМ ОПРОСА И В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЛАБОРАТОРНО ПОДТВЕРЖДЁННОГО ФАКТА УПОТРЕБЛЕНИЯ АЛКОГОЛЯ В ПРЕНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ (КРОСС-СЕКЦИОННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

РЕЗЮМЕ

Марьянян А.Ю.^{1,2},
Калькова А.Н.¹,
Рашидова М.А.¹,
Семёнова Н.В.¹,
Бельских А.В.¹,
Беляева Е.В.¹,
Самбялова А.Ю.¹,
Аталян А.В.¹,
Тюменцева Д.П.¹,
Ильина А.Б.¹,
Колесникова Л.И.¹

¹ ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, Россия)

² Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Калькова Анастасия Николаевна,
e-mail: Kalkova_Nastya@mail.ru

Обоснование. Изучение проблемы употребления алкоголя беременными посредством современных лабораторных методов исследования несёт в себе ценное теоретическое и практическое значение.

Цель исследования. Определение особенностей течения беременности у женщин, принимающих алкогольные напитки в пренатальном периоде, подтверждённое методом опроса и лабораторно, в зависимости от уровней фосфатидилэтанола.

Материалы и методы. Обследовано 863 женщины, находящиеся под наблюдением в Областном перинатальном центре г. Иркутска за период с 2014 по 2021 г. Для подтверждения факта употребления алкоголя в пренатальном периоде методом опроса обследованы 545 женщин, методом лабораторно подтверждённого анализа – 318. Диагностическим биомаркером алкоголя был PEth:16:0/18:1. Для отнесения беременных в группу контроля была взята концентрация PEth ≤ 8 нг/мл. В случае значения PEth > 8 нг/мл беременные были отнесены к группе пьющих женщин. Клинико-лабораторные показатели течения беременности и родов проводилась в сравнительных группах.

Результаты. Установлено, что каждая вторая женщина репродуктивного возраста принимала алкоголь до беременности. 24,2 % не прекращали потреблять алкогольные напитки в пренатальном периоде. При этом риск возникновения врождённых пороков развития был высоким, так как в первом триместре беременности 20,4 % женщин употребляли спиртные напитки. По результатам анкетирования выявлено, что у женщин, употребивших алкоголь в пренатальном периоде, статистически значимо чаще встречаются следующие патологические состояния: анемия, врождённые пороки сердца у плодов, недоношенность гестационного возраста, аномалии родовой деятельности, субинволюция матки. По результатам лабораторного подтверждения употребления алкоголя установлено, что паритет родов, задержка внутриутробного развития плода, преждевременные роды статистически значимо чаще определялись у пьющих беременных.

Заключение. Таким образом, с целью получения наиболее содержательного и качественного результата необходимо провести более масштабные исследования. Кроме того, для подтверждения уровня потребления алкоголя на протяжении всех триместров беременности следует применить биомаркеры материнской крови.

Ключевые слова: алкоголь, беременность, фосфатидилэтанол (PEth), плод

Для цитирования: Марьянян А.Ю., Калькова А.Н., Рашидова М.А., Семёнова Н.В., Бельских А.В., Беляева Е.В., Самбялова А.Ю., Аталян А.В., Тюменцева Д.П., Ильина А.Б., Колесникова Л.И. Оценка течения гестационного процесса у женщин методом опроса и в зависимости от лабораторно подтверждённого факта употребления алкоголя в пренатальном периоде (кросс-секционное исследование). *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(4): 49-58. doi: 10.29413/ABS.2023-8.4.6

Статья поступила: 14.07.2023

Статья принята: 29.08.2023

Статья опубликована: 28.09.2023

ASSESSMENT OF THE COURSE OF THE GESTATIONAL PROCESS USING SURVEY METHOD AND DEPENDING ON THE LABORATORY CONFIRMED PRENATAL ALCOHOL USE (CROSS-SECTION STUDY)

Marianian A.Yu.^{1,2},
Kalkova A.N.¹,
Rashidova M.A.¹,
Semenova N.V.¹,
Belskikh A.V.¹,
Belyaeva E.V.¹,
Sambyalova A.Yu.¹,
Atalyan A.V.¹,
Tiumentceva D.P.¹,
Ilyina A.B.¹,
Kolesnikova L.I.¹

¹ Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (Timiryazeva str. 16, Irkutsk 664003, Russian Federation)

² Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (Yubileyniy 100, Irkutsk 664049, Russian Federation)

Corresponding author:
Anastasia N. Kalkova,
e-mail: Kalkova_Nastya@mail.ru

ABSTRACT

Background. Studying the problem of alcohol consumption by pregnant women using modern laboratory research methods has valuable theoretical and practical significance.

The aim of the study. To determine the characteristics of the pregnancy course in women consuming alcohol in the prenatal period confirmed by survey and laboratory tests, depending on the phosphatidylethanol levels.

Materials and methods. We examined 863 women under observation at the Irkutsk Regional Perinatal Center for the period from 2014 to 2021. To confirm the fact of alcohol consumption in the prenatal period, 545 women were surveyed, 318 women were examined using laboratory analysis. The diagnostic biomarker for alcohol was PEth:16:0/18:1. To assign pregnant women to the control group, a PEth concentration of ≤ 8 ng/ml was taken. If the PEth concentration was > 8 ng/ml, pregnant women were classified as heavy drinkers. Clinical and laboratory indicators of the course of pregnancy and childbirth were carried out in comparative groups.

Results. It has been established that every second woman of reproductive age took alcohol before pregnancy. 24.2 % of women did not stop consuming alcohol in the prenatal period. At the same time, the risk of congenital malformations was high, since 20.4 % of women consumed alcohol in the first trimester of pregnancy. Based on the results of the survey, it was revealed that in women who consumed alcohol in the prenatal period, the following pathological conditions are statistically significantly more common: anemia, congenital heart defects in fetuses, prematurity of gestational age, labor anomalies, uterus subinvolution. Based on the results of laboratory confirmation of alcohol consumption, it was established that parity of birth, intrauterine growth retardation, and premature birth were statistically significantly more often in pregnant women who drink.

Conclusion. Thus, in order to obtain the most meaningful and high-quality results, it is necessary to conduct larger studies. In addition, maternal blood biomarkers should be used to confirm levels of alcohol consumption throughout all trimesters of pregnancy.

Key words: alcohol, pregnancy, phosphatidylethanol (PEth), fetus

For citation: Marianian A.Yu., Kalkova A.N., Rashidova M.A., Semenova N.V., Belskikh A.V., Belyaeva E.V., Sambyalova A.Yu., Atalyan A.V., Tiumentceva D.P., Ilyina A.B., Kolesnikova L.I. Assessment of the course of the gestational process using survey method and depending on the laboratory confirmed prenatal alcohol use (cross-section study). *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(4): 49-58. doi: 10.29413/ABS.2023-8.4.6

Received: 14.07.2023

Accepted: 29.08.2023

Published: 28.09.2023

ВВЕДЕНИЕ

Во всём мире, включая Россию, одной из древних разрушительных привычек в мировой истории является чрезмерное злоупотребление алкоголем и связанные с этим последствия [1].

На протяжении всех девяти месяцев беременности каждая женщина должна знать, что алкоголь токсичен для растущего плода. Будущая мать, прибегающая к употреблению алкоголя в ожидании рождения ребёнка, даже не представляет, насколько без труда этанол поступает непосредственно к плоду, через всю систему кровообращения. По результатам многочисленных исследований, большинство женщин в течение первого месяца беременности, не зная, что беременны, продолжают употреблять алкоголь. Следует отметить, что именно в I триместре беременности имеются критические периоды развития, в процессе которых формируется непрерывный эпителиальный покров ворсин – будущий плацентарный барьер, который на этом этапе не защищает зародыш от каких-либо внешних воздействий [2–5]. При этом появляется высокий риск возникновения осложнений беременности и рождения детей с фетальным алкогольным спектром нарушений (ФАЧН). Данное состояние включает в себя расстройства, которые пожизненно будут оказывать влияние на здоровье детей и характеризуются совокупностью врождённых физических и психических дефектов [6–8]. Постановка диагноза ФАЧН требует точного знания о количестве и частоте употребляемого алкоголя. С этой целью проводится анкетирование (опрос) женщин с использованием различных опросников [9–11]: T-ACE, TWEAK, AUDIT. Полученная путём опроса информация склонна к субъективизму, и человек зачастую может указать заведомо ложные данные. Следовательно, для получения объективной картины употребления женщиной алкоголя применяются такие биомаркеры [12], как фосфатидилэтанол, определение которого позволяет установить как факт, так и количество употребляемого алкоголя.

По результатам многочисленных исследований и как демонстрирует практика, после установления факта беременности процент женщин, употребляющих алкоголь, снижается, но не достигает необходимого уровня. По мнению Т.Н. Балашовой и соавт. [13], после диагностирования беременности около 20 % женщин сообщают о продолжении употребления алкоголя, что приводит к неблагоприятным исходам беременности. Показано, что никакой безопасной дозы применения алкоголя во время беременности не существует. Доказано патофизиологическое воздействие как умеренных, так и малых доз алкоголя на гестационный процесс и плод [14–19].

Для определения уровня потребления алкоголя во время беременности с целью более ранней диагностики и лечения поражения плода, а также профилактики, помимо существующих опросников, также необходимо обратить внимание на исследование материнских маркеров крови. Как известно, выделяют прямые

и непрямые группы биомаркеров крови, которые определяются лабораторным методом.

В практике на сегодняшний день прямые маркеры употребления алкоголя практически не используются, так как период их содержания в биологических жидкостях варьируется от 8–12 часов до не более чем 7 дней, а также невозможно дифференцировать разовый приём алкоголя от хронического алкоголизма. К прямым маркерам относятся этиловые эфиры жирных кислот, этилглюкуронид, этилсульфат. Напротив, группа непрямых биомаркеров, таких как аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, гамма-глутамилтрансферазы, могут варьироваться в достаточно широких пределах [20, 21].

На сегодняшний день существует много исследований, посвящённых изучению другого прямого биомаркера этанола – фосфатидилэтанола (PEth), с целью получения объективной картины употребления алкоголя. Из-за большого периода полувыведения при употреблении алкоголя он накапливается в крови. В таком случае появляется возможность его детектирования в течение 28 суток после последнего приёма алкоголя [21].

Таким образом, в результате анализа отечественной и зарубежной литературы установлено, что проблема употребления алкоголя женщинами в пренатальном периоде является актуальной и перспективной. Поэтому изучение данной проблемы и проведение исследований посредством современных лабораторных методов исследования будут иметь важное как теоретическое, так и практическое значение.

В связи с этим **целью нашего исследования** явилось определение особенностей течения гестационного процесса у женщин, употреблявших спиртные напитки в пренатальном периоде, подтверждённое методом опроса и лабораторно, в зависимости от уровней фосфатидилэтанола.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Всего были опрошены 863 женщины, находившиеся под наблюдением в Областном перинатальном центре г. Иркутска за период с 2014 по 2021 г.

С целью более удобного восприятия группы, в которых был проведён опрос, обозначены арабскими цифрами (1-я и 2-я), а группы с лабораторным подтверждением алкоголя в крови – римскими (I и II).

Методом опроса, с помощью валидизированных анкет, для выявления факта употребления алкоголя в пренатальном периоде обследованы 545 женщин.

В 1-ю группу ($n = 261$) вошли женщины, которые ни разу в течение всей беременности не употребляли спиртные напитки (контрольная группа).

Во 2-ю группу ($n = 284$) вошли женщины, употреблявшие алкогольные напитки в пренатальном периоде.

Средний возраст беременных женщин 1-й группы составил $29,64 \pm 5,9$ года, 2-й – $28,75 \pm 6,1$ года. При сравнении возрастных показателей статистически значимых различий выявлено не было ($p > 0,05$).

Для определения биомаркера PEth в крови, то есть для лабораторного подтверждения употребления алкоголя, были обследованы только 318 женщин. Из 318 беременных 194 женщины ни разу не употребляли спиртные напитки на протяжении всей беременности (I группа – контрольная), 121 женщина употребляла спиртные напитки в пренатальном периоде (II группа). В сравнительных группах проводилась оценка клинико-лабораторных показателей гестационного процесса и родов.

В основную группу включены женщины, соответствующие следующим критериям: употребление алкоголя во время гестации; принадлежность к европейской расе; отсутствие тяжёлой соматической патологии; подписание информированного согласия; доступность в течение всего срока исследования; текущая беременность; готовность участницы соблюдать все процедуры исследования.

В контрольную группу включали женщин со следующими критериями: неупотребление алкоголя и никотина во время беременности; принадлежность к европейской расе; отсутствие тяжёлой соматической патологии; готовность участницы соблюдать все процедуры исследования; подписание информированного согласия; текущая беременность; доступность в течение всего срока исследования.

Исключали из исследования женщин, у которых были выявлены наличие тяжёлой соматической патологии; обострение хронических заболеваний; наличие обострений инфекционных заболеваний (бактериальных и вирусных); наличие инфекций, передаваемых половым путём, в том числе ВИЧ-инфекции; употребление женщиной никотина и наркотических средств; хроническая алкогольная зависимость, а также исследуемые женщины, сменившие место жительства и отказавшиеся от дальнейшего наблюдения.

В работе с беременными соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской деклараци-

ей Всемирной медицинской ассоциации (1964; последний пересмотр – октябрь 2013 г.). У всех беременных получено информированное согласие на проведение исследования. Проведение данного исследования одобрено этическим комитетом ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ) (протокол № 2 от 04.03.2021).

Так, в исследуемых группах, которые были сформированы на основании факта употребления алкоголя во время беременности, диагностируемого методом опроса, применяли опросники (инструменты скрининга) [8–10] ТОСО (T-ACE), ТОПАС (TWEAK), АУДИТ (AUDIT). При этом информация подвержена субъективизму, так как пациентки зачастую могут вносить заведомо ложные данные. Как было изложено выше, с целью получения объективной картины используются биомаркеры.

В связи с этим для лабораторного подтверждения употребления алкоголя определяли наличие таких биомаркеров этанола в крови беременных, как PEth:16:0/16:0, PEth:16:0/18:1, PEth:18:1/18:1. Причём в крови было определено наличие отдельно каждого из трёх PEth и их сочетания (рис. 1).

Забор крови у беременных был произведён натошак из локтевой вены в сроке 38–40 недель гестации. Определение биомаркеров фосфатидилэтанола проводилось на базе лаборатории персонализированной медицины ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ на масс-спектрометре. Аналитический комплекс выполнен на базе ультравысокоэффективного жидкостного хроматографа Shimadzu Nexera X2 (Kyoto, Japan) с автоинжектором и насосным блоком для создания градиента на стороне высокого давления и тандемным трёхквадрупольным масс-селективным детектором Shimadzu LCMS 060 (Kyoto, Japan) с гибридным ионным источником DUIS.

Во время наблюдения за течением гестационного процесса и развитием плода проводили заполнение гравидограммы, где указывали исходную массу тела,

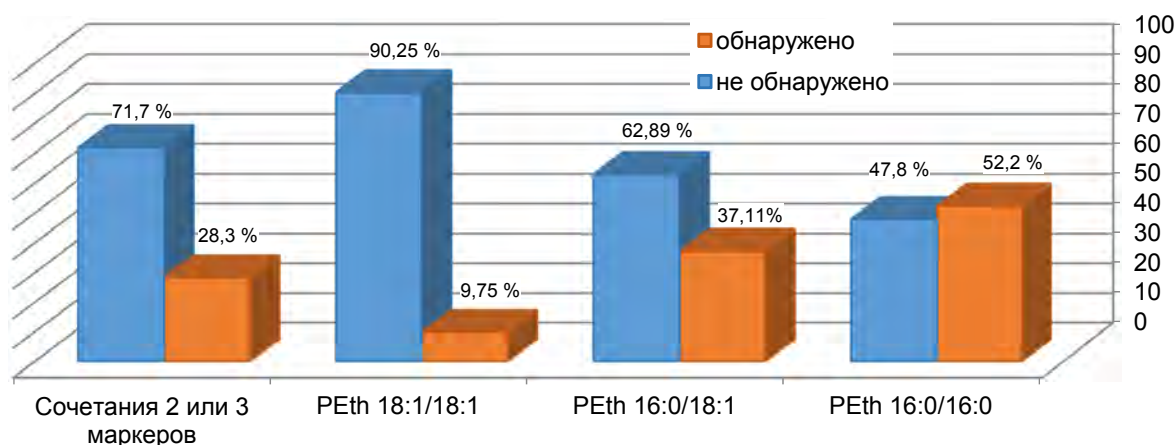


РИС. 1.

Лабораторно подтверждённый факт употребления алкоголя в пренатальном периоде

FIG. 1.

Laboratory confirmed fact of alcohol consumption in the prenatal period

рост женщины, увеличение окружности живота и величины высоты стояния дна матки. Определялись артериальное давление и основные биохимические, гемодинамические показатели в динамике. По общепринятому стандарту всем беременным были проведены осмотры терапевта, невролога и электрокардиография. Осмотр других узких специалистов проводился только по показаниям.

Согласно общепринятому стандарту, на аппаратах Voluson E8 (GE Healthcare, США), Philips 22, 11 (Philips, Нидерланды), работающих в реальном масштабе времени, с целью оценки внутриутробного состояния плода применялось ультразвуковое исследование с измерением маточно-плацентарного и плодового кровотока. С помощью кардиотокографии на аппаратах Sonicaid Team (Oxford Medical, Великобритания), Advanced Fetal Monitoring System BFM-800 (BIONICS Co. Ltd., Южная Корея) определяли сердечную деятельность плода в антенатальном периоде.

Нами также проведён анализ имеющейся медицинской документации (обменных карт и историй родов).

Проведён частотный анализ, сопоставление результатов PEth:16:0/16:0, PEth:18:1/18:1 с диагностическим биомаркером употребления алкоголя (PEth:16:0/18:1). В процессе анализа литературных и полученных данных было установлено, что PEth:16:0/18:1 был наиболее информативным маркером в сравнении с PEth:16:0/16:0 и PEth:18:1/18:1 [22].

В соответствии с данными литературы [23] для PEth:16:0/18:1 была взята норма ≤ 8 нг/мл с целью отнесения беременных в контрольную группу (группу непьющих женщин). Группа беременных, употребляющих спиртные напитки, в зависимости от концентрации PEth:16:0/18:1 (> 8 нг/мл) была разделена по категориям, и была определена доза выпитого алкоголя (табл. 1).

Статистический анализ полученных данных осуществляли с помощью пакета статистических и прикладных программ Statistica 10 (StatSoft Inc., США; правообладатель лицензии – ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ). В зависимости от вида распределения данных применяли различные алгоритмы статистического анализа. Для представления количественных данных применяли описательную статистику. При статистическом анализе данных раз-

личия сравниваемых показателей считали значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ЖЕНЩИН ДО И ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ НА ОСНОВЕ ОПРОСА

По анализу полученных данных не выявлены статистически значимые различия по семейному статусу, образованию и социально-демографическим показателям ($p > 0,05$). В обеих группах у беременных экстрагени- тальная патология (заболевания почек, печени, бронхи- альная астма, сахарный диабет, в том числе гестацион- ный, заболевания щитовидной железы, сердечные по- роки, гипертония, эпилепсия и др.) встречалась с оди- наковой частотой ($p > 0,05$).

В результате исследования выявлено, что каждая вторая женщина репродуктивного возраста принимала алкоголь до беременности, и из них 24,2 % продолжали употреблять спиртные напитки во время настоя- щей беременности ($p < 0,05$) (рис. 2).

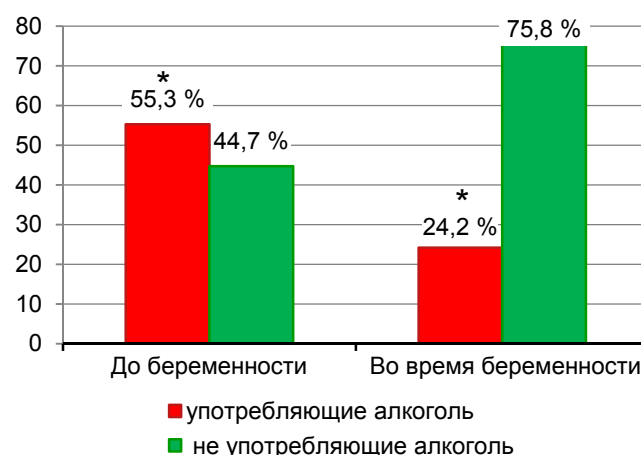


РИС. 2.

Употребление алкоголя женщинами до и во время беременности на основе проведённого опроса: * – $p < 0,05$

FIG. 2.

Alcohol consumption before and during pregnancy based on a survey data: * – $p < 0.05$

ТАБЛИЦА 1

ГРУППА БЕРЕМЕННЫХ, У КОТОРЫХ ЛАБОРАТОРНО ПОДТВЕРЖДЕНО СОДЕРЖАНИЕ PEth:16:0/18:1 В КРОВИ

Концентрация PEth:16:0/18:1 в крови беременных, нг/мл	Количество беременных (N = 121)	Дозы выпитого алкоголя
$8 < \text{PEth:16:0/18:1} < 45$	52 % (n = 63)	< 1
$45 \leq \text{PEth:16:0/18:1} < 127$	31 % (n = 38)	≥ 1
$\text{PEth:16:0/18:1} \geq 127$	17 % (n = 20)	≥ 1

TABLE 1

GROUP OF PREGNANT WOMEN WHO HAD LABORATORY CONFIRMED BLOOD LEVELS OF PEth:16:0/18:1

Полученные данные показывают, что из всех женщин, употребивших алкоголь во время беременности, 20,4 % не прекращали употреблять спиртные напитки в первом триместре беременности, что приводит к высокому риску возникновения врождённых пороков развития, в том числе фетального алкогольного синдрома и фетального алкогольного спектра нарушений. В результате изучения качественной характеристики употребления алкоголя женщинами до и во время беременности установлено, что до беременности 35,5 % женщин употребляли пиво, 40,6 % – вино, 3,8 % – водку. В пренатальном периоде из алкогольных напитков 20,7 % беременных предпочитали вино, 13,4 % – пиво, 1,2 % – водку.

Результаты исследования показывают, что практически у каждой второй беременной диагностирована анемия, но статистически значимо больше – в группе пьющих беременных. Так, в группе контроля этот показатель составил 40,23 %, а в группе женщин, употреблявших спиртные напитки во время беременности, – 48,24 % ($p < 0,05$).

Из врождённых пороков развития у плода установлено, что значимым оказался врождённый порок сердца (ВПС) плода. В III триместре беременности по результатам скринингового ультразвукового исследования диагноз ВПС плода был диагностирован у 9,96 % беременных 2-й группы. В группе контроля данный показатель составил 1,41 %. Так, у плодов беременных женщин, употребляющих спиртные напитки в пренатальном периоде, ВПС диагностировался чаще по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$).

Обнаружено, что из осложнений родовой деятельности, аномалии родовой деятельности (АРД) (дискоор-

динированные сокращения мышцы миометрия) статистически значимо чаще ($p < 0,05$) встречались в группе пьющих женщин: в группе непьющих женщин частота АРД составила 3,07 %, в группе пьющих – 6,34 %.

Выявлено, что по результатам анализа показателей осложнений послеродового периода статистически значимым признаком явилась субинволюция матки. В группе контроля её частота составила 11,6 %, а во 2-й группе – 19,54 % ($p < 0,05$).

Определено, что недоношенность гестационного возраста была отмечена у 4,78 % новорождённых группы контроля и у 10,95 % детей, рождённых от пьющих женщин ($p < 0,05$). Доказано влияние алкоголя на степень зрелости и развития плода, так как получены статистически значимые различия при сравнении показателей 1-й и 2-й групп.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ЖЕНЩИН ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ НА ОСНОВЕ ЛАБОРАТОРНО ПОДТВЕРЖДЁННОГО ФАКТА УПОТРЕБЛЕНИЯ АЛКОГОЛЯ В ПРЕНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

В результате анализа акушерского анамнеза выявлено, что паритет родов (наличие родов в анамнезе) статистически значимо чаще определялся у пьющих беременных ($p < 0,05$). По другим показателям статистически значимых различий выявлено не было ($p > 0,05$) (табл. 2).

В таблице 3 представлены параметры, характеризующие течение настоящей беременности в исследуемых группах. Как показано в таблице, в исследуемых

ТАБЛИЦА 2
АКУШЕРСКИЙ АНАМНЕЗ БЕРЕМЕННЫХ С ЛАБОРАТОРНО ПОДТВЕРЖДЁННЫМ ФАКТОМ УПОТРЕБЛЕНИЯ АЛКОГОЛЯ В ПРЕНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

Параметры (M ± SD)	Вся выборка (N = 318)	I группа (контрольная): PEth:16:0/18:1 ≤ 8 нг/мл (N = 194)	II группа (сравнения): PEth:16:0/18:1 > 8 нг/мл (N = 121)	p
Паритет родов+	–	2,83 ± 1,96	3,42 ± 2,35	0,024*
Исход предыдущих беременностей (M ± SD)				
Рождение живого ребёнка	1,21 ± 1,30	1,14 ± 1,27	1,34 ± 1,35	0,175
Рождение мёртвого ребёнка	0,02 ± 0,14	0,01 ± 0,12	0,02 ± 0,16	0,890
Самопроизвольный выкидыш	0,26 ± 0,55	0,22 ± 0,53	0,34 ± 0,58	0,141
Медицинский аборт	0,51 ± 1,08	0,42 ± 0,85	0,68 ± 1,37	0,196
Внематочная беременность	0,02 ± 0,18	0,01 ± 0,14	0,03 ± 0,22	0,771

Примечание. * – $p < 0,05$.

TABLE 2
OBSTETRIC HISTORY OF PREGNANT WOMEN WITH LABORATORY CONFIRMED ALCOHOL CONSUMPTION IN THE PRENATAL PERIOD

ТАБЛИЦА 3
ХАРАКТЕРИСТИКА ПАРАМЕТРОВ ТЕЧЕНИЯ НАСТОЯЩЕЙ
БЕРЕМЕННОСТИ В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ

TABLE 3
CHARACTERISTICS OF THE PARAMETERS OF THE PRESENT
PREGNANCY COURSE IN THE STUDY GROUPS

Параметры	Общее количество женщин исследуемых групп, n/N (%)	I группа (контрольная): PEth:16:0/18:1 ≤ 8 нг/мл (N = 194), n/N (%)	II группа (сравнения): PEth:16:0/18:1 > 8 нг/мл (N = 121), n/N (%)	p
Тошнота, рвота, ранний токсикоз	173/315 (54,92)	107/194 (55,15)	66/121 (54,55)	0,447
Анемия	177/315 (56,19)	116/194 (59,79)	61/121 (50,41)	0,103
Вагинальное кровотечение	32/315 (10,16)	21/194 (10,82)	11/121 (9,09)	0,642
Болезни МВС	55/314 (17,52)	34/193 (17,62)	21/121 (17,36)	0,728
Повышенное АД	43/315 (13,65)	32/194 (16,49)	11/121 (9,09)	0,063
Лихорадка или t > 37,8 °C	40/314 (12,74)	29/194 (14,95)	11/120 (9,17)	0,234
Сахарный диабет	52/315 (16,51)	30/194 (15,46)	22/121 (18,18)	0,606
Отеки нижних конечностей	94/313 (30,03)	57/193 (29,53)	37/120 (30,83)	0,912
Отеки верхних конечностей	74/315 (23,49)	42/194 (21,65)	32/121 (26,45)	0,347
Кандидозный вагинит	70/313 (22,36)	39/193 (20,21)	31/120 (25,83)	0,245

группах при сравнении показателей течения беременности (ранний токсикоз, анемия, вагинальное кровотечение, болезни мочевыделительной системы (МВС), повышение артериального давления (АД), лихорадка или $t > 37,8^{\circ}\text{C}$, сахарный диабет, отеки верхних и нижних конечностей, кандидозный вагинит) статистически значимых различий выявлено не было ($p > 0,05$).

При анализе состояния внутриутробного развития плода установлено, что задержка внутриутробного развития (ЗВУР) плода статистически значимо чаще встречалось у пьющих женщин по сравнению с непьющими, что составило 2,6 % и 0,6 % соответственно ($p < 0,05$).

Из осложнений родовой деятельности было выявлено, что статистически значимо чаще преждевременные роды встречались в группе женщин, употребивших алкогольные напитки в пренатальном периоде, что было подтверждено лабораторным методом, по сравнению с контрольной группой – 8,0 % и 4,8 % соответственно ($p < 0,05$).

Подводя итоги по данному исследованию, можно сделать выводы, что каждая вторая женщина репродуктивного возраста принимала алкоголь до беременности, и из них 24,2 % продолжали употреблять спиртные напитки во время настоящей беременности ($p < 0,05$). Установлено, что в первом триместре 20,4 % беременных употребляли алкогольные напитки, что повышает риск возникновения врождённых пороков развития, в том числе фетального алкогольного синдрома и фетального алкогольного спектра нарушений.

Результаты исследования, полученные на основании опроса, показывают, что статистически значимо чаще

у женщин, употребивших алкоголь в пренатальном периоде, встречаются следующие патологические состояния: анемия, ВПС у плодов, недоношенность гестационного возраста, аномалии родовой деятельности, субинволюция матки ($p < 0,05$).

В нашем исследовании диагностическим биомаркером употребления алкоголя был PEth:16:0/18:1, который определялся у 37,11 % беременных. Результаты исследования, основанные на лабораторном подтверждении употребления алкоголя, свидетельствуют о том, что паритет родов (наличие родов в анамнезе), ЗВУР плода, преждевременные роды, статистически значимо чаще определялись у беременных с подтверждённым фактом употребления алкоголя в пренатальном периоде ($p < 0,05$).

ДОСТОИНСТВА И ОГРАНИЧЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Достоинством проведённого исследования является то, что в Иркутской области впервые применяли лабораторный метод анализа, в частности, определение биомаркеров алкоголя (PEth:16:0/16:0, PEth:18:1/18:1, PEth:16:0/18:1), для подтверждения факта употребления алкоголя в пренатальном периоде.

Данное исследование имело также ряд ограничений. Во-первых, исследование частично основывалось на результатах проведённого опроса, что снижает диагностическую ценность полученных данных. Как было

упомянуто выше, информация, полученная таким путём, подвержена субъективизму. Исходя из этого, для получения объективной картины используются биомаркеры (PEth), определяющие как факт, так и количество употребляемого алкоголя.

Во-вторых, для лабораторного подтверждения алкоголя проводили только однократный забор крови на протяжении всей беременности – на сроке 38–40 недель гестации, что также снижает диагностическую ценность полученных данных. Из-за большого периода полувыведения при употреблении алкоголя PEth накапливается в крови и может быть детектирован только в течение 28 суток после последнего приёма. Поэтому необходимо, чтобы дальнейшие исследования были основаны на определении PEth в скрининговые сроки обследования беременных (в каждом триместре и в конце беременности).

Несмотря на вышеизложенное, проведённое исследование имеет большое теоретическое и практическое значение и позволит применить лабораторный метод подтверждения факта и количества употребления алкоголя в практической деятельности врачей. Это поможет в определении одного из важнейших факторов риска (алкоголя) при беременности и позволить снизить риск осложнений гестационного процесса и осложнений со стороны плода.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ отечественной и зарубежной литературы, а также результаты нашего исследования показывают, что проблема употребления алкоголя женщинами в репродуктивном возрасте и во время беременности является актуальной и перспективной. Имеет место необходимость проведения прегравидарной подготовки, отказа от употребления алкоголя женщинами. Крайне важно проведение наиболее масштабных исследований с использованием биомаркеров материнской крови для определения уровня потребления алкоголя во время беременности на протяжении всего периода гестации, что позволит получить более информативные и качественные результаты и в дальнейшем внедрить данный метод в практическую деятельность врачей, в частности акушеров-гинекологов. С точки зрения медицинской и социальной значимости текущей проблемы, следует разработать дальнейшие исследования механизмов воздействия алкоголя на плод и меры эффективной профилактики.

То, что алкоголь токсичен для растущего плода на протяжении всех 40 недель беременности и что не существует никакой безопасной дозы применения алкоголя во время беременности, должна осознать каждая беременная женщина!

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. World Health Organization. *Global status report on alcohol and health*. 2018. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565639> [date of access: 11.10.2023].
2. Popova S, Lange S, Shield K, Mihic A, Chudley AE, Mukherjee RAS, et al. Comorbidity of fetal alcohol spectrum disorder: A systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016; (10022): 978-987. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01345-8
3. Marianian A, Atalyan A, Bohora S, Darenskaya M, Grebenkina L, Kolesnikova L, et al. The effect of low alcohol consumption during pregnancy on the lipid peroxidation-antioxidant defense system of women, their alcohol-exposed infants, and growth, health, and developmental outcomes. *Birth Defects Res*. 2019; 1: 40-53. doi: 10.1002/bdr2.1582
4. O'Leary C, Lawrence D, Hafekost K, Zubrick SR, Bower C. Maternal alcohol-use disorder and child outcomes. *Pediatrics*. 2020; 145(3): e20191574. doi: 10.1542/peds.2019-1574
5. Протопопова Н.В., Колесникова Л.И., Ильин В.П. *Метаболизм и гемодинамика у беременных с артериальной гипертензией*. Новосибирск: Наука; 2000. [Protopopova NV, Kolesnikova LI, Ilyin VP. *Metabolism and hemodynamics in pregnant women with arterial hypertension*. Novosibirsk: Nauka; 2000. (In Russ.)].
6. Балашова Т.Н., Исурина Г.Л., Скитневская Л.В., Бард Д., Цветкова Л.А., Волкова Е.Н., и др. Изучение употребления алкоголя беременными и небеременными женщинами в России. *Acta biomedica scientifica*. 2018; 3(3): 59-67. [Balachova TN, Isurina GL, Skitnevskaya LV, Bard D, Tsvetkova LA, Volkova EN, et al. Alcohol consumption among pregnant and non-pregnant women in Russia: Evidence for prevention. *Acta biomedica scientifica*. 2018; 3(3): 59-68. (In Russ.)]. doi: 10.29413/ABS.2018-3.3.9
7. Ikehara S, Kimura T, Kakigano A, Sato T, Iso H, Japan Environment Children's Study Group. Association between maternal alcohol consumption during pregnancy and risk of preterm delivery: The Japan Environment and Children's Study. *BJOG*. 2019; 126(12): 1448-1455. doi: 10.1111/1471-0528.15899
8. Сенькевич О.А., Цыганова И.В., Сиротина З.В. Причины преждевременных родов и физическое развитие недоношенных новорожденных, родившихся в Хабаровске. *Вопросы практической педиатрии*. 2006; 1(2): 70-72. [Senkevich OA, Tsyganova IV, Sirotnina ZV. Causes of premature birth and physical development of premature newborns in Khabarovsk. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2006; 1(2): 70-72. (In Russ.)].
9. Chang G. Alcohol-screening instruments for pregnant women. *Alcohol Res Health*. 2001; 25(3): 204-209.
10. Sampson PD, Streissguth AP, Bookstein FL, Little RE, Clarren SK, Dehaene P, et al. Incidence of fetal alcohol syndrome and prevalence of alcohol-related neurodevelopmental disorder. *Teratology*. 1997; 56(5): 317-326. doi: 10.1002/(SICI)1096-9926(199711)56:5<317::AID-TERA5>3.0.CO;2-U
11. Balachova T, Bonner B, Chaffin M, Bard D, Isurina G, Tsvetkova L, et al. Women's alcohol consumption and risk for alcohol-exposed pregnancies in Russia. *Addiction*. 2012; 107(1): 109-117. doi: 10.1111/j.1360-0443.2011.03569.x
12. Петухов А.Е., Надеждина А.В., Богстранд С.Т., Брюн Е.А., Раменская Г.В., Кошкина Е.А., и др. Фосфатидилэтанол как биомаркер злоупотребления алкоголем. *Наркология*. 2017; 2: 42-47. [Petukhov AE, Nadezhdina AV, Bogstrand ST, Bryun EA,

Ramenskaia GV, Koshkina EA, et al. Phosphatidylethanol as the new alcohol abuse biomarker. *Narcology*. 2017; 2: 42-47. (In Russ.).

13. Балашова Т.Н., Волкова Е.Н., Скитневская Л.В., Косых Е.А. Особенности употребления алкоголя женщинами детородного возраста в Современной России. *Вестник Тамбовского университета. Серия: Гуманитарные науки*. 2012; 1(105): 118-123. [Balashova TN, Volkova EN, Skitnevskaya LV, Kosykh EA. Peculiarities of alcohol consumption by women of childbearing age in modern Russia. *Tambov University Review. Series: Humanities*. 2012; 1(105): 118-123. (In Russ.).]

14. Марьянян А.Ю., Калькова А.Н. Современный взгляд на тератогенное влияние алкоголя при беременности. Возможные меры профилактики. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2022; 16(1): 48-57. [Marianian AY, Kalkova AN. A current view on the alcohol-related teratogenic effects during pregnancy. Potential preventive measures. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2022; 16(1): 48-57. (In Russ.).] doi: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.254

15. Марьянян А.Ю., Калькова А.Н., Акудович Н.В. Влияние алкоголя на биоэлементный статус беременных женщин, употребляющих алкоголь в пренатальном периоде. *Акушерство и гинекология*. 2021; 10: 21-30. [Marianian AY, Kalkova AN, Akudovich NV. Influence of alcohol consumption on the bioelement status of pregnant women in the prenatal period. *Obstetrics and Gynecology*. 2021; 10: 21-30. (In Russ.).] doi: 10.18565/aig.2021.10.21-30

16. Колесникова Л.И., Даренская М.А., Колесников С.И. Свободнорадикальное окисление: взгляд патофизиолога. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017; 16(4): 16-29. [Kolesnikova LI, Darenskaya MA, Kolesnikov SI. Free radical oxidation: A pathophysiological view. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2017; 16(4): 16-29. (In Russ.).] doi: 10.20538/1682-0363-2017-4-16-29

17. Бурина Е.А., Марьянян А.Ю. Психологические аспекты профилактики фетального алкогольного синдрома у беременных женщин репродуктивного возраста. *Acta biomedica scientifica*. 2018; 3(3): 149-154. [Burina EA, Marianian AY. Psychological aspects of fetal alcohol syndrome prevention in pregnant

women of childbearing age. *Acta biomedica scientifica*. 2018; 3(3): 149-154. (In Russ.).] doi: 10.29413/ABS.2018-3.3.23

18. Bandoli G, Coles CD, Kable JA, Wertenlecker W, Yevtushok L, Zymak-Zakutnya N, et al. Patterns of prenatal alcohol use that predict infant growth and development. *Pediatrics*. 2019; 143(2): e20182399. doi: 10.1542/peds.2018-2399

19. Moore EM, Glass L, Infante MA, Coles CD, Kable JA, Jones KL, et al. Cross-sectional analysis of spatial working memory development in children with histories of heavy prenatal alcohol exposure. *Alcohol Clin Exp Res*. 2021; 45(1): 215-223. doi: 10.1111/acer.14506

20. Мягкова М.А., Пушкина В.В., Петроченко С.Н. Определение маркеров хронического злоупотребления алкоголем методом капиллярного электрофореза. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2015; 12(9): 1640-1643. [Myagkova MA, Pushkina VV, Petrochenko SN. Determination of markers of chronic alcohol abuse using capillary electrophoresis. *International Journal of Applied and Basic Research*. 2015; 12(9): 1640-1643. (In Russ.).]

21. Халкина А.В., Михайлова А.В., Илюхина Д.М., Желткова Л.А. Использование лабораторных биомаркеров в диагностике хронического злоупотребления алкоголем. *Известия Тульского государственного университета. Естественные науки*. 2019; 4: 45-55. [Khapkina AV, Mikhailov AV, Ilyukhin DM, Zheltkova LA. Use of laboratory biomarkers in the diagnostics of chronic abuse of alcohol. *Proceedings of the Tula State University. Natural Sciences*. 2019; 4: 45-55. (In Russ.).]

22. Hahn JA, Murnane PM, Vittinghoff E, Muyindike WR, Emenyonu NI, Fatch R, et al. Factors associated with phosphatidylethanol (PEth) sensitivity for detecting unhealthy alcohol use: An individual patient data meta-analysis. *Alcohol Clin Exp Res*. 2021; 45(6): 1166-1187. doi: 10.1111/acer.14611

23. Bakhireva LN, Leeman L, Savich RD, Cano S, Gutierrez H, Savage DD, et al. The validity of phosphatidylethanol in dried blood spots of newborns for the identification of prenatal alcohol exposure. *Alcohol Clin Exp Res*. 2014; 38(4): 1078-1085. doi: 10.1111/acer.12349

Сведения об авторах

Марьянян Анаит Юрьевна – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории социально значимых проблем репродуктологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; доцент кафедры акушерства и гинекологии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, e-mail: anait_24@mail.ru, iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9544-2172>

Калькова Анастасия Николаевна – аспирант и лаборант-исследователь лаборатории социально значимых проблем репродуктологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: Kalkova_Nastya@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7626-020X>

Рашидова Мария Александровна – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории физиологии и патологии эндокринной системы, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: rashidovama@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4730-5154>

Семёнова Наталья Викторовна – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории патофизиологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: natkor_84@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6512-1335>

Бельских Алексей Владимирович – кандидат химических наук, инженер лаборатории персонализированной медицины, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: alex590750@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3678-7274>

Беляева Елена Владимировна – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории персонализированной медицины, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: belyeva_irk@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6050-5287>

Самбальова Александра Юрьевна – младший научный сотрудник лаборатории персонализированной медицины, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: sambialova95@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5790-6282>

Аталян Алина Валерьевна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории социально значимых проблем репродуктологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: alinaa@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3407-9365>

Тюменцева Дарья Павловна – магистр психологии, лаборант-исследователь лаборатории социально значимых проблем репродуктологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: markova-darya@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7926-5241>

Ильина Алёна Борисовна – врач-невролог, волонтер лаборатории социально значимых проблем репродуктологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: alenaiilina_24@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5444-5086>

Колесникова Любовь Ильинична – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, научный руководитель, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3354-2992>

Information about the authors

Anait Yu. Maranian – Dr. Sc. (Med.), Leading Research Officer at the Laboratory of Socially Significant Problems of Reproductive Medicine, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; Associate Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, e-mail: anait_24@mail.ru, iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9544-2172>

Anastasia N. Kalkova – Postgraduate, Clinical Research Assistant at the Laboratory of Socially Significant Problems of Reproductive Medicine, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: Kalkova_Nastya@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7626-020X>

Maria A. Rashidova – Cand. Sc. (Biol.), Research Officer at the Laboratory of Physiology and Pathology of the Endocrine System, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: rashidovama@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4730-5154>

Natalya V. Semanova – Dr. Sc. (Biol.), Leading Research Officer at the Laboratory of Pathophysiology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: natkor_84@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6512-1335>

Alexey V. Belskikh – Cand. Sc. (Chem.), Engineer at the Laboratory of Personalized Medicine, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: alex590750@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3678-7274>

Elena V. Belyaeva – Cand. Sc. (Biol.), Research Officer at the Laboratory of Personalized Medicine, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: belyeva_irk@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6050-5287>

Alexandra Yu. Sambyalova – Junior Research Officer at the Laboratory of Personalized Medicine, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: sambialova95@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5790-6282>

Alina V. Atalyan – Cand. Sc. (Biol.), Senior Research Officer at the Laboratory of Socially Significant Problems of Reproductive Medicine, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: alinaa@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3407-9365>

Daria P. Tiumentseva – Master of Psychology, Clinical Research Assistant at the Laboratory of Socially Significant Problems of Reproductive Medicine, Scientific Center for Family Health and Human Reproduction, e-mail: markova-darya@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7926-5241>

Alena B. Ilyina – Neurologist, Volunteer at the Laboratory of Socially Significant Problems of Reproductive Medicine, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: alenaiilina_24@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5444-5086>

Lyubov I. Kolesnikova – Dr. Sc. (Med.), Professor, Academician of the RAS, Scientific Advisor, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3354-2992>

РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ СИНДРОМА ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ В ПОПУЛЯЦИИ ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ КРИТЕРИЕВ ROTTERDAM 2003 (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Лазарева Л.М.

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

Автор, ответственный за переписку:
Лазарева Людмила Михайловна,
e-mail: lirken_@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) считается распространённым эндокринным заболеванием среди женщин репродуктивного возраста, а связанные с ним риски для здоровья сохраняются в течение жизни. В то же время отмечается широкий диапазон вариаций частоты встречаемости синдрома (4–21 %), что в свою очередь объясняется влиянием характеристик исследуемой популяции, в том числе этнической и расовой принадлежности, а также применяемыми диагностическими критериями.

Цель исследования. Систематизировать имеющиеся данные о распространённости синдрома поликистозных яичников при использовании критериев Rotterdam 2003 в популяции женщин репродуктивного возраста.

Материалы и методы. Поиск информации проводился с использованием интернет-ресурсов (PubMed, EMBASE, Google Scholar, eLibrary). Проанализированы литературные источники за период 1990–2023 гг. В результате в рукописи представлены современные данные о распространённости СПКЯ при применении дефиниций Rotterdam 2003, особенности частоты встречаемости синдрома в госпитальных и неселективных (медицински непредвзятых) популяциях, а также в различных этнических группах. В обзоре также обсуждаются современные рекомендации по проведению исследований по распространённости СПКЯ.

Заключение. В последнем руководстве по диагностике и ведению пациентов с СПКЯ, опубликованном в 2018 г., предлагается рассматривать положения, принятые в Роттердаме, как базовые относительно диагностики синдрома; при этом отмечается необходимость учитывать расовые и возрастные особенности.

Ключевые слова: СПКЯ, распространённость, этника, популяция, критерии Rotterdam, женщины репродуктивного возраста

Статья поступила: 25.05.2023

Статья принята: 14.08.2023

Статья опубликована: 28.09.2023

Для цитирования: Лазарева Л.М. Распространённость синдрома поликистозных яичников в популяции женщин репродуктивного возраста при использовании критериев Rotterdam 2003 (обзор литературы). *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(4): 59-67. doi: 10.29413/ABS.2023-8.4.7

PREVALENCE OF POLYCYSTIC OVARY SYNDROME IN A POPULATION OF WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE USING ROTTERDAM 2003 CRITERIA (LITERATURE REVIEW)

Lazareva L.M.

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

Corresponding author:

Lyudmila M. Lazareva,

e-mail: lirken_@mail.ru

ABSTRACT

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is considered a common endocrine disorder among women of reproductive age, and the associated health risks persist throughout life. At the same time, there is a wide range of variations in the incidence of the syndrome (4–21 %), which in turn is explained by the influence of the study population characteristics, including ethnicity and race, as well as the applied diagnostic criteria.

The aim of the study. *To systematize the available data on the prevalence of polycystic ovary syndrome using the Rotterdam 2003 criteria in a population of women of reproductive age.*

Materials and methods. *The search for information was carried out using Internet resources (PubMed, EMBASE, Google Scholar, eLibrary). Literature sources for the period 1990–2023 were analyzed. As a result, the article presents current data on the prevalence of PCOS using the Rotterdam 2003 definitions, the features of the PCOS incidence in hospital and non-selective (medically unbiased) populations, as well as in various ethnic groups. The review also discusses current guidelines for conducting studies on the PCOS prevalence.*

Conclusion. *The latest guidelines on the diagnosis and management of patients with PCOS, published in 2018, propose to consider the provisions adopted in Rotterdam as the basis for the diagnosis of the syndrome; at the same time, the need to take into account racial and age characteristics is noted.*

Key words: *PCOS, prevalence, ethnicity, population, Rotterdam criteria, women of reproductive age*

Received: 25.05.2023

Accepted: 14.08.2023

Published: 28.09.2023

For citation: Lazareva L.M. Prevalence of polycystic ovary syndrome in a population of women of reproductive age using Rotterdam 2003 criteria (literature review). *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(4): 59-67. doi: 10.29413/ABS.2023-8.4.7

ВВЕДЕНИЕ

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) считается распространённым эндокринным заболеванием среди женщин репродуктивного возраста, а связанные с ним риски для здоровья сохраняются в течение жизни. Женщины с СПКЯ даже в постменопаузе могут демонстрировать гиперандрогенизм и инсулинорезистентность [1–3]. В последние годы возрастает распространённость СПКЯ [4], что может быть связано с улучшением методов диагностики заболевания. Вместе с тем отмечается широкий диапазон вариаций частоты встречаемости синдрома (4–21 %) [5–7], что в свою очередь объясняется влиянием характеристик исследуемой популяции, в том числе этнической и расовой принадлежностью, а также применяемыми диагностическими критериями. Тем не менее, по приблизительным оценкам, во всём мире СПКЯ страдают до 105 млн женщин детородного возраста [8].

Наиболее часто используемыми в исследованиях и клинической практике являются критерии, представленные Европейским обществом репродукции человека и эмбриологии (ESHRE, European Society of Human Reproduction and Embryology) в 2003 г. в Роттердаме (Rotterdam 2003) [8], согласно которым требуется наличие минимум двух из следующих трёх признаков для установления диагноза СПКЯ: клинический или биохимический гиперандрогенизм (ГА); олигоменорея или аменорея (ОМ/АМ); поликистозная структура яичников (ПКЯ) по данным ультразвукового исследования (УЗИ), – после исключения СПКЯ-имитирующих состояний. К этим состояниям относятся, прежде всего, врождённая гиперплазия коры надпочечников (ВДКН), дисфункция щитовидной железы, гиперпролактинемия [1, 9]. Большой вклад в разработку диагностических критериев был внесён группой экспертов Национальных институтов здоровья (NIH, National Institutes of Health) в 2012 г. [10]. Усовершенствование заключалось в сохранении широких инклюзивных диагностических критериев Rotterdam 2003 с одновременной дифференцировкой синдрома на фенотипы. Предложенные фенотипы включали следующие проявления: 1) гиперандрогения + овуляторная дисфункция; 2) гиперандрогения + поликистозная структура яичников по УЗИ; 3) овуляторная дисфункция + поликистозная структура яичников по УЗИ; 4) избыток андрогенов + овуляторная дисфункция + поликистозная структура яичников по УЗИ [11].

В 2018 г. произошёл очередной пересмотр Международных рекомендаций по диагностике и лечению СПКЯ [1], где были предложены новые положения. Основное изменение заключалось в появлении возможности учитывать повышенные уровни андростенедиона (А4) и дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭА-С) в диагностическом процессе, если значения свободного или общего тестостерона находятся в пределах референсных значений. Кроме того, была определена новая «точка отсечения» количества фолликулов на яичник в связи с тем, что прогресс оборудования повысил чувствительность ультразвука [1] в отношении диагностики СПКЯ.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Систематизировать имеющиеся данные о распространённости синдрома поликистозных яичников при использовании критериев Rotterdam 2003 в популяции женщин репродуктивного возраста.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск информации проводился с использованием интернет-ресурсов (PubMed, EMBASE, Google Scholar, eLibrary). Проанализированы литературные источники за период 1990–2023 гг. В результате в рукописи представлены современные данные о распространённости СПКЯ при использовании дефиниций Rotterdam 2003, особенностях частоты встречаемости синдрома в госпитальных и неселективных (медицински непредвзятых) популяциях, а также в различных этнических группах.

Существует 6 опубликованных систематических обзоров и метаанализов, суммирующих сравнительные исследования распространённости СПКЯ, с использованием дефиниций Rotterdam 2003 [8].

Например, метаанализ с участием в общей сложности 19 226 иранских женщин в возрасте от 10 до 45 лет показал, что, согласно критериям Rotterdam 2003, авторы диагностировали СПКЯ в 19,5 % случаев [12]. В другом исследовании было проанализировано 24 статьи, в которых представлена общая распространённость синдрома – 10 % [5, 7] в соответствии с дефинициями Rotterdam 2003. Кроме того, в ходе исследования выявлена высокая частота встречаемости изолированных гирсутизма, ГА, ОА и ПКЯ – 13 %, 11 %, 15 % и 28 % соответственно. Авторы акцентируют внимание на неоднородности исследований, поэтому считают необходимым усиление стандартизации методов для улучшения сопоставимости распространённости СПКЯ во всём мире.

В 2018 г. М.А. Skiba и соавт. проанализировали 21 исследование частоты встречаемости СПКЯ за период с 1990 по 2018 г. [13]. В этом обзоре авторы представили единое определение распространённости СПКЯ, основанное на критериях NIH и Rotterdam 2003, и подтвердили статистическую значимость различий при использовании этих критериев ($p < 0,0001$). Напротив, при сравнении данных, полученных с помощью диагностических классификаций Rott и AES (Androgen Excess Society), различий в частоте встречаемости синдрома выявлено не было ($p = 0,201$). Авторы предположили, что более высокая распространённость СПКЯ, о которой сообщалось в исследованиях с использованием новейших диагностических подходов, была связана с включением критерия ультразвуковой диагностики. Более того, различия в оценках распространённости СПКЯ могли объясняться отсутствием стандартизации нормативных значений, разнообразием клинических фенотипов и исследуемых групп.

Китайские учёные в 2021 г. [14] провели оценку распространённости синдрома поликистозных яичников у китайских женщин на основании анализа 69 исследо-

ваний. В общей сложности были включены 154 599 участниц, из них СПКЯ был диагностирован у 12 845 женщин. Распространённость СПКЯ составила 10,01 % (95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 8,31–11,89 %). Авторы отмечают более низкую частоту встречаемости СПКЯ среди женщин Китая по сравнению, например, с распространённостью заболевания среди женщин Ближнего Востока (16 %) [15] и связывают такую вариативность как с расовыми особенностями, так и с оптимизацией подходов диагностики синдрома. Кроме того, была отмечена неоднородность встречаемости СПКЯ на территории Китая в зависимости от принадлежности обследуемой аудитории к определённой экономической зоне. Анализ подгрупп показал, что частота встречаемости синдрома в различных регионах была следующей: 13,35 % на западе, 7,82 % на востоке, 14,24 % в центре и 8,68 % на северо-востоке. В то же время метаанализ индийских учёных 2022 г. с включением 11 исследований установил общую распространённость СПКЯ среди индийских женщин на уровне 11,33 %.

F. Chiaffarino и соавт. в метаанализе 2022 г. отметили одинаковую распространённость СПКЯ в европейских странах и США при использовании одних и тех же критериев диагностики синдрома [16]. В результате общая распространённость заболевания в соответствии с дефинициями Rotterdam 2003 составила около 19,5 % при отсутствии значимой гетерогенности по географическим регионам [16]. Однако были отмечены различия в распространённости фенотипов СПКЯ: частота встречаемости фенотипа А была выше, а фенотипа С – ниже в США по сравнению с европейскими странами (табл. 1).

A. Yasmin и соавт. в своём систематическом обзоре 2022 г., проанализировав 118 исследований, отметили наличие вариаций в клинических проявлениях СПКЯ в зависимости географических регионов среди различных этнических групп [18]. Так, в одном из крупнейших исследований распространённости СПКЯ среди американского населения, проживающего на разных географических территориях, распространённость синдрома в южных регионах была на 47,5 % выше, чем в остальной части страны [19].

Считается, что распространённость СПКЯ значительно отличается в неселективных и госпитальных популяциях. Последние исследования показывают, что СПКЯ обычно характерен для пациентов с акне, гирсутизмом, олигоановуляцией, ожирением и бесплодием. Так, сообщалось о 12 % распространённости СПКЯ среди женщин с гирсутизмом [13], 82 % – у пациенток с клинически выраженным избытком андрогенов [20]. Важно отметить, что значительная часть женщин с клиническим гиперандрогенизмом имела классический фенотип синдрома [21].

S.E. Allen и соавт. проанализировали частоту гиперандрогенизма и СПКЯ среди женщин с олигоановуляцией [20]. Авторы продемонстрировали, что распространённость СПКЯ в группе пациенток с длительной историей олигоовуляции достигала 38 % против 5 % в когорте женщин с эпизодами овуляторной дисфункции. В целом до 40 % нерожавших женщин с менструальным циклом 45 дней и более были идентифицированы как пациентки с СПКЯ [20–23]. Австралийские авторы отметили, что частота встречаемости поликистозной структуры яичников по данным УЗИ среди 100 женщин-партнёров бесплодных мужчин достигла 23 %, при этом у 12 % женщин диагностировали три из трёх критериев заболевания в соответствии с Rotterdam 2003 [24]. Более того, в кросс-секционном исследовании, проведённом в университетской клинике по лечению бесплодия, СПКЯ был определён у 46 % бесплодных женщин как одна из основных причин бесплодия [25]. Есть некоторые данные о том, что распространённость синдрома у бесплодных женщин зависит от расовой принадлежности. Например, она значительно выше среди жителей Южной Азии по сравнению с европеоидами (44,2 % против 11,5 %; относительный риск (ОР) – 6,1; 95% ДИ: 2,2–16,7) [26]. Аналогичные результаты были продемонстрированы российскими исследователями при изучении причин бесплодия у женщин европеоидной и азиатской этнической принадлежности, проживающих в Восточной Сибири. Особенностью группы женщин европеоидной популяции также явилась большая по сравнению с азиатской популяцией частота встречаемости СПКЯ (33 (22,92 %) случая против 9 (8,65 %) случаев) [27–31].

ТАБЛИЦА 1
СИСТЕМАТИЧЕСКИЕ ОБЗОРЫ И МЕТААНАЛИЗЫ
РАСПРОСТРАНЁННОСТИ СПКЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ
ДИАГНОСТИЧЕСКИХ КРИТЕРИЕВ ROTTERDAM 2003

Авторы	Год	Дизайн (как предложено авторами)	Rotterdam 2003, % [95% ДИ]
Jalilian A. et al. [12]	2015	Метаанализ	19,5 [2,24–8,14]
Bozdag G. et al. [5]	2016	Систематический обзор и метаанализ	10 [8–13]
Skiba M.A. et al. [13]	2018	Систематический обзор и метаанализ	12 [10–15]
Wu Q. et al. [14]	2021	Метаанализ	10,01 [8,3–11,8]
Bharali M.D. et al. [17]	2022	Систематический обзор и метаанализ	11,33 [7,69–15,59]
Chiaffarino F. et al. [16]	2022	Систематический обзор и метаанализ	19,5 [17,3–21,6]

TABLE 1
SYSTEMATIC REVIEWS AND META-ANALYSES
OF THE PCOS PREVALENCE USING THE ROTTERDAM 2003
DIAGNOSTIC CRITERIA

Установлена чёткая связь между СПКЯ и ожирением [32]. В.О. Yildiz и соавт. провели исследование турецких данных по двум популяционным исследованиям распространённости СПКЯ и больничной базы данных всех пациентов с СПКЯ, не получавших лечение ранее. В этом исследовании у женщин с недостаточным, нормальным, избыточным весом и ожирением в Турции распространённость синдрома составила 8,2 %, 9,8 %, 9,9 % и 9,0 % соответственно. Самая высокая доля пациентов с СПКЯ (12,4 и 11,5 %) была выявлена у женщин с ИМТ 35–40 кг/м² и более 40 кг/м² соответственно [33]. Частота встречаемости СПКЯ у 421 пациентки из Китая, страдающей ожирением, была достаточно высокой (67 %), однако не коррелировала с наличием у них метаболического синдрома [34].

Для изучения распространённости СПКЯ также использовались базы данных государственных органов здравоохранения и ресурсы систем медицинского страхования. В перекрёстном исследовании, проведённом L. Gabrielli и соавт., были проанализированы медицинские карты 859 бразильских женщин, проходящих скрининг на рак шейки матки в учреждениях первичного звена здравоохранения [35]. Было выявлено, что в соответствии с критериями Rotterdam 2003 распространённость СПКЯ составляет 8,5 %.

Ограниченные эпидемиологические данные были получены из вторичного анализа баз данных и реестров исследований, не связанных с СПКЯ. В 2010 г. С. Moran и соавт. сообщили о более низкой оценке распространённости СПКЯ у мексиканских женщин-добровольцев – 6,6 % (Rotterdam 2003) [36]. Среди 827 женщин-участниц кросс-секционного исследования родственников пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в Далласском исследовании (2000–2002 гг.) СПКЯ, согласно критериям по протоколу Rotterdam 2003 [8], диагностировали у 19,6 % обследованных [37].

Несомненно, вышеперечисленные исследования важны и представляют ценность. Тем не менее, результаты оценки СПКЯ в специализированных медицинских учреждениях определённо подвергаются риску предвзятости из-за особенностей выборки участников [38]. Следовательно, неселективные (объективные с медицинской точки зрения) исследования более репрезентативны и поэтому предпочтительны для эпидемиологических исследований. Эти случаи, выявленные в доклинических условиях, позволяют учёным установить популяционный «контроль» и определить распространённость СПКЯ.

Популяционное исследование является «золотым стандартом» для оценки распространённости, однако метод имеет свои ограничения. При проведении подобных экспериментов применяются различные подходы к набору участников. Например, используют случайную выборку из семей, сообществ и возрастных групп. В Шри-Ланке в 2008 г. V. Kumarapeli и соавт. провели перекрёстное популяционное исследование для выявления распространённости СПКЯ и его фенотипов [39]. Авторы составили анкету и предложили её для заполнения интервьюерам с целью выявления «вероятных случаев» СПКЯ, а затем направили к специалистам «вероятные случаи» для дальнейшего анализа. С ранее выявленными случаями общая распростра-

нённость по диагностическим критериям Rotterdam 2003 составила 6,3 % [39]. Позже, в ретроспективном исследовании определённой возрастной группы, проведённом в 2010 г., W.A. March и соавт. продемонстрировали, что показатели распространённости СПКЯ в соответствии с определениями Rotterdam 2003 и AES были в два раза выше, чем полученные с помощью критериев NIH. Интересно, что у 68–69 % пациентов с СПКЯ, выявленных в этом исследовании, поликистоз не был диагностирован прежде.

В популяционном исследовании, включающем женщин репродуктивного возраста, проживающих в случайно выбранных районах Ирана, распространённость СПКЯ в зависимости от диагностических критериев составляла 7,1–14,6 % [40]. Эти цифры согласуются с ранее озвученной частотой выявления СПКЯ у иранских женщин, направленных для обязательного добранного скрининга: показатель составил 7–15,2 % при различных диагностических критериях [41]. В 2014 г. в Иране Н. Rashidi и соавт. провели эпидемиологическое исследование, оценив распространённость СПКЯ в 14,1 % в соответствии с Роттердамским подходом [42]. Однако в 2013 г. в Китае крупномасштабное исследование среди этнических общин показало гораздо более низкую распространённость СПКЯ в соответствии с критериями Rotterdam 2003, которая составила 5,6 % [43]. В то же время в 2014 г. J. Zhuang и соавт. отметили, что распространённость СПКЯ у китайских женщин в возрасте от 12 до 44 лет варьировала от 7,1 до 11,2 % в зависимости от используемых диагностических критериев [44].

Популяционная модель выявляет СПКЯ в неселективных группах населения, нуждающихся в медицинском обследовании по немедицинским причинам: ежегодный медосмотр на работе, перед устройством на работу и др. Например, показатели распространённости СПКЯ среди сотрудников государственного учреждения в Турции в соответствии с критериями Rotterdam 2003 достигли 19,9 % [45].

Ещё в одной модели объективного эпидемиологического исследования используются группы населения, проходящие медицинское обследование по нерепродуктивным медицинским причинам. В 2008 г. X. Chen и соавт. проанализировали 915 китайских женщин репродуктивного возраста во время ежегодного обследования. Это репрезентативное эпидемиологическое исследование выявило показатель в 2,4 % распространённости СПКЯ в соответствии с критериями Rotterdam 2003 [46].

Полезным может оказаться анализ здоровых добровольцев и медицинского персонала, но его качество ниже из-за систематической ошибки отбора. Среди женщин репродуктивного возраста, работающих в больнице Копенгагенского университета, общая распространённость СПКЯ составила 16,6 % по критериям Rotterdam 2003. Однако исследователи отметили, что частота выявления СПКЯ значительно снижалась при разделении обследуемых по возрастным категориям: с 33,3 % у женщин моложе 30 лет до 10,2 % у женщин старше 35 лет ($p < 0,001$). Авторы предполагают, что исследуемая популяция (медицинские работники) и исключение женщин, принимающих гормональные контрацептивы (ГК), могли вызвать систематическую ошибку отбора [47].

ТАБЛИЦА 2
РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ СПКЯ В СООТВЕТСТВИИ
С ДЕФИНИЦИЯМИ ROTTERDAM 2003
СРЕДИ НЕСЕЛЕКТИВНЫХ ГРУПП НАСЕЛЕНИЯ

TABLE 2
PREVALENCE OF PCOS ACCORDING TO ROTTERDAM 2003
DEFINITIONS IN NON-SELECTIVE POPULATIONS

Авторы (год)	Страна	Тип исследования*	Популяция	Распространённость, % [95% ДИ] (при наличии)
Chen X. et al. (2008) [46]	Китай	Обсервационное исследование	915 женщин 20–45 лет, проживающих в Гуанчжоу, обследованные во время ежегодного медицинского осмотра	2,4 %
Kumarapeli V. et al. (2008) [39]	Шри-Ланка	Кросс-секционное исследование определённых общин	Произвольная выборка из 2915 женщин 15–39 лет, постоянно проживающих в районе Гампах	6,3 % [5,9–6,8]
March W.A. et al. (2010) [48]	Австралия	Ретроспективное исследование определённой возрастной группы	728 женщин, родившихся в 1973–1975 гг. в одном родильном доме в Аделаиде, обследованные в зрелом возрасте, 27–34 лет	11,9 %
Moran C. et al. (2010) [36]	Мексика	Проспективное кросс-секционное исследование	150 женщин-добровольцев из Мексики 20–45 лет, сотрудницы больницы акушерства и гинекологии Мексиканского института социального обеспечения (Мехико)	6,6 % [2,3–10,9]
Mehrabian F. et al. (2011) [49]	Иран	Кросс-секционное исследование	820 женщин в возрасте 17–34 лет, отобранные в ходе обязательного добрачного медосмотра в Исфахане	15,2 %
Tehrani F.R. et al. (2011) [40]	Иран	Исследование определённых общин	1126 женщин 18–45 лет, случайно отобранных из населения различных географических регионов Ирана	14,6 % [12,3–16,9]
Gabrielli L. et al. (2012) [35]	Бразилия	Обсервационное	859 женщины, подлежащие цервикальному скринингу	8,5 %
Yildiz B.O. et al. (2012) [45]	Турция	Кросс-секционное исследование	392 женщины 18–45 лет, сотрудницы государственного института в Анкаре	19,9 %
Li R. et al. (2013) [43]	Китай	Исследование определённых общин	15 924 женщины 19–45 лет из 152 городов и 112 деревень 10 провинций и муниципалитетов Китая	5,6 %
Lauritsen M.P. et al. (2014) [47]	Дания	Проспективное кросс-секционное исследование	447 женщин (20–40 лет), сотрудницы Университетской больницы г. Копенгаген.	16,6 %
Rashidi H. et al. (2014) [42]	Иран	Исследование определённых общин	646 женщин 18–45 лет, проживающих в городских районах трёх случайно выбранных городов провинции Хузестан	14,1 %
Zhuang J. et al. (2014) [44]	Китай	Кросс-секционное исследование определённых общин	1645 жительниц Чэнду 12–44 лет	11,2 %
Deswal R. et al. (2019) [50]	Индия	Кросс-секционное исследование, метод стратификационной выборки	2248 женщин 16–45 лет, городских и сельских жительниц	4,21 % 5,4 %
Ganie M.A. et al. (2020) [51]	Кашмир, Индия	Кросс-секционное исследование	962 женщины 15–45 лет из учебных заведений Кашмира	35,3 %

Примечание. * – по определению авторов.

Очевидно, мы можем утверждать, что этническая принадлежность и раса влияют на неоднородность распространённости и клинических проявлений СПКЯ. Так, у жителей Восточной Азии СПКЯ встречается реже, чем у европеоидов, поэтому внимание исследователей привлекает «азиатский фенотип» СПКЯ [52]. Частота СПКЯ (по критериям NIH 1990 г.) у чернокожих и белых женщин сопоставима и составляет 8,0 и 4,8 % соответственно [53]. Т. Ding и соавт. (2017) [15] в систематическом обзоре и метаанализе в 13 исследованиях, применяя различные критерии, проанализировали распространённость СПКЯ по этническому признаку. Они выявили самую низкую распространённость СПКЯ (5,6 % (95% ДИ: 4,4–7,3 %) в соответствии с критериями Rotterdam 2003) среди китайской группы. Этот обзор показал, насколько важно разработать рекомендации, учитывающие этническую принадлежность, для предотвращения гипотили гипердиагностики СПКЯ [15]. Относительно недавно Н.К. Kim и соавт. сообщили о влиянии расы и этнической принадлежности для стандартизации диагностики СПКЯ [15, 54].

Для повышения качества и сопоставимости исследований распространённости СПКЯ AES объявило о выпуске практических рекомендаций по разработке и проведению эпидемиологических и фенотипических исследований СПКЯ [55]. Опубликованный документ описывает основные рекомендации для плана исследования, в нём также даются некоторые рекомендации по выбору исследуемой популяции, диагностических критериев, типа обсервационного исследования, а также первичных и вторичных конечных показателей. Согласно рекомендациям, важно использовать обобщаемые группы населения, широкие диагностические критерии и методы высокой чувствительности при оценке индивидуальных особенностей СПКЯ при исследовании его распространённости. Также важно и настоятельно рекомендуется дать точное определение того, что является «нормальным» для исследуемой группы населения. Примечательно, что рекомендации предоставляют исследователям во всём мире инструменты для проведения очень качественных достоверных эпидемиологических исследований СПКЯ [55].

В последнем руководстве по диагностике и ведению пациентов с СПКЯ, опубликованном в 2018 г. [1], предлагается рассматривать положения, принятые в Роттердаме как базовые относительно диагностики синдрома [1]; при этом отмечается необходимость учитывать расовые и возрастные особенности [1].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам проведённого анализа можно сделать вывод, что распространённость СПКЯ по критериям Rotterdam 2003 в США, Испании, Бразилии, Мексике, Иране и Азии составляет от 6 % до 19,5 %. У индийских женщин распространённость СПКЯ в соответствии с дефинициями Rotterdam 2003 была самой высокой (35,3 %), в то время как у китайских жен-

щин – самой низкой. Также подтверждается наличие влияния расовой или этнической принадлежности на распространённость заболевания. Часто различия весьма незначительны, что может быть связано с разнообразием дизайнов исследования, особенностями выборки, а также ограниченностью классических эпидемиологических исследований распространённости СПКЯ в неселективной популяции.

Для лучшего понимания СПКЯ и финализации его диагностических критериев необходимы дальнейшие эпидемиологические исследования. Существующие в настоящее время данные недостаточны для окончательных выводов о точной распространённости заболевания. Известные факты о СПКЯ и уровне его заболеваемости в различных географических регионах недостаточно убедительны, чтобы подтвердить значительные различия в уровне распространённости синдрома в разных этнических группах.

Конфликт интересов

Автор данной статьи заявляет об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018; 89(3): 251-268. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.05.004
2. Puurunen J, Piltonen T, Morin-Papunen L, Perheentupa A, Järvelä I, Ruokonen A, et al. Unfavorable hormonal, metabolic, and inflammatory alterations persist after menopause in women with PCOS. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96(6): 1827-1834. doi: 10.1210/jc.2011-0039
3. Teede H, Deeks A, Moran L. Polycystic ovary syndrome: A complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan. *BMC Med*. 2010; 8: 41. doi: 10.1186/1741-7015-8-41
4. Patel S. Polycystic ovary syndrome (PCOS), an inflammatory, systemic, lifestyle endocrinopathy. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018; 182: 27-36. doi: 10.1016/j.jsbmb.2018.04.008
5. Bozdag G, Mumusoglu S, Zengin D, Karabulut E, Yildiz BO. The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2016; 31(12): 2841-2855. doi: 10.1093/humrep/dew218
6. Lizneva D, Suturina L, Walker W, Brakta S, Gavrilova-Jordan L, Azziz R. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2016; 106(1): 6-15. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.05.003
7. Belenkaia LV, Lazareva LM, Walker W, Lizneva DV, Suturina LV. Criteria, phenotypes and prevalence of polycystic ovary syndrome. *Minerva Ginecol*. 2019; 71(3): 211-223. doi: 10.23736/S0026-4784.19.04404-6
8. Group REA-SPCW. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2004; 81(1): 19-25. doi: 10.1016/j.fertnstert.2003.10.004

9. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: The complete task force report. *Fertil Steril*. 2009; 91(2): 456-488. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.06.035
10. Johnson PM, Patterson CJ, O'Connell MP. Lean methodology: An evidence-based practice approach for healthcare improvement. *Nurse Pract*. 2013; 38(12): 1-7. doi: 10.1097/01.NPR.0000437576.14143.b9
11. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. Positions statement: Criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91(11): 4237-4245. doi: 10.1210/jc.2006-0178
12. Jalilian A, Kiani F, Sayehmiri F, Sayehmiri K, Khodae Z, Akbari M. Prevalence of polycystic ovary syndrome and its associated complications in Iranian women: A meta-analysis. *Iran J Reprod Med*. 2015; 13(10): 591-604.
13. Skiba MA, Islam RM, Bell RJ, Davis SR. Understanding variation in prevalence estimates of polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2018; 24(6): 694-709. doi: 10.1093/humupd/dmy022
14. Wu Q, Gao J, Bai D, Yang Z, Liao Q. The prevalence of polycystic ovarian syndrome in Chinese women: A meta-analysis. *Ann Palliat Med*. 2021; 10(1): 74-87. doi: 10.21037/apm-20-1893
15. Ding T, Hardiman PJ, Petersen I, Wang FF, Qu F, Baio G. The prevalence of polycystic ovary syndrome in reproductive-aged women of different ethnicity: A systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017; 8(56): 96351-96358. doi: 10.18632/oncotarget.19180
16. Chiaffarino F, Cipriani S, Dalmartello M, Ricci E, Esposito G, Fedele F, et al. Prevalence of polycystic ovary syndrome in European countries and USA: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2022; 279: 159-170. doi: 10.1016/j.jejogrb.2022.10.020
17. Bharali MD, Rajendran R, Goswami J, Singal K, Rajendran V. Prevalence of polycystic ovarian syndrome in India: A systematic review and meta-analysis. *Cureus*. 2022; 14(12): e32351. doi: 10.7759/cureus.32351
18. Yasmin A, Roychoudhury S, Paul Choudhury A, Ahmed ABF, Dutta S, Mottola F, et al. Polycystic ovary syndrome: An updated overview foregrounding impacts of ethnicities and geographic variations. *Life (Basel)*. 2022; 12(12): 1974. doi: 10.3390/life12121974
19. Okoroh EM, Hooper WC, Atrash HK, Yusuf HR, Boulet SL. Prevalence of polycystic ovary syndrome among the privately insured, United States, 2003-2008. *Am J Obstet Gynecol*. 2012; 207(4): 299.e1-7. doi: 10.1016/j.ajog.2012.07.023
20. Allen SE, Potter HD, Azziz R. Prevalence of hyperandrogenemia among nonhirsute oligo-ovulatory women. *Fertil Steril*. 1997; 67(3): 569-572. doi: 10.1016/s0015-0282(97)80089-1
21. Lizneva D, Kirubakaran R, Mykhalchenko K, Suturina L, Chernukha G, Diamond MP, et al. Phenotypes and body mass in women with polycystic ovary syndrome identified in referral versus unselected populations: Systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2016; 106(6): 1510-20.e2. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.07.1121
22. Kolesnikova LI, Kolesnikov SI, Darenskaya MA, Grebenkina LA, Nikitina OA, Lazareva LM, et al. Activity of LPO processes in women with polycystic ovarian syndrome and infertility. *Bull Exp Biol Med*. 2017; 162(3): 320-322. doi: 10.1007/s10517-017-3605-5
23. Carmina E, Rosato F, Janni A, Rizzo M, Longo RA. Extensive clinical experience: relative prevalence of different androgen excess disorders in 950 women referred because of clinical hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91(1): 2-6. doi: 10.1210/jc.2005-1457
24. Lowe P, Kovacs G, Howlett D. Incidence of polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome amongst women in Melbourne, Australia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2005; 45(1): 17-19. doi: 10.1111/j.1479-828X.2005.00334.x
25. Deshpande PS, Gupta AS. Causes and prevalence of factors causing infertility in a public health facility. *J Hum Reprod Sci*. 2019; 12(4): 287-293. doi: 10.4103/jhrs.JHRS_140_18
26. Kudesia R, Illions EH, Liem HJ. Elevated prevalence of polycystic ovary syndrome and cardiometabolic disease in South Asian infertility patients. *J Immigr Minor Health*. 2017; 19(6): 1338-1342. doi: 10.1007/s10903-016-0454-7
27. Шипхинева Т.И., Сутурина Л.В., Даржаев З.Ю., Цыренов Т.Б., Ринчиндоржиева М.П. Характеристика причин эндокринного бесплодия у русских и бурят по данным обращаемости. *Acta biomedica scientifica*. 2010; 6-2: 99-101. [Shiphineeva TI, Suturina LV, Darzhaev ZYu, Cirenov TB, Rinchindorzhieva MP. characteristics of endocrine infertility causes in russian and buryat women according to the data from medical aid appealability. *Acta biomedica scientifica*. 2010; 6-2: 99-101. (In Russ.)].
28. Лабыгина А.В., Сутурина Л.В., Колесникова Л.И., Даржаев З.Ю., Дашиев Б.Г. Репродуктивное здоровье коренного и пришлого населения Восточной Сибири. *Здравоохранение РФ*. 2013; 3: 37-39. [Labygina AV, Suturina LV, Kolesnikova LI, Derzhayev ZYu, Dashiyev BG. The reproductive health of native and outside population of the Eastern Siberia. *Health Care of the Russian Federation*. 2013; 3: 37-39. (In Russ.)].
29. Колесникова Л.И., Даренская М.А., Лабыгина А.В., Шипхинева Т.И., Сутурина Л.В., Гребенкина Л.А., и др Особенности течения бесплодия у женщин двух популяций. *Acta biomedica scientifica*. 2011; 5(81): 53-59. [Kolesnikova LI, Darenskaya MA, Labygina AV, Shiphineeva TI, Suturina LV, Grebenkina LA, et al. Features of infertility in women of two populations. *Acta biomedica scientifica*. 2011; 5(81): 53-59. (In Russ.)].
30. Цыренов Т.Б., Даржаев З.Ю., Сутурина Л.В., Лабыгина А.В., Павлова В.П., Ринчиндоржиева М.П., и др. Гормонозависимые гинекологические заболевания у бесплодных женщин основных этнических групп Республики Бурятия. *Acta biomedica scientifica*. 2013; 4: 74-76. [Tsirenov TB, Darzhayev ZYu, Suturina LV, Labygina AV, Pavlova VP, Rinchindorzhieva MP, et al. Hormone-dependent gynecological diseases in infertile women from main ethnic groups of Buryat Republic. *Acta biomedica scientifica*. 2013; 4: 74-76. (In Russ.)].
31. Лабыгина А.В. Основные клинико-патогенетические варианты женского эндокринного бесплодия. *Международный эндокринологический журнал*. 2011; 3(35): 140-148. [Labygina AV. The main clinical and pathogenetic variants of female endocrine infertility. *International Endocrinology Journal*. 2011; 3(35): 140-148. (In Russ.)].
32. Legro RS. Obesity and PCOS: Implications for diagnosis and treatment. *Semin Reprod Med*. 2012; 30(6): 496-506. doi: 10.1055/s-0032-1328878

33. Yildiz BO, Knochenhauer ES, Azziz R. Impact of obesity on the risk for polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93(1): 162-168. doi: 10.1210/jc.2007-1834
34. Liang P, Xi L, Shi J, Li W, Zhao S, Deng Y, et al. Prevalence of polycystic ovary syndrome in Chinese obese women of reproductive age with or without metabolic syndrome. *Fertil Steril.* 2017; 107(4): 1048-1054. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.12.029
35. Gabrielli L, Aquino EM. Polycystic ovary syndrome in Salvador, Brazil: A prevalence study in primary healthcare. *Reprod Biol Endocrinol.* 2012; 10: 96. doi: 10.1186/1477-7827-10-96
36. Moran C, Tena G, Moran S, Ruiz P, Reyna R, Duque X. Prevalence of polycystic ovary syndrome and related disorders in Mexican women. *Gynecol Obstet Invest.* 2010; 69(4): 274-280. doi: 10.1159/000277640
37. Chang AY, Ayers C, Minhajuddin A, Jain T, Nurenberg P, de Lemos JA, et al. Polycystic ovarian syndrome and subclinical atherosclerosis among women of reproductive age in the Dallas heart study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011; 74(1): 89-96. doi: 10.1111/j.1365-2265.2010.03907.x
38. Ezech U, Yildiz BO, Azziz R. Referral bias in defining the phenotype and prevalence of obesity in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98(6): E1088-E1096. doi: 10.1210/jc.2013-1295
39. Kumarapeli V, Seneviratne ReA, Wijeyaratne CN, Yapa RM, Dodampahala SH. A simple screening approach for assessing community prevalence and phenotype of polycystic ovary syndrome in a semi-urban population in Sri Lanka. *Am J Epidemiol.* 2008; 168(3): 321-328. doi: 10.1093/aje/kwn137
40. Tehrani FR, Simbar M, Tohidi M, Hosseinpahan F, Azizi F. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample of Iranian population: Iranian PCOS prevalence study. *Reprod Biol Endocrinol.* 2011; 9: 39. doi: 10.1186/1477-7827-9-39
41. Mehrabian F, Khani B, Kelishadi R, Kermani N. The prevalence of metabolic syndrome and insulin resistance according to the phenotypic subgroups of polycystic ovary syndrome in a representative sample of Iranian females. *J Res Med Sci.* 2011; 16(6): 763-769.
42. Rashidi H, Ramezani Tehrani F, Bahri Khomami M, Tohidi M, Azizi F. To what extent does the use of the Rotterdam criteria affect the prevalence of polycystic ovary syndrome? A community-based study from the Southwest of Iran. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014; 174: 100-105. doi: 10.1016/j.ejogrb.2013.12.018
43. Li R, Zhang Q, Yang D, Li S, Lu S, Wu X, et al. Prevalence of polycystic ovary syndrome in women in China: A large community-based study. *Hum Reprod.* 2013; 28(9): 2562-2569. doi: 10.1093/humrep/det262
44. Zhuang J, Liu Y, Xu L, Liu X, Zhou L, Tang L, et al. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in female residents of Chengdu, China. *Gynecol Obstet Invest.* 2014; 77(4): 217-223. doi: 10.1159/000358485
45. Yildiz BO, Bozdag G, Yapici Z, Esinler I, Yarali H. Prevalence, phenotype and cardiometabolic risk of polycystic ovary syndrome under different diagnostic criteria. *Hum Reprod.* 2012; 27(10): 3067-3073.
46. Chen X, Yang D, Mo Y, Li L, Chen Y, Huang Y. Prevalence of polycystic ovary syndrome in unselected women from southern China. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008; 139(1): 59-64. doi: 10.1016/j.ejogrb.2007.12.018
47. Lauritsen MP, Bentzen JG, Pinborg A, Loft A, Forman JL, Thuesen LL, et al. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a normal population according to the Rotterdam criteria versus revised criteria including anti-Müllerian hormone. *Hum Reprod.* 2014; 29(4): 791-801. doi: 10.1093/humrep/det469
48. March WA, Moore VM, Willson KJ, Phillips DI, Norman RJ, Davies MJ. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Hum Reprod.* 2010; 25(2): 544-551. doi: 10.1093/humrep/dep399
49. Mehrabian F, Khani B, Kelishadi R, Ghanbari E. The prevalence of polycystic ovary syndrome in Iranian women based on different diagnostic criteria. *Endokrynol Pol.* 2011; 62(3): 238-242.
50. Deswal R, Nanda S, Ghalaut VS, Roy PS, Dang AS. Cross-sectional study of the prevalence of polycystic ovary syndrome in rural and urban populations. *Int J Gynaecol Obstet.* 2019; 146(3): 370-379. doi: 10.1002/ijgo.12893
51. Ganie MA, Rashid A, Sahu D, Nisar S, Wani IA, Khan J. Prevalence of polycystic ovary syndrome (PCOS) among reproductive age women from Kashmir valley: A cross-sectional study. *Int J Gynaecol Obstet.* 2020; 149(2): 231-236. doi: 10.1002/ijgo.13125
52. Huang Z, Yong EL. Ethnic differences: Is there an Asian phenotype for polycystic ovarian syndrome? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2016; 37: 46-55. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2016.04.001
53. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89(6): 2745-2749. doi: 10.1210/jc.2003-032046
54. Kim HJ, Adams JM, Gudmundsson JA, Arason G, Pau CT, Welt CK. Polycystic ovary morphology: Age-based ultrasound criteria. *Fertil Steril.* 2017; 108(3): 548-553. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.07.005
55. Azziz R, Kintziger K, Li R, Laven J, Morin-Papunen L, Merkin SS, et al. Recommendations for epidemiologic and phenotypic research in polycystic ovary syndrome: An androgen excess and PCOS society resource. *Hum Reprod.* 2019; 34(11): 2254-2265. doi: 10.1093/humrep/dez185

Сведения об авторе

Лазарева Людмила Михайловна – кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории гинекологической эндокринологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: lirken_@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7662-8529>

Information about the author

Lyudmila M. Lazareva – Cand. Sc. (Med.), Research Officer at the Laboratory of Gynecological Endocrinology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: lirken_@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7662-8529>

СРАВНИТЕЛЬНАЯ МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МАТОЧНО-ПЛАЦЕНТАРНОЙ ОБЛАСТИ ПРИ АНОМАЛЬНОМ ПРИКРЕПЛЕНИИ ПЛАЦЕНТЫ

Куликов И.А.¹,
Низяева Н.В.²,
Сухачёва Т.В.³,
Серов Р.А.³,
Тихонова Н.Б.²,
Фокина Т.В.²,
Милованов А.П.²,
Белоусова Т.Н.¹,
Милютин Е.Р.¹,
Михалева Л.М.²

¹ ГБУЗ МО «Видновский перинатальный центр» (142700, Московская обл., г. Видное, Заводская ул., 17, Россия)

² Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына, ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» (119991, г. Москва, Абрикосовский пер., 2, Россия)

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России (121552, г. Москва, Рублевское шоссе, 135, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Куликов Ильяс Александрович,
e-mail: aesculap@inbox.ru

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Провести сравнительную морфологическую характеристику маточно-плацентарной области при аномальном прикреплении плаценты – плотном прикреплении, врастании и прорастании плаценты.

Материалы и методы. В исследование включено 47 пациенток с атипичной плацентацией; группа сравнения – 10 здоровых беременных женщин с рубцом на матке после предыдущего кесарева сечения. Выполнено гистологическое исследование образцов маточно-плацентарной области с окрашиванием гематоксилином и эозином, метиленовым синим, а также проведено иммуногистохимическое исследование с первичными антителами к цитокератину-7, фактору роста эндотелия сосудов, гладкомышечному актину-альфа. Различия между сравниваемыми величинами признавались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования. Плотное приращение плаценты (pl. accreta) было определено у 12 (25,5 %), врастание плаценты (pl. increta) – у 30 (63,9 %), прорастание плаценты (pl. percreta) – у 5 (10,6 %) пациенток. У всех пациенток основной группы децидуальная оболочка полностью или частично отсутствовала в зоне аномальной плацентации или была замещена неравномерным слоем плодного фибриноида. При pl. increta ($n = 26$) ворсины плаценты проникали в толщу миометрия неравномерно, в виде «язычков» или «бухт», окаймленных плодным фибриноидом, и часто располагались межмышечно. Случаи с прорастанием ворсин до серозной оболочки рассматривали как pl. percreta ($n = 5$). При глубоких вариантах врастания (pl. increta и pl. percreta) ($n = 31$) ворсины визуализировались в просвете сосудов, наблюдалось истончение нижнего маточного сегмента с присутствием растянутых мышечных пучков. Обнаружены асептические некрозы миометрия: у 2 (16,7 %) из 12 женщин с pl. accreta, у 26 (86,7 %) из 30 женщин с pl. increta и в 5 (100 %) случаях при pl. percreta. Участки некрозов в миометрии группы сравнения отсутствовали.

Заключение. Обнаружено появление и увеличение зон некроза миометрия в ответ на увеличение глубины врастания ворсин плаценты, которые могут являться причиной активизации ангиогенных факторов и важным стимулом развития аномальной васкуляризации.

Ключевые слова: ангиогенез, асептические некрозы, врастание плаценты, инвазия в миометрий, трофобласт, плодный фибриноид

Для цитирования: Куликов И.А., Низяева Н.В., Сухачёва Т.В., Серов Р.А., Тихонова Н.Б., Фокина Т.В., Милованов А.П., Белоусова Т.Н., Милютин Е.Р., Михалева Л.М. Сравнительная морфологическая характеристика маточно-плацентарной области при аномальном прикреплении плаценты. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(4): 68-79. doi: 10.29413/ABS.2023-8.4.8

Статья поступила: 28.10.2022

Статья принята: 11.07.2023

Статья опубликована: 28.09.2023

COMPARATIVE MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF THE UTEROPLACENTAL AREA IN ABNORMAL PLACENTATION

Kulikov I.A.¹,
Nizyaeva N.V.²,
Sukhacheva T.V.³,
Serov R.A.³,
Tikhonova N.B.²,
Fokina T.V.²,
Milovanov A.P.²,
Belousova T.N.¹,
Milyutina E.P.¹,
Mikhaleva L.M.²

¹ Vidnovsky Perinatal Center
(Zavodskaya str. 17, Vidnoe 142700,
Moscow Region, Russian Federation)

² Avtsyn Research Institute of Human
Morphology, Petrovsky National Research
Centre of Surgery (Abrikosovsky lane 2,
Moscow 119991, Russian Federation)

³ A.N. Bakulev Center for Cardiovascular
Surgery of the Russian Ministry
of Health (Rublevskoye Highway 135,
Moscow 121552, Russian Federation)

Corresponding author:
Ilyas A. Kulikov,
e-mail: aesculap@inbox.ru

ABSTRACT

The aim. To carry out a comparative morphological characteristic of the uteroplacental area with abnormal placentation – pl. accreta, pl. increta, pl. percreta.

Materials and methods. The study included 47 patients with atypical placentation; the comparison group included 10 healthy pregnant women with uterine scar after a previous caesarean section. A histological study of uteroplacental area samples was performed with hematoxylin and eosin, methylene blue staining. An immuno-histochemical study with primary antibodies to cytokeratin 7 (CK7), Hif2a, vascular endothelial growth factor, α -SMA was carried out. The differences between the compared values were considered to be statistically significant at $p < 0.05$.

The results of the study. Pl. accreta was determined in 12 (25.5 %), pl. increta – in 30 (63.9 %), pl. percreta – in 5 (10.6 %) patients. In all patients of the main group, the decidua was completely or partially absent in the area of abnormal placentation or was replaced by an uneven layer of fetal fibrinoid. Cases when placental villi unevenly penetrated into the thickness of myometrium in the form of “tongues” or “coves” bordered by fetal fibrinoid and often located intermuscularly were defined as pl. increta ($n = 26$). Cases with the placental villi ingrowth to the serous membrane were considered as pl. percreta ($n = 5$). In cases with deep variants of ingrowth (pl. increta and pl. percreta) ($n = 31$), the villi were visualized in the lumen of the vessels and the thinning of the lower uterine segment with the presence of stretched muscle bundles was revealed. Aseptic necrosis of the myometrium was found: in 2 (16.7 %) of 12 women with pl. accreta, in 26 (86.7 %) of 30 women with pl. increta and in 5 (100 %) women with pl. percreta. There were no areas of necrosis in the myometrium of the women of comparison group.

Conclusion. The appearance and increase of myometrial necrosis zones in response to an increase in the depth of placental villus ingrowth were detected. Myometrial necrosis zones could be the cause of activation of angiogenic factors and an important stimulus for the development of abnormal vascularization in placenta accreta spectrum.

Key words: angiogenesis, aseptic necrosis, placenta accreta spectrum, invasion in the myometrium, trophoblast, fetal fibrinoid

Received: 28.10.2022
Accepted: 11.07.2023
Published: 28.09.2023

For citation: Kulikov I.A., Nizyaeva N.V., Sukhacheva T.V., Serov R.A., Tikhonova N.B., Fokina T.V., Milovanov A.P., Belousova T.N., Milyutina E.P., Mikhaleva L.M. Comparative morphological characteristics of the uteroplacental area in abnormal placentation. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(4): 68-79. doi: 10.29413/ABS.2023-8.4.8

ВВЕДЕНИЕ

Врастание плаценты, или placenta accreta spectrum (PAS), – осложнение беременности, связанное с её аномальным прикреплением к стенке матки, при котором плацента не отделяется самопроизвольно после родов, что может приводить к перинатальным осложнениям, массивной кровопотере и материнской смертности. В мире частота случаев врастания плаценты варьирует от 1,7 до 900 на 100 000 родов (в среднем 189 на 100 000), что связано с вариабельностью формулировки диагноза и его клинического подтверждения [1], и в последние десятилетия составляет около 1 случая на 500 родов [2–5].

Согласно классификации FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics), включающей клинические и патоморфологические критерии, выделяют несколько степеней врастания плаценты: 1-я степень (placenta accreta) – плотное прикрепление или приращение плаценты к мышечному слою; 2-я степень (placenta increta) – ворсины прорастают мышечный слой; 3-я степень (placenta percreta) – плацента прорастает все слои матки. Placenta percreta подразделяют на подтипы: 3a – инвазия в пределах серозной оболочки матки; 3b – инвазия в мочевого пузыря; 3c – инвазия в другие органы/ткани малого таза [6].

Помимо приведенной выше классификации FIGO, существует эквивалентная российская систематизация атипичной плацентации [7]. По мнению российских авторов, англоязычные термины соответствуют следующим русскоязычным эквивалентам: pl. accreta – патологическое разрастание плаценты с полным или частичным отсутствием базальной (основной) части отпадающей оболочки; pl. increta – плацента, приращённая к миометрию, и/или плацента, проникающая в миометрий; pl. percreta – плацента, сращённая с периметрием либо с лежащими рядом маткой и органами/плацента, проникающая в периметрий либо с проникновением в рядом лежащие структуры [7].

Увеличение частоты врастания плаценты в последние десятилетия связывают с расширением показаний к проведению кесарева сечения (КС). Однако врастание плаценты встречается и у женщин без рубца на матке, но перенесших другие манипуляции, приводящие к нарушению целостности эндометрия (хирургические аборты, диагностические или лечебные выскабливания) [8–11]. Изучение морфофункциональных особенностей маточно-плацентарной области при врастании плаценты и выявление механизмов формирования данного осложнения позволит лучше понять его природу и в дальнейшем разработать тактику профилактики и лечения. Ввиду этого цель исследования заключалась в проведении сравнительной морфологической характеристики маточно-плацентарной области при аномальном прикреплении плаценты – плотном прикреплении, врастании и прорастании плаценты.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В настоящее исследование было включено 57 женщин, из которых основную группу составили 47 пациенток

(срок гестации – 36,3 (35; 38) недели) с гистологически подтверждённым врастанием плаценты. Группу сравнения составили 10 женщин на сроке гестации 38,5 (38; 39) недели с наличием рубца на матке после предыдущего кесарева сечения, но без признаков врастания плаценты. В основу работы положен морфологический анализ образцов миометрия и плаценты. В исследование не включались пациентки с тяжелой патологией плода, многоплодной беременностью, врожденными пороками развития плода.

Исследование выполнено в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации [12] и «Правилами клинической практики в Российской Федерации» (Приказ Минздрава РФ от 19.06.2003 № 266) [13]. Проведение исследования одобрено Биоэтической комиссией Научно-исследовательского института морфологии человека имени академика А.П. Авцына (протокол № 35 (11) от 23.03.2022).

Для оценки глубины врастания плаценты использовалась классификация FIGO [6, 14].

Материал для исследования был получен во время оперативного родоразрешения. Фрагменты миометрия с зонами плотного прикрепления и врастания ворсин плаценты были иссечены согласно оперативной тактике, разработанной в ГБУЗ МО «Видновский перинатальный центр» [15].

Для гистологического исследования полученные кусочки были фиксированы в 10%-м растворе нейтрального формалина, pH = 7,4 (Biovitrum, Россия) в течение 24 ч, затем заключены в парафин, согласно стандартной методике. Серийные парафиновые срезы толщиной 4 мкм были депарафинизированы и окрашены гематоксилином и эозином. Для приготовления полутонких срезов толщиной 1 мкм образцы маточно-плацентарной области в зоне плотного прикрепления и врастания были зафиксированы в растворе 2,5%-го глутарового альдегида и 1%-го параформальдегида в 0,1 М фосфатном буфере (pH = 7,4); затем проведена дофиксация в 1,5%-м растворе OsO₄, обезвоживание и заливка в аралдит. Средняя площадь полутонкого среза составила 0,97 ± 0,3 мм². Полутонкие срезы окрашивали по методу ШИК и докрашивали метиленовым синим.

Иммуногистохимическое окрашивание микропрепаратов было проведено на иммунопейнере закрытого типа (Ventana; Roche, Великобритания) с применением первичных антител к цитокератину-7 (CK-7, cytokeratin-7; Thermo Fisher, США; разведение 1:300; кат. № PA5-82291) – для визуализации трофобласта; к индуцируемому гипоксией фактору Hif2a (hypoxia inducible factor 2a) (Abcam, Великобритания; разведение 1:250, кат. № ab109616) – для оценки выраженности локальной гипоксии; к гладкомышечному актину-альфа (α-SMA, α smooth-muscle actin; Cell Mark, Швеция; без разведения, кат. № 202M) – для характеристики миометрия и стенки сосудов; к эндотелиальному фактору роста сосудов (VEGF, vascular endothelial growth factor; Spring Bioscience, США; без разведения, кат. № E2611) – для визуализации эндотелия сосудов. Продукт иммуногистохимической реакции определялся в виде коричневого окрашивания в мембране и/или цитоплазме клеток. Негативный и положительный контроль был поставлен в соответствии с рекомендациями фирмы-производителя.

Статистический анализ результатов исследования выполнен с использованием пакетов прикладных программ MS Excel 2010 (Microsoft Corp., США) и программы Statistica 10 (StatSoft Inc., США). Описательная характеристика количественных показателей представлена в виде медианы (Me), 25%-го и 75%-го процентилей (P25 и P75). Для оценки репрезентативности выборки сравниваемых групп использовали непараметрический критерий статистической значимости различий Манна – Уитни. Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывали абсолютное значение и относительную величину в процентах. Различия считали статистически значимыми при уровне критерия значимости менее 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При анализе сопоставимости групп сравнения отмечено отсутствие межгрупповых различий ($p \geq 0,05$) по возрасту, индексу массы тела пациенток, паритету родов и количеству предшествующих кесаревых сечений (Кс) (табл. 1).

Макро- и микроскопическая характеристика плаценты и миометрия

Участки врастания интраоперационно выглядели как грыжа с истончением стенки матки (рис. 1а). Кроме того, в некоторых случаях ($n = 33$) в миометрии визуализировались зоны плотноватой консистенции желтоватого цвета размерами от 0,5 до 3 см² в диаметре, которые при гистологическом исследовании представляли зоны некрозов миометрия. Иногда ($n = 31$) в миометрии в маточно-плацентарной области присутствовала сеть кровеносных сосудов крупного диаметра (рис. 1б).

В основной группе ($n = 47$) у 22 (46,8 %) беременных в анамнезе было одно Кс; у 17 (36,2 %) – два Кс; у 4 (8,5 %) – три Кс, у 2 (4,25 %) – четыре Кс, и у 2 (4,25 %) женщин врастание было диагностировано при отсутствии рубца на матке после кесарева сечения.

В результате гистологического исследования было выявлено, что у 12 (25,5 %) пациенток отмечалось плотное прикрепление плаценты (pl. accreta), у 30 (63,9 %) – pl. increta, у 5 (10,6 %) – pl. percreta, из которых у 2 пациенток было отмечено вовлечение стенки мочевого пузыря

(3б), а у 3 пациенток ворсины плаценты прорастали мио- метрий, располагаясь вплоть до серозного слоя матки (3а).

У всех пациенток основной группы децидуальная оболочка полностью или частично отсутствовала в зоне аномальной плацентации или была замещена неравно- мерным слоем эозинофильной гомогенной субстанции, визуально соответствующей депозитам плодного фи- бриноида (ПФ). Случаи, когда ворсины плаценты про- никали в толщу миометрия неравномерно в виде «язы- ков» или «бухт» (рис. 1в), окаймлённых плодным фибри- ноем, (рис. 1г), и часто располагались межмышеч- но, определяли как pl. increta ($n = 26$). Случаи с прорас- танием ворсин до серозной оболочки рассматривали как pl. percreta ($n = 5$). При глубоких вариантах врастания (pl. increta и pl. percreta) ($n = 31$) ворсины визуализирова- лись в просвете сосудов (рис. 1е), а также имело место истончение нижнего маточного сегмента с присутстви- ем растянутых мышечных пучков (рис. 1д), (рис. 1в–е).

В 2 (16,7 %) случаях из 12 при pl. accreta, в 26 (86,7 %) из 30 при pl. increta и во всех случаях при pl. percreta от- мечено наличие зон некроза в миометрии (табл. 2), пред- ставляющих разной степени эозинофильные, с неравно- мерной сетчато-зернистой структурой, участки при от- сутствии ядерной базофилии (рис. 1ж).

У некоторых женщин в маточно-плацентарной об- ласти имела место незначительная очаговая и рассеян- ная воспалительная инфильтрация (выявляемая в 1–2 из 10 полей зрения при увеличении $\times 400$), представ- ленная преимущественно макрофагами и лимфоцитами с примесью единичных нейтрофилов ($p > 0,05$). Из-за сла- бой воспалительной инфильтрации указанные участки некрозов можно назвать асептическими. Наряду с этим в маточно-плацентарной области присутствовали депозиты ПФ. В области некрозов имели место замурованные в ПФ ворсины с дистрофическими изменениями, так на- зываемые «ворсины-тени» (рис. 1ж).

Зон некроза в миометрии группы сравнения не об- наружено. В основной группе участки некроза наблюда- ли при всех формах врастания, причём частота их встре- чаемости в группе увеличивалась по мере глубины вра- стания ворсин в маточную стенку (табл. 2).

При анализе зрелости ворсинчатого дерева в груп- пе сравнения ворсины соответствовали сроку гестации

ТАБЛИЦА 1
СОПОСТАВИМОСТЬ ГРУПП СРАВНЕНИЯ
(U-КРИТЕРИЙ МАННА – УИТНИ, $p < 0,05$)

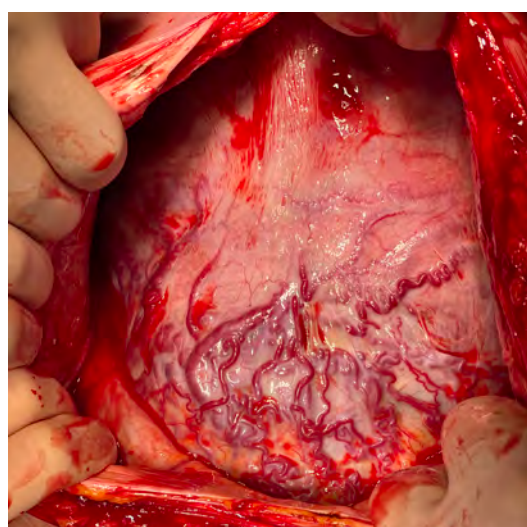
Исследуемые показатели, Me (P25; P75)	Группы пациентов		Уровень статистической значимости, U-критерий Манна – Уитни ($p < 0,05$)
	Основная группа ($n = 47$)	Группа сравнения ($n = 10$)	
Возраст, лет	35 (32,5; 36,5)	34 (29; 36)	0,32
Индекс массы тела, кг/м ²	27,7 (25,5; 30,7)	29,4 (26,8; 31,6)	0,33
Паритет родов, n	2 (1; 2)	1 (1; 2)	0,23
Количество кесаревых сечений в анамнезе	2 (2; 3)	3 (2; 4)	0,1

TABLE 1
COMPARABILITY OF COMPARISON GROUPS
(MANN – WHITNEY U-TEST, $p < 0.05$)

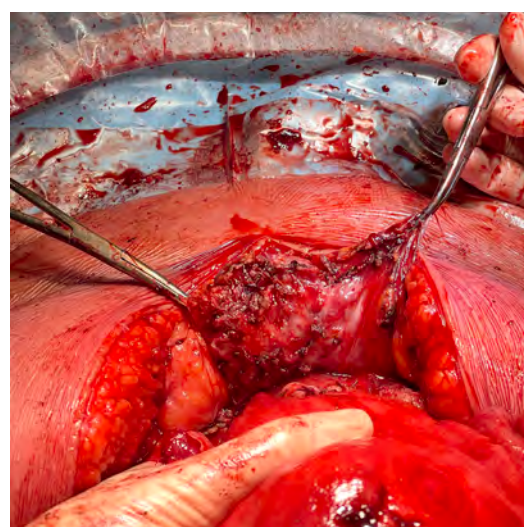
с балансом зрелых промежуточных (20–30 %) и терминальных (до 60–70 %) ворсин (рис. 1з). У пациенток с вращением плаценты отмечено преобладание зрелых промежуточных ворсин; доля полноценно капилляризованных терминальных ворсин достигала 10–20 %, единичные незрелые промежуточные ворсины встречались на небольших ограниченных участках.

Клетки трофобласта плохо визуализировались при окрашивании гематоксилином и эозином (рис. 1в–к), однако хорошо выявлялись при окраске метиленовым синим (рис. 2а–в), в том числе в области асептических некрозов стенки матки (рис. 2г). Также клетки трофобласта

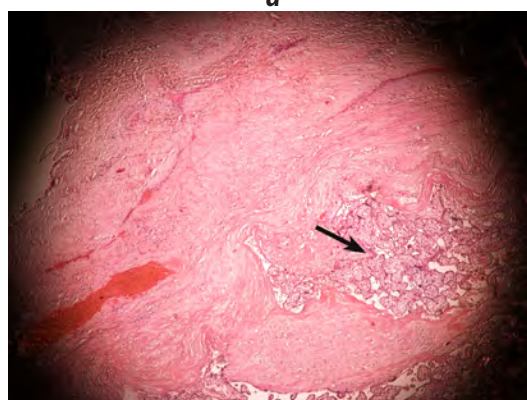
интенсивно окрашивались при иммуногистохимическом исследовании с первичными антителами к цитокератину-7 (рис. 2е–з). Трофобласт в миометрии был представлен как в виде единичных клеток (рис. 2з), так и в виде групп клеток (рис. 2е–з). Если в группе сравнения при физиологической беременности трансформация сосудов матки происходила путём замещения эндотелия и гладкомышечной оболочки сосуда инвазивным трофобластом (рис. 2д, е), то при вращении плаценты наблюдали нарушение топографии инвазии трофобласта и клетки трофобласта обнаруживали не только в сосудах миометрия и среди мышечных волокон, но и в рубцовой ткани миометрия (рис. 2б, в).



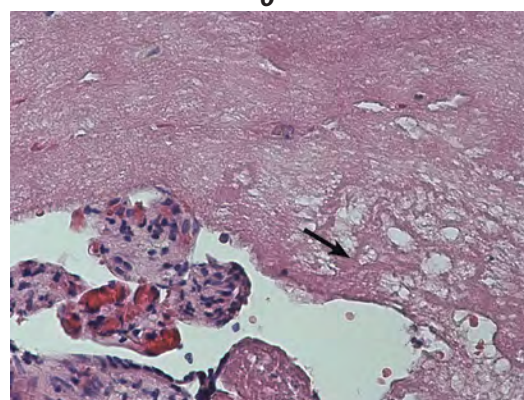
а



б



в



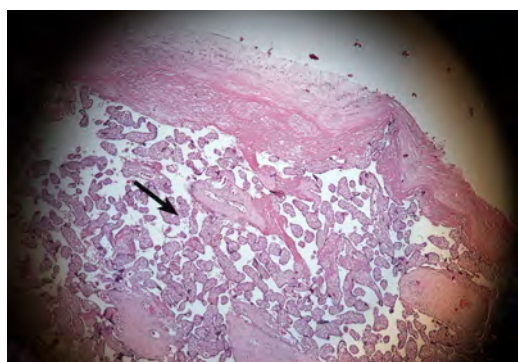
г

РИС. 1.

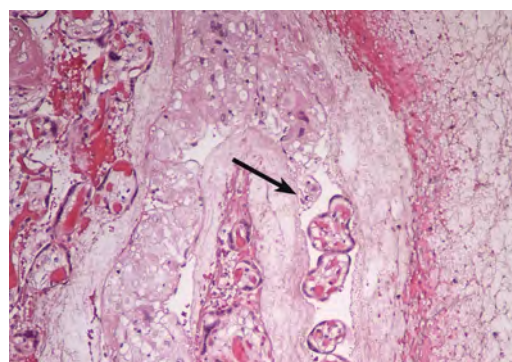
Морфологические особенности при вращении плаценты. **а** – маточная аневризма (грыжа) с выраженными сосудистыми коллатерали на передней поверхности матки (pl. increta). **б** – скоагулированные сосуды между задней стенкой мочевого пузыря и передней стенкой матки (pl. percreta) (интраоперационная картина). **в** – инвазия в виде «язычков» или «бухт»; окраска гематоксилином и эозином (отмечено стрелкой), ув. $\times 20$. **г** – повышенное количество плодного фибриноида на фоне отсутствия децидуальных клеток, который способствует прилипанию ворсины и не препятствует проникновению в толщу миометрия инвазивного трофобласта; окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 100$.

FIG. 1.

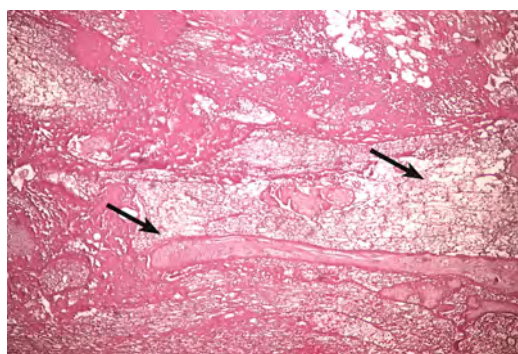
Morphological features in placenta accreta spectrum. **а** – uterine aneurysm with pronounced vascular collaterals on the anterior surface of the uterus (pl. increta). **б** – coagulated vessels between the posterior wall of the bladder and the anterior wall of the uterus (pl. percreta) (intraoperative picture). **в** – invasion in the form of “tongues” or “bays”; hematoxylin and eosin staining (marked by arrow), magnification $\times 20$. **г** – an increased amount of fibrinoid against the background of the absence of decidual cells, contributed to the adhesion of the villus and does not prevent the penetration of invasive trophoblast into the myometrium thickness; hematoxylin and eosin staining, magnification $\times 100$.



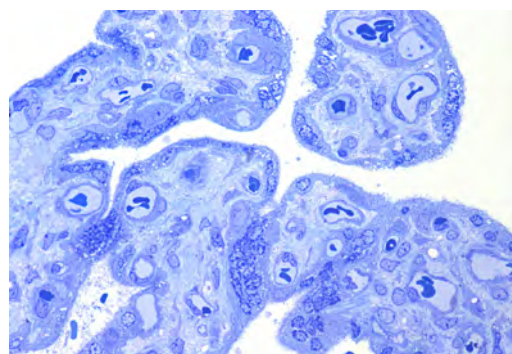
д



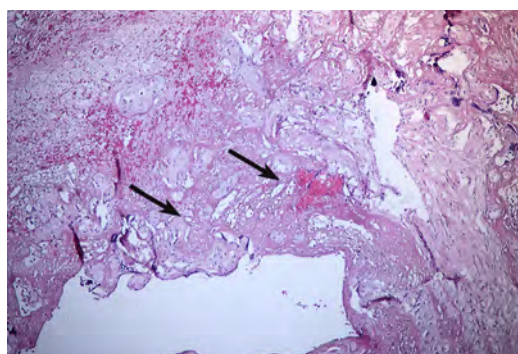
е



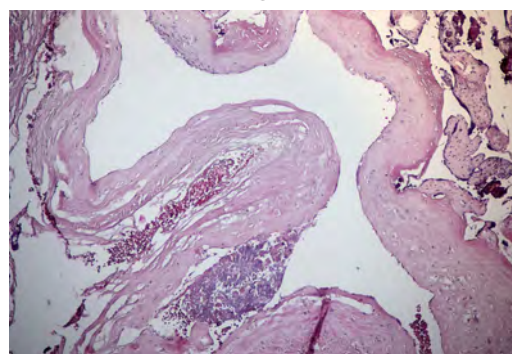
ж



з



и



к

РИС. 1. (продолжение)

Морфологические особенности при врастании плаценты. **д** – истончение стенки матки вплоть до серозной оболочки (отмечено стрелкой), отсутствие децидуальной пластинки и отложение депозитов плодного фибриноида; ув. $\times 20$. **е** – визуализация ворсин плаценты в просвете сосудов (отмечено стрелкой); окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 100$. **ж** – асептические некрозы миометрия представлены мономорфными эозинофильными полями, местами с кровоизлияниями, присутствуют «ворсины-тени» с отсутствием базофилии ядер и дистрофическими изменениями ворсин, воспалительная инфильтрация отсутствует; асептические некрозы ассоциированы с глубоким врастанием плаценты; окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 100$. **з** – ворсинчатое дерево при pl. increta (синцитиотрофобласт без признаков повреждения) по строению соответствует физиологическому течению беременности; окрашивание метиленовым синим, ув. $\times 600$. **и** – врастание ворсин плаценты в просвет сосуда; стенка сосуда замещена плодным фибриноидом (отмечено стрелкой); окрашивание гематоксилином и эозином; ув. $\times 40$. **к** – сосуда в области врастания с истонченной стенкой; окрашивание гематоксилином и эозином, ув. $\times 100$

FIG. 1. (continued)

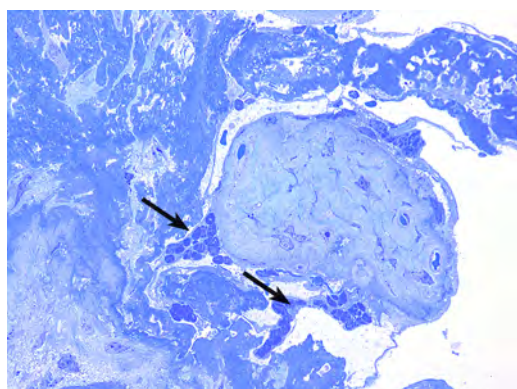
Morphological features in placenta accreta spectrum. **д** – thinning of the uterine wall to the serous membrane (marked by arrow), a lack of a decidual plate and accumulation of fibrinoid deposits; magnification $\times 20$. **е** – visualization of placental villi in the lumen of blood vessels (marked by arrow); hematoxylin and eosin staining, magnification $\times 100$. **ж** – aseptic necrosis of the myometrium is represented by monomorphic eosinophilic fields with local hemorrhages; there are “ghost villi” with the absence of nuclear basophilia and dystrophic changes; no inflammatory infiltration; aseptic necroses are associated with deep placenta accreta spectrum; hematoxylin and eosin staining, magnification $\times 100$. **з** – villous tree in pl. increta (syncytiotrophoblast without any signs of damage) in its structure corresponds to the physiological course of pregnancy; methylene blue staining, magnification $\times 600$. **и** – placental villi ingrowth into the lumen of the vessel; the vessel wall is replaced by fetal fibrinoid (marked by arrow); hematoxylin and eosin staining, magnification $\times 40$. **к** – vessel in the ingrowth area with a thinned wall; hematoxylin and eosin staining, magnification $\times 100$

ТАБЛИЦА 2
ВЫЯВЛЕНИЕ АСЕПТИЧЕСКИХ НЕКРОЗОВ МИОМЕТРИЯ
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГЛУБИНЫ ИНВАЗИИ

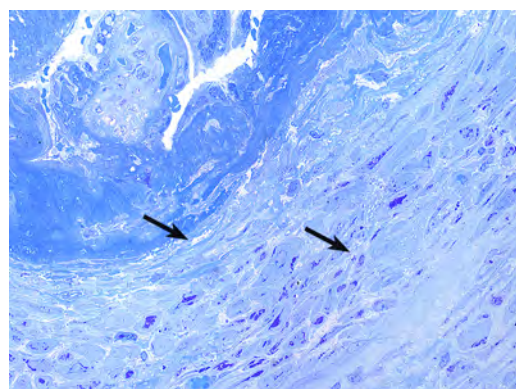
TABLE 2
REVEALING OF MYOMETRIUM ASEPTIC NECROSES
DEPENDING ON THE DEPTH OF INVASION

Глубина инвазии	Наличие зон некроза в миометрии	Доля женщин с наличием зон некроза в миометрии МПО
Здоровые с Кс	0/10	0 %
Placenta accreta	2/12	17 %
Placenta increta	26/30	87 %
Placenta percreta	5/5	100 %

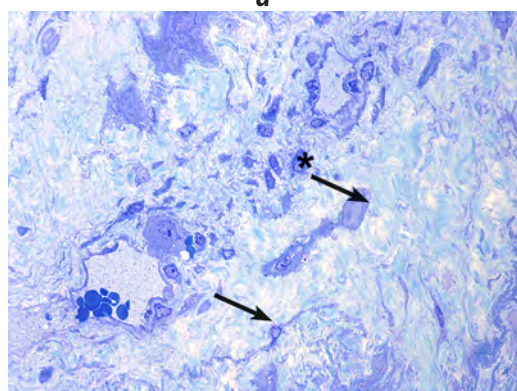
Примечание. Кс – кесарево сечение; МПО – маточно-плацентарная область.



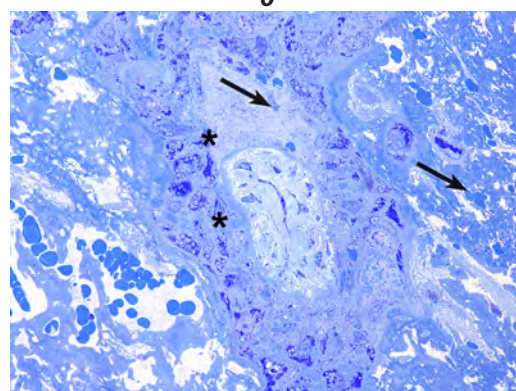
а



б



в



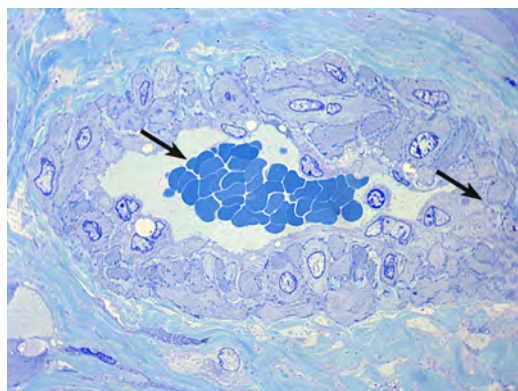
г

РИС. 2.

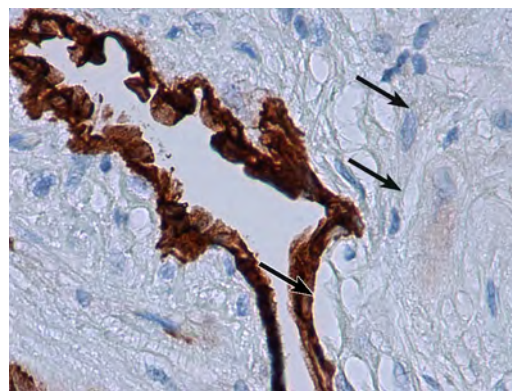
Морфологические особенности плаценты и миометрия при врастании плаценты. **а** – от ворсины в области синцитиальной почки отделяются клетки инвазивного трофобласта и в виде дорожки проникают внутрь миометрия (группа с PAS); плодный фибриноид не препятствует инвазии трофобласта (отмечен стрелками); окраска метиленовым синим, ув. $\times 1200$. **б** – увеличение депозитов плодного фибриноида на фоне разрушения децидуальной пластинки; плодный фибриноид не ограничивает инвазию трофобласта (отмечен стрелками); в миометрии видны дистрофические изменения клеток, что подтверждается наличием гранул розового цвета (отмечено звёздочками); окрашивание метиленовым синим, ув. $\times 600$. **в** – аномальная инвазия в миометрий при врастании плаценты; окрашивание метиленовым синим (клетки трофобласта указаны стрелками), ув. $\times 400$. **г** – «ворсина-тень» в зоне некроза миометрия (гомогенные голубоватые массы), вокруг ворсины визуализируется трофобласт (показано стрелками); ув. $\times 600$.

FIG. 2.

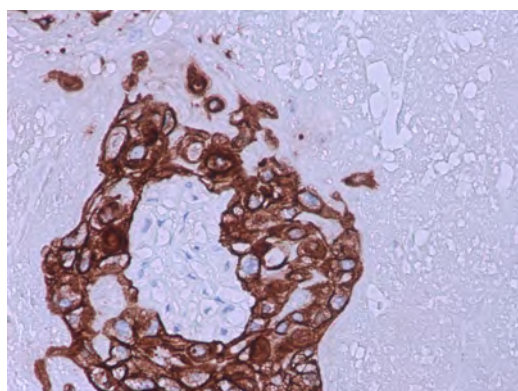
Morphological features of the placenta and myometrium in placenta accreta spectrum. **а** – invasive trophoblast cells are separated from the villus in the zones of the syncytial sprouts and penetrate into myometrium in the form of a beam (group with placenta accreta spectrum); fetal fibrinoid does not prevent trophoblast invasion (marked with arrows); methylene blue staining, magnification $\times 1200$. **б** – increased deposits of fetal fibrinoid against the background of the destruction of the decidua; fetal fibrinoid does not limit trophoblast invasion (marked with arrows); in the myometrium, the dystrophic changes in the cells are visible, which is confirmed by the presence of pink granules (marked with asterisks); methylene blue staining, magnification $\times 600$. **в** – abnormal invasion into the myometrium during placenta ingrowth; methylene blue staining (trophoblast cells are marked with arrows), magnification $\times 400$. **г** – “ghost villus” in the zone of myometrial necrosis (homogeneous bluish masses), trophoblast is visualized around the villus (marked with arrows); magnification $\times 600$.



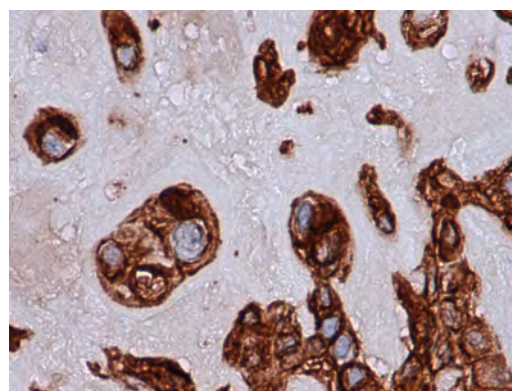
д



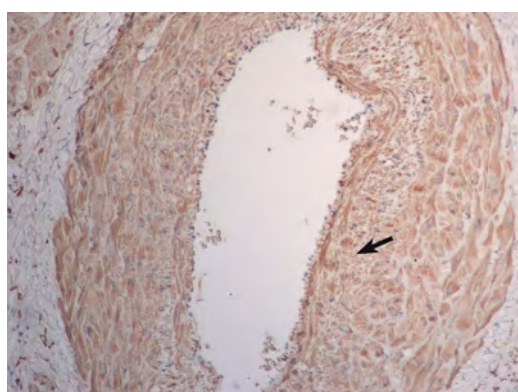
е



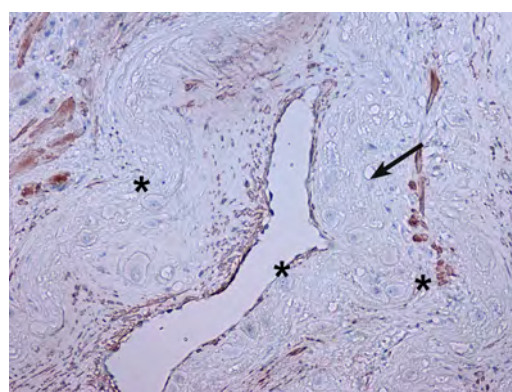
ж



з



и



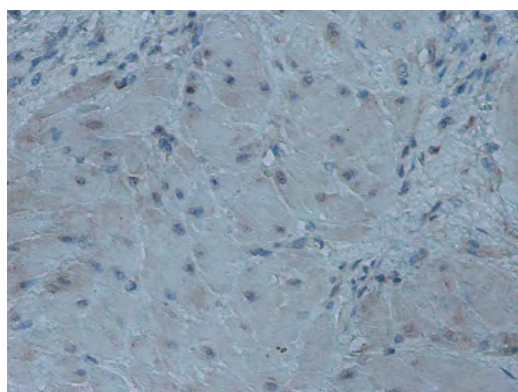
к

РИС. 2. (продолжение)

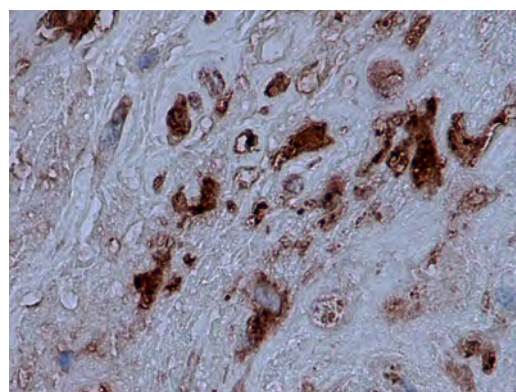
Морфологические особенности плаценты и миометрия при врастании плаценты. **д** – замещение эндотелия сосуда миометрия клетками трофобласта (показано стрелками) при физиологической беременности; окраска метиленовым синим, ув. $\times 1000$. **е** – замещение эндотелия сосуда при неосложнённой беременности; окрашивание с первичными антителами к CK7 – клетки трофобласта окрашиваются в коричневый цвет (показано стрелками), ув. $\times 400$. **ж, з** – окрашивание с первичными антителами к CK7 клеток трофобласта, определяемых в области асептического некроза миометрия, ув. $\times 200$ (**ж**), $\times 400$ (**з**). **и, к** – иммуногистохимическое исследование с первичными антителами к α -SMA; положительное окрашивание стенки сосуда вне области врастания (показано стрелками) (**е**) и негативное окрашивание стенки сосуда в области плацентарного ложа (**ж**) (звёздочками показаны клетки трофобласта), ув. $\times 200$ (**и**), $\times 400$ (**к**)

FIG. 2. (continued)

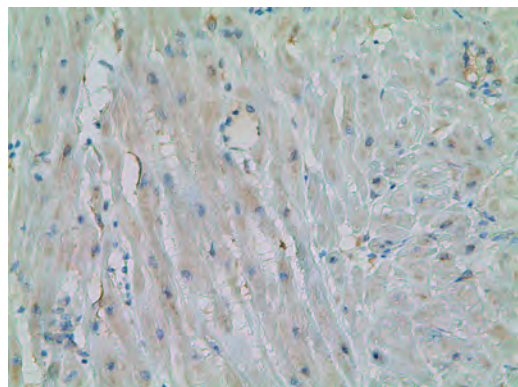
Morphological features of the placenta and myometrium in placenta accreta spectrum. **д** – replacement of the endothelium of myometrial vessel with trophoblast cells (marked by arrows) during physiological pregnancy; methylene blue staining, magnification $\times 1000$. **е** – replacement of the vascular endothelium during uncomplicated pregnancy with trophoblast cells; trophoblast cells are stained brown with primary CK7 antibodies (marked by arrows), magnification $\times 400$. **ж, з** – trophoblast cells in the area of myometrium aseptic necrosis are stained with primary CK7 antibodies; magnification $\times 200$ (**ж**), $\times 400$ (**з**). **и, к** – immunohistochemical study with primary α -SMA antibodies, positive staining of the vessel wall outside the area of ingrowth (marked by arrows) (**е**) and negative staining of the vessel wall in the area of the placental bed (**ж**) (trophoblast cells are marked by asterisks); magnification $\times 200$ (**и**), $\times 400$ (**к**)



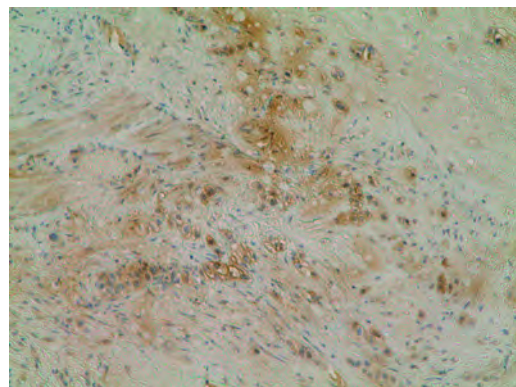
a



б



в



г

РИС. 3.

Экспрессия маркеров гипоксии и ангиогенеза при врастании плаценты: **a** – иммуногистохимическое исследование миометрия с первичными антителами к Hif2a при неосложненной беременности, ув. $\times 200$; **б** – асептические некрозы миометрия с наличием окрашенных клеток (Hif2a+) инвазивного трофобласта, ув. $\times 400$; **в, г** – иммуногистохимическое исследование с первичными антителами к VEGF при неосложнённой беременности (присутствует слабое окрашивание миометрия), в зоне асептических некрозов миометрия в области врастания присутствуют умеренно окрашенные клетки инвазивного трофобласта (VEGF+), ув. $\times 200$ (**в**), $\times 100$ (**г**)

FIG. 3.

Expression of hypoxia, and angiogenesis markers in placenta accreta spectrum: **a** – immunohistochemical study of myometrium with primary Hif2a antibodies during uncomplicated pregnancy, magnification $\times 200$; **б** – aseptic myometrium necrosis with the presence of stained cells (Hif2a+) of invasive trophoblast, magnification $\times 400$; **в, г** – immunohistochemical study with primary VEGF antibodies during uncomplicated pregnancy (a weak staining of the myometrium), moderately stained cells of invasive trophoblast (VEGF+) in the zone of ingrowth, magnification $\times 200$ (**в**), $\times 100$ (**г**)

Гладкомышечные клетки выявлялись в стенке неремоделированных сосудов (рис. 3и) и отсутствовали в ремоделированных сосудах области плацентарного ложа (рис. 3к).

В миометрии маточно-плацентарной области группы сравнения отсутствовали ворсины, и показатель гипоксии Hif2a практически не выявлялся гистохимически (рис. 3а), как и VEGF (рис. 3в). У женщин с атипичной плацентацией в участках вблизи зон некроза отмечено выраженное повышение экспрессии Hif2a в трофобластоподобных клетках (рис. 3б). Кроме того, в этих участках отмечено повышение экспрессии VEGF (рис. 3г).

ОБСУЖДЕНИЕ

Основным фактором, способствующим аномальному прикреплению ворсин плаценты и дальнейшей инва-

зии в миометрий, считается предшествующая хирургия на матке, которая приводит к патологической децидуализации в области рубца [6, 9, 10]. В нашем исследовании мы провели сравнительную характеристику зоны рубца матки у женщин с нормальной беременностью и женщин с врастанием ворсин плаценты. Как и в работах других авторов, нами выявлено врастание ворсин в области рубцовой ткани. Мы обнаружили, что повреждение маточной стенки сопровождалось образованием некротизированных зон, которые отсутствовали в случаях рубцов без врастания. Причём доля случаев с зонами некроза увеличивалась по мере глубины врастания (табл. 2), возможно, отражая исход процесса повреждения миоцитов в результате аномальной инвазии трофобласта с нарушением архитектоники маточной стенки и сосудистой сети (рис. 2б, в), что с большой долей вероятности приводит к нарушению кровоснабжения и ишемии прилегающего миометрия.

Интересно, что при физиологической беременности инвазия трофобласта строго запрограммирована и останавливается на уровне спиральных артерий, приводя к расширению их диаметра, не затрагивая радиальные и аркуатные артерии, расположенные ближе к поверхности матки [16–18]. При врастании плаценты инвазия трофобласта приобретает нерегулируемый характер и часто выходит за границы рубцовой ткани, затрагивая прилегающие слои миометрия [19] и внутрисосудистое пространство, что показано и в нашем исследовании (рис. 1в–ж).

Для подтверждения гипотезы о ведущей роли нарушения кровоснабжения маточной стенки при врастании ворсин плаценты и последующей ишемии в появлении некротизированных участков миометрия нами было исследовано содержание фактора гипоксии Hif2a и фактора роста эндотелия сосудов в маточно-плацентарной области. Ранее была установлена важная роль Hif2a в первом триместре при инвазии хориона [20], которая в некоторой степени обусловлена гипоксическими условиями. Все женщины, включённые в наше исследование, находились на третьем триместре беременности, и данных по содержанию Hif2a в маточно-плацентарной области на этом сроке в литературных источниках мы не обнаружили. Нами обнаружена более выраженная экспрессия Hif2a в клетках трофобласта в зонах некроза миометрия основной группы (рис. 3б) по сравнению с миометрием группы сравнения (рис. 3а). Содержание VEGF в миометрии в основной группе в этот период гестации было выше по сравнению с группой сравнения, что согласовывалось с данными других исследователей [21, 22]. Удивительно, что в составе некротизированных зон обнаруживался живой трофобласт, активно экспрессирующий факторы гипоксии, что, вероятно, могло стимулировать повышение содержания VEGF в окружающих живых тканях и способствовать усиленному ангиогенезу, направленному к этим зонам; присутствие плодного фибриноида в данных зонах также может способствовать его выживанию [23, 24] и быть проявлением одного из запрограммированных видов клеточной гибели – программируемого некроза – некроптоза [25].

Как следствие, зоны некроза с экспрессирующим фактором гипоксии Hif2a трофобластом могут оказывать одну из основных причин аномальной сосудистой сети, наблюдаемой при PAS (рис. 1а, б).

Анализ зрелости ворсинчатого дерева свидетельствовал об опережении сроков созревания ворсинчатого дерева на 2–3-й неделях, учитывая, что срок родоразрешения пациенток с врастанием плаценты соответствовал 36–37 неделям [10].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При морфологическом исследовании маточно-плацентарной области при PAS было установлено появление и увеличение зон некроза миометрия в ответ на увеличение глубины врастания ворсин плаценты. При нормальной беременности очаги некроза маточной стенки

отсутствовали. Зоны некроза могут являться причиной активизации ангиогенных факторов и важным стимулом развития аномальной васкуляризации при PAS. Ввиду этого возрастает необходимость тщательного иссечения участков измененного миометрия, особенно участков асептических некрозов, для обеспечения качества последующей метропластики [15].

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Статья написана в рамках Государственного задания (№ 123030700104-3).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Balayla J, Bondarenko HD. Placenta accreta and the risk of adverse maternal and neonatal outcomes. *J Perinat Med*. 2013; 41(2): 141-149. doi: 10.1515/jpm-2012-0219
2. Morlando M, Sarno L, Napolitano R, Capone A, Tessitore G, Maruotti G, et al. Placenta accreta: Incidence and risk factors in an area with a particularly high rate of cesarean section. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2013; 92(4): 457-460. doi: 10.1111/aogs.12080
3. Brennan K. Placental pathology: A review of placenta previa, placental abruption and placenta accreta. *Update Anaesth*. 2019; 34: 51-55. doi: 10.1029/WFSA-D-18-00010
4. Solheim KN, Esakoff TF, Little SE, Cheng YW, Sparks TN, Caughey AB. The effect of cesarean delivery rates on the future incidence of placenta previa, placenta accreta, and maternal mortality. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2011; 24: 1341-1346. doi: 10.3109/14767058.2011.553695
5. Jauniaux E, Chantraine F, Silver RM, Langhoff-Roos J; for the FIGO Placenta Accreta Diagnosis and Management Expert Consensus Panel. FIGO consensus guidelines on placenta accreta spectrum disorders: Epidemiology. *Int J Gynecol Obstet*. 2018; 140(3): 265-273. doi: 10.1002/ijgo.12407
6. Jauniaux E, Ayres-de-Campos D, Langhoff-Roos J, Fox KA, Collins S. FIGO Placenta Accreta Diagnosis and Management Expert Consensus Panel FIGO classification for the clinical diagnosis of placenta accreta spectrum disorders. *Int J Gynecol Obstet*. 2019; 146(1): 20-24. doi: 10.1002/ijgo.12761
7. Колесников Л.Л., Шевлюк Н.Н., Ерофеева Л.М. (ред.). Terminologia Embriologica. Международные термины по эмбриологии человека с официальным списком русских эквивалентов. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014. [Kolesnikov LL, Shevlyuk NN, Erofeeva LM. (eds). Terminologia Embriologica. International terms for human embryology with the official list of Russian equivalents. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. (In Russ.).]
8. Маркарян Н.М., Вандышева Р.А., Низяева Н.В., Гюева З.В., Михалев С.А., Хамошина М.Б., и др. Клинико-морфологическая оценка рубцов на матке после кесарева сечения у пациенток с гинекологическими и экстрагенитальными заболеваниями. *Клиническая и экспериментальная морфология*. 2023; 12(1): 34-45. [Markaryan NM, Vandysheva RA, Nizyaeva NV, Gioeva ZV, Mikhalev SA, Khamoshina MB, et al. Clinical and morphological assessment of uterine scars after cesarean section in patients

with gynecological and extragenital diseases. *Clinical and Experimental Morphology*. 2023; 12(1): 34-45. (In Russ.). doi: 10.31088/CEM2023.12.1.34-45

9. Милованов А.П., Аксененко В.А., Лукашевич А.А., Фокина Т.В., Степанова И.И., Тихонова Н.Б. Ведущая роль рубцов после кесарева сечения в патогенезе предлежания плаценты с ворсовыми ворсинками. *Клиническая и экспериментальная морфология*. 2019; 8(1): 10-18. [Milovanov AP, Akseenenko VA, Lukashovich AA, Fokina TV, Stepanova II, Tikhonova NB. The leading role of scars after the caesarian section in the pathogenesis of placenta previa accreta. *Clinical and Experimental Morphology*. 2019; 8(1): 10-18. (In Russ.). doi: 10.31088/2226-5988-2019-29-1-10-18]

10. Benirschke K, Burton GJ, Baergen R. *Pathology of the human placenta*; 6th ed. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2012.

11. Лисицына О.И., Низяева Н.В., Михеева А.А. Вростание плаценты. Эволюция знаний и умений. *Акушерство и гинекология*. 2021; 6: 34-40. [Lisitsyna OI, Nizyaeva NV, Mikheeva AA. Placenta increta: Evolution of knowledge and skills. *Obstetrics and Gynecology*. 2021; 6: 34-40. (In Russ.). doi: 10.18565/aig.2021.6.34-40]

12. World Medical Association Declaration of Helsinki – Ethical principles for medical research involving human subjects. 2013. URL: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects> [date of access: 15.09.2022].

13. Об утверждении правил клинической практики в РФ: Приказ от 19.06.2003 № 266. [On the approval of the rules of clinical practice in the Russian Federation: Order No. 266 of June 19, 2003. (In Russ.). URL: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=61950> [date of access: 15.09.2022].

14. Hecht JL, Baergen R, Ernst LM, Katzman PJ, Jacques SM, Jauniaux E, et al. Classification and reporting guidelines for the pathology diagnosis of placenta accreta spectrum (PAS) disorders: Recommendations from an expert panel. *Mod Pathol*. 2020; 33(12): 2382-2396. doi: 10.1038/s41379-020-0569-1

15. Куликов И.А., Белоусова Т.Н., Соваев Н.И., Плахотина Е.Н., Мусаева С.В., Павлютина К.М., и др. Способ оперативного родоразрешения пациенток с вращением плаценты в рубец на матке: Патент № 2706368 Рос. Федерация. № 2019118817; заявл. 18.06.2019; опубл. 18.11.2019. Бюл. № 32. [Kulikov IA, Belousova TN, Sovaev NI, Plakhotina EN, Musaeva SV, Pavlyutina KM, et al. A method of operative delivery of patients with placenta ingrowth into a uterine scar: Patent No. 2706368 of the Russian Federation. 2019. (In Russ.).]

16. Moll W. Structure adaptation and blood flow control in the uterine arterial system after hemochorial placentation.

Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2003; 22(110 Suppl): S19-S27. doi: 10.1016/s0301-2115(03)00169-6

17. Jauniaux E, Ramsay B, Campbell S. Ultrasonographic investigation of placental morphologic characteristics and size during the second trimester of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1994; 170(1 Pt 1): 130-137. doi: 10.1016/s0002-9378(94)70397-3

18. Burton GJ, Woods AW, Jauniaux E, Kingdom JC. Rheological and physiological consequences of conversion of the maternal spiral arteries for uteroplacental blood flow during human pregnancy. *Placenta*. 2009; 30(6): 473-482. doi: 10.1016/j.placenta.2009.02.009

19. Jauniaux E, Burton GJ. Pathophysiology of placenta accreta spectrum disorders: A review of current findings. *Clin Obstet Gynecol*. 2018; 61: 743-754. doi: 10.1097/GRF.0000000000000392

20. Matsumoto L, Hirota Y, Saito-Fujita T, Takeda N, Tanaka T, Hiraoka T, et al. HIF2α in the uterine stroma permits embryo invasion and luminal epithelium detachment. *J Clin Invest*. 2018; 128(7): 3186-3197. doi: 10.1172/JCI98931

21. Tseng JJ, Chou MM, Hsieh YT, Wen MC, Ho ES, Hsu SL. Differential expression of vascular endothelial growth factor, placenta growth factor and their receptors in placenta from pregnancies complicated by placenta accreta. *Placenta*. 2006; 27(1): 70-78. doi: 10.1016/j.placenta.2004.12.011

22. Соколов Д.И., Белякова К.Л., Михайлова В.А., Шиленкова Ю.В., Худинян М.М., Окорокова Л.С., и др. Влияние факторов, секретируемых плацентой, на формирование сосудодобных структур эндотелиальными клетками в присутствии клеток трофобласта. *Медицинская иммунология*. 2017; 19(3): 285-292. [Sokolov DI, Belyakova KL, Mikhailova VA, Shilenkova YuV, Khudinyan MM, Okorokova KS, et al. Effects of placental factors upon development of tubular structures by endothelial cells in presence of trophoblastic cells. *Medical Immunology (Russia)*. 2017; 19(3): 285-292. (In Russ.). doi: 10.15789/1563-0625-2017-3-285-292]

23. Squires R, Wu B, Tawil B. Fibrin sealant as a delivery vehicle for cells, antibiotics, growth factors, and painkillers. *J Appl Biotechnol Bioeng*. 2023; 10(2): 56-64. doi: 10.15406/jabb.2023.10.00328

24. Jauniaux E, Hussein AM, Elbarmelgy RM, Elbarmelgy RA, Burton GJ. Failure of placental detachment in accreta placentation is associated with excessive fibrinoid deposition at the utero-placental interface. *Am J Obstet Gynecol*. 2022; 226(2): 243.e1-243.e10. doi: 10.1016/j.ajog.2021.08.026

25. Копейна Г.С., Замараев А.В., Животовский Б.Д., Лаврик И.Н. Программируемый некроз и регенерация тканей. *Гены & клетки*. 2018; XIII(2): 35-38. [Kopeina GS, Zamaraev AV, Zhivotovsky BD, Lavrik IN. Programmed necrosis and tissue regeneration. *Genes & Cells*. 2018; XIII(2): 35-38. (In Russ.). doi: 10.23868/201808017]

Сведения об авторах

Куликов Ильяс Александрович – кандидат медицинских наук, заведующий акушерским отделением патологии беременности, ГБУЗ МО «Видновский перинатальный центр», e-mail: aesculap@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2460-1623>

Низяева Наталья Викторовна – доктор медицинских наук, заведующая лабораторией патологии репродукции, Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына, ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», e-mail: nizyaeva@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5592-5690>

Сухова Татьяна Владимировна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела патологической анатомии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России, e-mail: tatiana@box.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6127-8688>

Серов Роман Андреевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом патологической анатомии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России, e-mail: seroroman@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7962-7273>

Тихонова Наталия Борисовна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории патологии репродукции, Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына, ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», e-mail: nb-ti@hotmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5437-6933>

Фокина Татьяна Васильевна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории патологии репродукции, Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына, ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», e-mail: tatyana-doc-6@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2467-7660>

Милованов Андрей Петрович – доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный деятель науки Российской Федерации, главный научный сотрудник лаборатории патологии репродукции, Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына, ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», e-mail: a_p_milovanov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8804-0258>

Белоусова Тамара Николаевна – кандидат медицинских наук, главный врач, ГБУЗ МО «Видновский перинатальный центр», e-mail: beltamara1@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3804-7691>

Милюткина Екатерина Романовна – врач акушерского отделения патологии беременности, ГБУЗ МО «Видновский перинатальный центр», e-mail: milyutina.kate@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2701-0607>

Михалева Людмила Михайловна – доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, директор, Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына, ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», e-mail: mikhalevalm@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2052-914X>

Information about the authors

Ilyas A. Kulikov – Cand. Sc. (Med.), Head of the Department of Pregnancy Pathology, Vidnovsky Perinatal Center, e-mail: aesculap@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2460-1623>

Natalia V. Nizyaeva – Dr. Sc. (Med.), Head of the Laboratory of Reproduction Pathology, Avtsyn Research Institute of Human Morphology, Petrovsky National Research Centre of Surgery, e-mail: niziaeva@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5592-5690>

Tatiana V. Sukhacheva – Cand. Sc. (Biol.), Senior Research Officer at the Department of Pathology; A.N. Bakulev Center for Cardiovascular Surgery of the Russian Ministry of Health, e-mail: tatiana@box.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6127-8688>

Roman A. Serov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Pathology, A.N. Bakulev Center for Cardiovascular Surgery of the Russian Ministry of Health, e-mail: seroroman@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7962-7273>

Tatjana V. Fokina – Cand. Sc. (Med.), Senior Research Officer at the Laboratory of Reproduction Pathology, Avtsyn Research Institute of Human Morphology, Petrovsky National Research Centre of Surgery, e-mail: tatyana-doc-6@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2467-7660>

Natalia B. Tikhonova – Cand. Sc. (Biol.), Senior Research Officer at the Laboratory of Reproduction Pathology, Avtsyn Research Institute of Human Morphology, Petrovsky National Research Centre of Surgery, e-mail: nb-ti@hotmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5437-6933>

Andrey P. Milovanov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Leading Research Officer at the Laboratory of Reproduction Pathology, Avtsyn Research Institute of Human Morphology, Petrovsky National Research Centre of Surgery, e-mail: a_p_milovanov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8804-0258>

Tamara N. Belousova – Cand. Sc. (Med.), Head Physician, Vidnovsky Perinatal Center, e-mail: beltamara1@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3804-7691>

Ekaterina R. Milyutina – Obstetrician at the Department of Pregnancy Pathology, Vidnovsky Perinatal Center, e-mail: milyutina.kate@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2701-0607>

Liudmila M. Mikhaleva – Dr. Sc. (Med.), Corresponding Member of RAS, Director, Avtsyn Research Institute of Human Morphology, Petrovsky National Research Centre of Surgery, e-mail: mikhalevalm@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2052-914X>

Вклад авторов

Куликов И.А. – анализ клинических данных пациентов, написание текста статьи.

Низяева Н.В. – анализ данных гистологического исследования, включая полутонкие срезы, и иммуногистохимического исследования.

Суходёва Т.В. – анализ данных гистологического исследования, включая полутонкие срезы, и иммуногистохимического исследования.

Серов Р.А. – написание текста статьи.

Тихонова Н.Б. – анализ данных гистологического исследования, включая полутонкие срезы, и иммуногистохимического исследования.

Фокина Т.В. – постановка иммуногистохимических реакций и анализ результатов.

Милованов А.П. – редактирование текста статьи.

Белоусова Т.Н. – редактирование текста статьи.

Милюткина Е.Р. – анализ историй болезни, сбор материала.

Михалева Л.М. – редактирование текста статьи.

БИОЛОГИЯ И МЕДИЦИНСКАЯ БИОЛОГИЯ BIOLOGY AND MEDICAL BIOLOGY

ДАННЫЕ О РАСПРОСТРАНЕНИИ КЛЕЩА *HAEMAPHYSALIS CONSCINNA* НА ТЕРРИТОРИИ ИРКУТСКОЙ ОБЛАСТИ И РЕСПУБЛИКИ БУРЯТИЯ

Дорощенко Е.К.,
Лисак О.В.,
Сунцова О.В.,
Савинова Ю.С.,
Козлова И.В.

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

Автор, ответственный за переписку:
Дорощенко Елена Константиновна,
e-mail: doroshchenko-virus@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Иксодовый клещ *Haemaphysalis concinna* (Koch, 1844) является переносчиком возбудителей трансмиссивных заболеваний вирусной, бактериальной и протозойной этиологии. Этот клещ, ранее считавшийся в Прибайкалье заносным реликтовым видом, в последнее время демонстрирует тенденцию к увеличению своей численности и расширению территории обитания.

Цель исследования. Обобщение имеющейся и вновь полученной информации о распространении клеща *H. concinna* на территории Иркутской области и Республики Бурятия; сравнительный анализ результатов для выявления динамики развития популяций этого вида иксодовых клещей в Байкальском регионе.

Материалы и методы. Координаты мест обнаружения *H. concinna* в наших исследованиях получены с использованием GPS-навигатора непосредственно в полевых условиях. Клещей отлавливали в период их максимальной активности с растительности с помощью фланелевого флага. Приблизительные географические координаты точек обнаружения клещей *H. concinna* другими исследователями были установлены нами в ходе анализа опубликованных ими карт.

Результаты. В результате обобщения собственных данных и данных из литературных источников было получено 52 геопривязанных точки обнаружения *H. concinna* на территории Байкальского региона. Представлена карта, отражающая распространение *H. concinna* на территории Иркутской области и Республики Бурятия. Показано, что в ряде обследованных районов присутствуют стабильные популяции клеща этого вида, которые имеют тенденцию к увеличению своей численности и расширению ареала.

Выводы. Учитывая эти данные, а также тот факт, что клещи *H. concinna* активно участвуют в циркуляции возбудителей природно-очаговых заболеваний человека и животных, можно сделать вывод о необходимости систематических наблюдений за популяциями этого вида переносчика на территории Байкальского региона.

Ключевые слова: *Haemaphysalis concinna*, популяция, географическое распространение, трансмиссивные инфекции, природные очаги

Статья поступила: 31.03.2023
Статья принята: 25.08.2023
Статья опубликована: 28.09.2023

Для цитирования: Дорощенко Е.К., Лисак О.В., Сунцова О.В., Савинова Ю.С., Козлова И.В. Данные о распространении клеща *Haemaphysalis concinna* на территории Иркутской области и Республики Бурятия. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(4): 80-91. doi: 10.29413/ABS.2023-8.4.9

DATA ON THE DISTRIBUTION OF THE *HAEMAPHYSALIS CONCINNA* TICK IN THE IRKUTSK REGION AND THE REPUBLIC OF BURYATIA

Doroshchenko E.K.,
Lisak O.V.,
Suntsova O.V.,
Savinova Ju.S.,
Kozlova I.V.

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

Corresponding author:
Elena K. Doroshchenko,
e-mail: doroshchenko-virus@mail.ru

ABSTRACT

The ixodid tick *Haemaphysalis concinna* (Koch, 1844) is a carrier of pathogens of vector-borne diseases of viral, bacterial and protozoal etiology. This tick was previously considered an adventive relict species in the Baikal region, but has recently shown a tendency to increase its numbers and expand its habitat.

The aim of the study. To generalize the available and newly received information on the distribution of the *H. concinna* tick in the Irkutsk region and the Republic of Buryatia; to carry out the comparative analysis of the results in order to identify the dynamics of the development of populations of this species of ixodid ticks in the Baikal region.

Materials and methods. The coordinates of *H. concinna* detection points in our studies were obtained using a GPS navigator directly in the field. Ticks were caught during the period of their maximum activity from plants using a flannel flag. Approximate geographic coordinates of *H. concinna* tick detection points were established when analyzing the maps published by other researchers.

Results. As a result of the generalization of our own data and data from literary sources, 52 georeferenced detection points of *H. concinna* were obtained on the territory of the Baikal region. A map showing the distribution of *H. concinna* in the territory of the Irkutsk region and the Republic of Buryatia is presented. It is shown that in a number of surveyed areas there are stable populations of this species of tick, which tend to increase in their numbers and expand their range.

Conclusions. Considering these data, as well as the fact that *H. concinna* ticks are actively involved in the circulation of pathogens of natural focal diseases in humans and animals, we can conclude that it is necessary to systematically monitor the populations of this vector species in the Baikal region.

Key words: *Haemaphysalis concinna*, population, geographical distribution, vector-borne infections, natural foci

Received: 31.03.2023
Accepted: 25.08.2023
Published: 28.09.2023

For citation: Doroshchenko E.K., Lisak O.V., Suntsova O.V., Savinova Ju.S., Kozlova I.V. Data on the distribution of the *Haemaphysalis concinna* tick in the Irkutsk region and the Republic of Buryatia. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(4): 80-91. doi: 10.29413/ABS.2023-8.4.9

ВВЕДЕНИЕ

Иксодовый клещ *Haemaphysalis concinna* (Koch, 1844) (класс Acari, семейство Ixodidae, род *Haemaphysalis* Koch.) – типовой вид для рода *Haemaphysalis*, является древним реликтовым видом, эволюционировавшим во влажном и тёплом климате третичного периода. В настоящее время эти клещи сохранились только в тех биотопах, где сочетание гидротермического фактора благоприятно для их существования [1]. Это самый северный представитель клещей рода *Haemaphysalis*, основная масса видов которого обитает во влажных тропиках и субтропиках. Он колонизирует лиственные и смешанные леса в зоне тёплого умеренного климата Евразии, особенно влажные места обитания, такие как берега озёр и рек. *H. concinna* – экзотический клещ с тремя хозяевами, использует пастбищный тип подстерегания. На протяжении тёплого времени года на растительности и прокормителях могут быть одновременно активны клещи, находящиеся на разных фазах развития. Продолжительность развития одной генерации – 3–5 лет [2–4]. Среди хозяев *H. concinna* зарегистрировано 60 видов диких млекопитающих и 77 видов птиц. Видовой состав хозяев, снабжающих клещей кровью, в каждом регионе различен. Наибольшее видовое разнообразие хозяев *H. concinna* обнаружено на Дальнем Востоке. Эти клещи также часто питаются на скоте и домашних животных [1].

Продолжительность сезона активности *H. concinna* в значительной степени зависит от региона их обитания. Так, на юге Дальнего Востока, в предгорьях Крыма и Кавказа имаго активны с марта-апреля по сентябрь-октябрь. Пик их активности наблюдается в июне-июле. В предгорьях Алтая и Саян взрослые клещи появляются в конце апреля, но исчезают уже в середине августа. Максимум активности клещей здесь наблюдается в конце мая – начале июня. Максимальное количество личинок и нимф встречается везде примерно в одно и то же время – в июне-июле [1].

H. concinna является достоверно подтверждённым переносчиком различных клещевых патогенов, вызывающих болезни человека и животных, и эндемичен на обширных территориях Европы и Азии [5].

В исследовании F. Rubel и соавт. (2018) был проведён анализ данных научной литературы, в результате которого было получено 656 геопривязанных местоположений *H. concinna* в Евразии, представлены современные карты, отражающие географическое распространение и климатическую адаптацию этого вида клеща. Согласно данным авторов, область распространения *H. concinna* простирается от испанского атлантического побережья на западе до российской Камчатки на востоке и разбита на большое число кластеров или отдельных местообитаний. *H. concinna* является вторым по распространённости видом клещей, снятых с птиц, после *Ixodes ricinus* и третьим по распространённости видом клещей, собранных с растительности в Центральной Европе [5].

Распространение *H. concinna* с юга на север находится в диапазоне около 28–64° северной широты. Северная граница распространения *H. concinna* может быть обо-

снованно определена южными районами Республики Якутия, где клещ встречается до 63,8° северной широты [6]. В Центральном Китае клещ *H. concinna* был преимущественно обнаружен до 28° северной широты. Однако три участка в Китае к югу от 28° северной широты, включая самое южное распределение на 21,93° северной широты/101,29° восточной долготы, описанные R.-X. Sun и соавт. (2017) [7], следует интерпретировать с осторожностью. Эти данные не подтверждены другими публикациями. Также известно, что личинки и нимфы *H. concinna* переносятся птицами на большие расстояния, а описанные находки клещей обнаруживались на пути перелётных птиц Восточной Азии/Австралии [5]. То же самое может быть справедливо относительно находки клещей этого вида далеко на севере РФ в районе 87,71° восточной долготы/68,06° северной широты на полуострове Таймыр и в окрестностях Якутска, где клещи, вероятно, занесены с птицами [1]. В связи с этим F. Rubel и соавт. (2018) упомянутые выше участки рассматривали как выбросы, а не как часть диапазона распространения *H. concinna* [5].

В европейской части Евразии этот вид клещей был обнаружен в Испании, Франции, Германии, Австрии, Венгрии, Чехии, Словакии, Италии, Хорватии, Боснии и Герцеговине, Сербии, Польше, Румынии, Греции, Турции, Иране. На востоке Евразии *H. concinna* обнаружен в Китае, Монголии, Вьетнаме, Японии, КНДР, Южной Корее [1, 5]. Значительная часть ареала *H. concinna* находится на территориях, ранее входивших в состав Советского Союза. В бывших республиках СССР места находок *H. concinna* отмечены в Белоруссии, Молдавии, Грузии, Армении, Азербайджане, Казахстане, Киргизии, Туркменистане, Узбекистане [1, 3].

Самые обширные местообитания *H. concinna* на территории России (ранее – на территории Советского Союза), как правило, расположены в предгорьях больших горных систем на юге страны (Кавказ, Памир и Тянь-Шань, Алтай и Саяны) и на Дальнем Востоке. В европейской части России *H. concinna* обитает в Крымском регионе, Краснодарском и Ставропольском краях, а также в северных равнинных районах Чеченской Республики и Республики Дагестан, Республике Ингушетия. Единственная находка клеща этого вида на территории северной части Ростовской области, вероятнее всего, была обусловлена заносом его птицами. На юге Урала клещ *H. concinna* распространён полосой по долине реки Урал в Оренбургской, Челябинской областях и Республике Башкортостан [1].

В азиатской части РФ расположены наиболее крупные части ареала *H. concinna*. Обширные территории обитания находятся в Омской, Новосибирской, Томской областях, в предгорьях Алтая (Кемеровская область, Алтайский и Красноярский край) [1, 8, 9] и Саян (юг Иркутской области, Республика Бурятия) [10–13], в Якутии [6] и на Дальнем Востоке (Забайкальский край (ранее – Читинская область), Амурская область, Хабаровский и Приморский край) [1, 14]. В Петропавловск-Камчатский клещ *H. concinna* был завезён вместе с крысами (единичная находка личинки). Клещи этого вида периодически завоз-

яются на остров Сахалин со скотом из Приморского края, однако не адаптируются на острове [1].

В крымских горах высота обитания этого клеща достигает 1200 м, на Кавказе – 2000 м, на Тянь-Шане – 2500 м, в Сихотэ-Алине – 700–800 м [1, 2].

Выяснение особенностей распространения *H. concinna* представляет научный интерес как с точки зрения изучения эволюции и зоогеографии иксодовых клещей рода *Haemaphysalis*, так и в связи с их возможной ролью в передаче некоторых трансмиссивных заболеваний. Этот вид является вектором для передачи вируса клещевого энцефалита. Установлено естественное заражение имаго клещей *H. concinna* и их способность сохранять и передавать возбудителей туляремии, бруцеллёза, листериоза, североазиатского клещевого сыпного тифа, пироплазмоза, западного энцефалита лошадей, японского энцефалита [1, 5]. Есть доказательства того, что *H. concinna* является вектором *Rickettsia heilongjiangensis* – возбудителя дальневосточной пятнистой лихорадки [15, 16]. Кроме того, из клещей этого вида выделены нуклеиновые кислоты вируса Бурана (BURV) и мышинного гаммагерпесвируса 68 [17, 18], бактерий *Anaplasmas* sp. [19], *Ehrlichia* sp. [19, 20], *Candidatus Neoehrlichia mikurensis*, *Borrelia* sp., *Rickettsia* sp., *Coxiella burnetii* [5], простейших *Babesia* sp., *Theileria* sp. [5, 21]. Проблема возможной роли *H. concinna* в циркуляции вышеупомянутых возбудителей на определённой территории не может быть решена без чёткого понимания особенностей распространения этого вида.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сопоставление результатов собственных многолетних наблюдений, проведённых в Иркутской области и Республике Бурятия, с данными других авторов, начиная с момента первого упоминания о находке здесь *H. concinna*, для выявления динамики развития популяции этого вида иксодовых клещей в Байкальском регионе Российской Федерации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С целью мониторинга мест обитания и дальнейшего исследования на предмет обнаружения в них патогенов клещи *H. concinna* были собраны с растительности на флаг. Сборы клещей осуществлялись с середины апреля до конца июня. Координаты точек сбора клещей определялись с помощью многофункционального навигатора GPSMAP 78s (Garmin, Тайвань). Проведено обследование 21 из 33 районов Иркутской области и 9 из 21 района Республики Бурятия.

Для наглядного графического представления информации о распространении клеща *H. concinna* в Прибайкалье за основу была взята карта, опубликованная F. Rubel и соавт. [5]. Отмеченные на ней точки были оцифрованы и дополнены результатами, полученными в ходе собственных многолетних наблюдений. Авторство ранее

указанных на карте точек находок клещей *H. concinna* было определено с помощью текстовых и графических данных, опубликованных N.N. Lebedeva и соавт. (1981) [1], Г.А. Данчиновой и соавт. (2012) [22]. При выборе мест отлова клещей мы опирались на ранее опубликованные данные наших коллег из Иркутского НИИ эпидемиологии и микробиологии [10, 22, 23] и Иркутского научно-исследовательского противочумного института Сибири и Дальнего Востока [11, 12].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Одним из регионов-кластеров, где наблюдается скопление мест обитания *H. concinna*, является Прибайкалье – горная область на юге Восточной Сибири, прилегающая с запада и востока к озеру Байкал в Иркутской области и Республике Бурятия.

На первом этапе нашего исследования мы провели анализ данных, опубликованных в научной литературе, по распространению *H. concinna* в Прибайкалье от момента первых находок до начала наших исследований, что позволило наметить точки для проведения мониторинга. До настоящего момента времени было опубликовано только несколько карт, описывающих распределение этого вида клещей в Евразии [1, 2, 14]. В исследовании F. Rubel и соавт. (2018) все полученные ранее сведения были обобщены, проанализированы с помощью цифровой карты мира по климатической классификации Кёппена – Гейгера и представлены в виде современных карт, отражающих географическое распространение и климатическую адаптацию *H. concinna* в Евразии. Одну из таких карт мы взяли за основу для наглядного географического представления материала. В таблице 1 представлены данные, которые были собраны авторами статьи с 1990 г. до настоящего времени, и данные, опубликованные ранее другими авторами.

До конца 70-х гг. XX в. в Прибайкалье были зарегистрированы лишь две единичные находки клещей *H. concinna*. Этот вид считался заносным и лишь изредка обнаруживался на растительности и прокормителях [4]. Первое сообщение о находке *H. concinna* вблизи г. Иркутска относится к 1950 г. [24]. Позднее нимфа *H. concinna* была встречена на рябчике в Усольском районе [25]. Этот факт подвергает сомнению предположение, что *H. concinna* занесён в Прибайкалье птицами, так как рябчик не является перелётной птицей [23]. С конца 1970-х годов *H. concinna* постоянно обнаруживался на территории Усольского района в количестве от одного до пяти экземпляров, что также исключает занос птицами как причину его присутствия здесь. В июне 1983 г. в этом районе удалось собрать 57 особей этого вида, причём его обилие на одном из участков составило 38 экз. на 1 фл./км. Клещ встречался по надпойменным террасам в берёзовых и смешанных разнотравных лесах по пологим склонам возвышенностей на вырубках. Но чаще, чем в других местах, он встречался на обочинах старых лесовозных дорог [4, 23]. Было показано существование стабильных локальных популяций этого кле-

ща в нижнем течении р. Белая, в долине р. Хайта, окрестностях пос. Арансахой. В 2008 г. в окрестностях этого посёлка нами собрано на флаг 5 экз. клещей *H. concinna*. При проведении мониторинга в 2019–2022 гг. осуществлено обследование окрестностей деревни Арансахой и поймы р. Хайта. Необходимо отметить, что точки сбора клещей и протяжённость маршрута в эти годы были сходными. Количество клещей *H. concinna*, отловленных с растительности на флаг, отражено в таблице 1. В 2019 г. было собрано 88 экз., в 2020 г. – 108 экз., в 2021 г. – 141 экз., в 2022 г. – 167 экз.

При проведении мониторинговых исследований в природных очагах клещевых инфекций в пригородных зонах г. Иркутска единичные экземпляры *H. concinna* обнаруживались вдоль основных автомагистралей (табл. 1). В 1992 г. на дороге, примыкающей к Байкальскому тракту, нами собрано с растительности на флаг 2 экз. (43 км). В 2020 г. на 53 км данного тракта обнаружен 1 экз. *H. concinna*. В 2014 г. на 7–9 км дороги в Мельничную падь был собран 1 экз. *H. concinna*. В 2021 и 2022 гг. нами было обнаружено по 1 экз. клещей в окрестностях деревни Добролёт (Голоустненский тракт). В июне 2011 г. в Ангарском районе на растительности был найден самец клеща этого вида [26].

С начала 1980-х годов *H. concinna* в единичных экземплярах регулярно встречается в других районах Прибайкалья. Так, в 1970 г. клещи этого вида были выявлены в Аларском районе [13], в 1987 г. – в Баяндаевском [23], в 2007 г. – в Нукутском [22]. Спустя 22 года нам удалось собрать 2 экз. клещей *H. concinna* в окрестностях села Тургеневка Баяндаевского района. Местобитания клещей были выявлены районах Усть-Ордынского Бурятского автономного округа (УОБО). В диссертационной работе О.В. Мельниковой (2018) сообщалось об отлове 163 экз. *H. concinna* на Качугском тракте и территории УОБО в период с 2005 по 2015 г. В 2008 г. в этом районе нами был отловлен на флаг 51 экз. *H. concinna* на обочине дороги д. Еловка – п. Красный Яр; 1 экз. этого клеща был собран в 2009 г. в 1 км от посёлка Усть-Орда. Е.А. Вершининым и соавт. сообщалось об обнаружении устойчивой популяции клещей этого вида, обитающей на заболоченном участке заброшенной лесовозной дороги, между елово-зеленомошным лесом и распаханными сельхоз-угодьями в окрестностях деревни Еловка. Численность *H. concinna* на этом участке достигала 14 экз. на флаго-час [27]. С 2009 по 2012 г. в Эхирит-Булагатском районе нами было собрано с растительности на флаг 169 экз. *H. concinna*. В период мониторинга 2013–2022 гг. нами было отловлено в общей сложности 388 экз. *H. concinna*. Клещи были собраны с растительности в смешанном лесу, в берёзовых колках, вдоль тропинок и дорог, в кустарниковых зарослях и на территории заболоченного луга. Нами отмечено некоторое снижение численности клещей *H. concinna* начиная с 2016 г., что может быть связано с подсыханием кочкарниковых болот, а также с переносом выпаса скота на другие пастбища. В 2021 г. в этих точках удалось собрать только 6 экз. *H. concinna*, что обусловлено затоплением участков мониторинга в связи с крайне снежной зимой и обилием дождей в начале весны этого года.

Первое упоминание о находках клещей *H. concinna* в Черемховском районе датируется 1970 г. [13]. Нами клещи этого вида обнаруживались в окрестностях деревни Тальники в 1992 г. (2 экз.) и вблизи села Нижняя Иреть в 2020 г. (17 экз.). В литературе есть данные о присутствии клещей *H. concinna* в Зиминском, Качугском и Слюдянском районах Иркутской области [22, 27].

Клещ *H. concinna* гораздо реже нападает на человека и имеет меньшее эпидемиологическое значение в передаче возбудителей инфекций, чем таёжный клещ. Это подтверждают данные Центра диагностики и профилактики клещевых инфекций НЦ ПЗСРЧ СО РАМН. В 2007–2011 гг. было зарегистрировано только 7 обращений по случаю укусов людей клещами этого вида (4 самки и 3 самца). Нападения происходили на протяжении всего весенне-летнего периода – с апреля по август. География обращений с укусами клещей *H. concinna* ещё раз доказывает их широкое распространение в Предбайкалье: это Эхирит-Булагатский район (Гаханы, 2007), окрестности городов Шелехова (2008) и Иркутска (2008), Качугский район (2010), Усольский район (2011), пос. Оёк и д. Ревякино Иркутского района [26]. Эти данные также были учтены при составлении карты распространения клеща *H. concinna* на территории Иркутской области.

Клещ *H. concinna* в Республике Бурятия характеризуется спорадической встречаемостью и мозаичностью распределения по территории. В литературе имеются упоминания об единичных находках клещей этого вида в Баргузинском, Прибайкальском [10, 11], Иволгинском, Селенгинском [4, 12, 14], Кабанском и Тункинском районах [4, 10]. Нами клещи *H. concinna* были обнаружены в 1992 г. в окрестностях реки Мишиха (Кабанский район, 1992), пойме реки Иркут (Тункинский район, 1992, 2019), окрестностях Гусиноозерска (Селенгинский район, 2019). В 2021 г. нами выявлены клещи этого вида на дороге, ведущей к п. Усть-Баргузин (1 экз.), и на полуострове Святой Нос (2 экз.) (Баргузинский район, 2021).

На территории Прибайкалья имеются зоны симпатрии клещей разных видов, при этом в лесных и таёжных ландшафтах, как правило, доминирует клещ *I. persulcatus*, а в степных – клещи рода *Dermacentor*. Эти виды клещей значительно различаются как по территориальному распределению, так и по пикам активности, поэтому редко удаётся собрать в одной природной станции представителей всех трёх родов одновременно.

При проведении мониторинговых исследований (2018–2022 гг.) в Усольском, Эхирит-Булагатском и Черемховском районах нами наряду с *H. concinna* были собраны клещи *I. persulcatus* и *Dermacentor* sp. При этом на долю *H. concinna* в общем сборе отловленных клещей в Усольском районе приходилось от 51,4 до 95,4 %, в Эхирит-Булагатском – от 11,3 до 28,9 %. Нужно отметить, что сравнение количества клещей разных видов осуществлялось при их одновременном отлове в одной и той же точке мониторинга. В 2020 г. в Черемховском районе в окрестности села Нижняя Иреть с растительности были одномоментно собраны клещи трёх видов, и самым многочисленным из них оказался *H. concinna* (46 %).

ТАБЛИЦА 1
МЕСТА ОБНАРУЖЕНИЯ КЛЕЩЕЙ *HAEMAPHYSALIS CONCINNA* НА ТЕРРИТОРИИ ОБСЛЕДОВАННЫХ РАЙОНОВ ИРКУТСКОЙ ОБЛАСТИ И РЕСПУБЛИКИ БУРЯТИЯ

TABLE 1
POINTS OF DETECTION OF *HAEMAPHYSALIS CONCINNA* TICKS ON THE TERRITORY OF THE SURVEYED DISTRICTS OF THE IRKUTSK REGION AND THE REPUBLIC OF BURYATIA

Район, где обнаружены клещи <i>H. concinna</i>	Год сбора	Координаты местности	Кол-во находок	Ссылка
Иркутская область				
Иркутский район				
Рекреационная зона г. Иркутска*	1950	–	1	[24]
Окрестности г. Иркутска*	2008	52.292° с. ш., 104.238° в. д.	1	[26]
Мельничная падь, 7–9 км дороги 25Н-218	2014	52.1749° с. ш., 104.3145° в. д.	1	
Байкальский тракт, 43 км	1992	52.0345° с. ш., 104.6454° в. д.	2	
Пос. Большая Речка, 53 км Байкальского тракта	2020	51.957° с. ш., 104.755° в. д.	1	
Голоустненский тракт, пойма р. Ушаковка*	–	52.330° с. ш., 104.810° в. д.	–	[13]
Голоустненский тракт, д. Добролёт	2021 2022	52.2517° с. ш., 104.8402° в. д.	1 1	
Александровский тракт, пойма реки*	2006	52.887° с. ш., 103.797° в. д.	–	[22]
Окрестности пос. Усть-Балей*	2006	52.648° с. ш., 103.984° в. д.	–	[22]
Окрестности с. Московщина	2022	52.547° с. ш., 104.116° в. д.	2	
Качугский тракт, пос. Оёк*	2011	52.576° с. ш., 104.470° в. д.	1	[26]
Деревня Ревякина*	2011	52.582° с. ш., 104.623° в. д.	1	[26]
Ангарский район*	2011	52.406° с. ш., 103.965° в. д.	1	[26]
Шелеховский район , окрестности г. Шелехова*	2008	52.209° с. ш., 104.133° в. д.	1	[26]
Слюдянский район				
Окрестности г. Слюдянка*	2011	51.712° с. ш., 103.583° в. д.	1	[27]
Трасса Р-258, окрестности пос. Мурино*	2011	51.465° с. ш., 104.414° в. д.	–	[27]
Усольский район				
Пойма р. Хайта*	1965	–	1 нимфа	[25]
Пойма р. Хайта*	1970	52.646° с. ш., 103.350° в. д.	–	[13]
Пойма р. Хайта, дорога к д. Арансахой	2019	52.694° с. ш., 103.286° в. д.	45	
	2020	52.702° с. ш., 103.280° в. д.	56	
	2021	52.701° с. ш., 103.276° в. д.	79	
	2022	52.694° с. ш., 103.282° в. д.	70	
1,7 км на юго-запад от д. Арансахой, пойма р. Хайта	2019	52.624° с. ш., 103.234° в. д.	43	
	2020	52.622° с. ш., 103.235° в. д.	52	
	2021	52.622° с. ш., 103.232° в. д.	62	
	2022	52.624° с. ш., 103.230° в. д.	97	

ТАБЛИЦА 1 (продолжение)

TABLE 1 (continued)

Окрестности д. Арансахой	2008	52.636° с. ш., 103.221° в. д.	5	
В нижнем течении р. Белая*	1987	–	2-57	[23]
В долине р. Хайта*	1987	–		[23]
Аларский район*	1970	53.209° с. ш., 103.191° в. д.	–	[13]
Нукутский район*	2007	53.77° с. ш., 103.12° в. д.	–	[22]
Баяндаевский район				
Трасса 25Н-013 между с. Ользоны и д. Люры*	1987	52.932° с. ш., 105.370° в. д.	–	[23]
С. Тургеневка	2009	53.016° с. ш., 105.656° в. д.	2	
Эхирит-Булагатский район				
Пойма р. Мурын*	2006	52.720° с. ш., 104.875° в. д.	–	[22]
Около с. Гаханы*	2007	53.048° с. ш., 104.893° в. д.	1	[26]
3–4 км от д. Еловка по дороге к д. Красный Яр (обочина дороги)	2008	52.593° с. ш., 104.835° в. д. 52.585° с. ш., 104.845° в. д.	32	
6–7 км от д. Еловка по дороге к д. Красный Яр (обочина дороги)	2008	52.575° с. ш., 104.868° в. д. 52.569° с. ш., 104.880° в. д.	19	
4,5 км от д. Еловка, (смешанный лес, берёзовые колки, кустарниковые заросли, слегка заболоченный луг)	2009–2012	52.584° с. ш., 104.849° в. д.	169	
	2013	Территория в пределах координат:	84	
	2014		80	
	2015	52.578° с. ш., 104.877° в. д.	59	
	2016		21	
	2017	52.568° с. ш., 104.860° в. д.	15	
	2018		27	
	2019	52.591° с. ш., 104.852° в. д.	21	
	2020		31	
	2021	52.579° с. ш., 104.832° в. д.	6	
	2022		44	
1 км от Усть-Орды	2009	52.822° с. ш., 104.810° в. д.	1	
Черемховский район				
Дорога в д. Нижняя Иреть*	1970	52.825° с. ш., 102.496° в. д.	–	[13]
Окрестности д. Тальники	1992	52.784° с. ш., 102.440° в. д.	2	
Окрестности с. Нижняя Иреть	2020	52.969° с. ш., 102.501° в. д.	17	
Зиминский район, берег р. Кимильтей*	2007	54.185° с. ш., 102.017° в. д.	–	[22]
Качугский район				
Пойма р. Манзурка, трасса 25Н-013*	2006	53.700° с. ш., 105.978° в. д.	–	[22]
Пойма р. Куленга*	2006	53.774° с. ш., 105.361° в. д.	–	[22]
Окрестности пос. Качуг*	2010	–	1	[26]

ТАБЛИЦА 1 (продолжение)

TABLE 1 (continued)

Республика Бурятия				
Баргузинский район				
Пойма р. Баргузин*	1970	53.867° с. ш., 109.953° в. д.	1	[10]
Дорога на г. Усть-Баргузин	2021	53.2914° с. ш., 108.8439° в. д.	1	
Полуостров Святой Нос	2021	53.6805° с. ш., 108.9885° в. д.	2	
Прибайкальский район				
Пойма р. Иркилик, дорога Р438*	1962	52.154° с. ш., 107.753° в. д.	–	[11]
Пойма р. Хаим*	1970	52.688° с. ш., 108.509° в. д.	–	[10]
Иволгинский район				
Участок вдоль трассы А-340*	1974	51.687° с. ш., 107.162° в. д.	–	[14]
Берег р. Селенги вдоль трассы Р-258*	2006	51.539° с. ш., 107.346° в. д.	–	[22]
Селенгинский район				
Окрестности г. Гусиноозерска	2019	51.234° с. ш., 106.586° в. д.	6	
Пойма р. Селенги вдоль трассы А-340*	2006	51.033° с. ш., 106.653° в. д.	–	[22]
Кабанский район				
Р. Мишиха	1992	51.629° с. ш., 105.539° в. д.	1	
Пойма р. Большая Култушная*	1970	51.883° с. ш., 106.135° в. д.	–	[10]
Пойма р. Большая Речка*	1970	51.743° с. ш., 106.463° в. д.	–	[10]
Пойма р. Селенги около с. Никольск*	1966	52.061° с. ш., 106.864° в. д.	–	[12]
Окрестности с. пос. Оймурское*	2006	52.338° с. ш., 106.851° в. д.	–	[22]
Тункинский район				
Трасса А-333, пойма р. Иркут*	1970	51.696° с. ш., 102.041° в. д.	–	[10]
Окрестности пос. Тунка, р. Ахалик*	1970	51.770° с. ш., 102.604° в. д.	–	[10]
Пойма р. Иркут	1992	–	27	
Берег реки в сторону от трассы А-333	2019	51.6179° с. ш., 102.7160° в. д.	1	

Примечание. * – данные получены из литературных источников; «–» – данные отсутствуют.

По нашим наблюдениям, в Усольском районе можно говорить о вытеснении клеща *I. persulcatus* клещом *H. concinna*. Если в 80-е годы здесь находили лишь единичные экземпляры [27], то в настоящее время процентное отношение *H. concinna* от общего количества отловленных здесь клещей составляет 51–95 % (табл. 2). В Эхи-

рит-Булагатском районе численность *H. concinna* значительно варьирует в разные годы. При этом доля клещей этого вида от общего количества клещей в сборе составляет 11–30 %. Эти данные свидетельствуют о наличии стабильных популяций клеща *H. concinna* в указанных трёх районах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в ходе проведённого исследования нами обобщены и существенно дополнены имеющиеся данные по распространению клеща *H. concinna* на территории Прибайкалья. Этот клещ обнаружен на территории 12 из 21 обследованного нами района Иркутской области и в 6 из 9 изученных районов Республики Бурятия. Полученные результаты свидетельствуют о спорадической встречаемости и мозаичности распределения клеща этого вида на территории Прибайкалья. Отмечено, что в последние десятилетия в связи с благоприятным изменением теплового режима отмечается тенденция к расширению ареала теплолюбивых клещей *H. concinna*. Он всё чаще встречается на старых лесовозных дорогах, вырубках, во вторичных смешанных лесах, подсыхающих кочкарниковых болотах на территории тех районов Иркутской области, в которых ранее не встречался.

Нами подтверждено существование устойчивых локальных популяций *H. concinna* на территории Эхирит-Булагатского, Усольского, и, по всей видимости, Черемховского районов Иркутской области (табл. 2). На основании наших наблюдений за населением иксодовых клещей в Усольском районе можно предположить, что в определённых природных стациях происходит вытеснение клеща *I. persulcatus* клещом *H. concinna*. В Иркутском районе *H. concinna* регулярно обнаруживается на дорогах, прилегающих к ведущим магистралям, но в единичных экземплярах.

На рисунке 1 отмечены все места обитания *H. concinna* на территории Прибайкалья, которые нам удалось установить к настоящему моменту. Можно предположить, что ареал этого вида клеща приурочен к южным районам Иркутской области. Распространение *H. concinna* установлено в диапазоне от 51.465° до 54.185° с. ш. Из обследованных нами районов, в которых этот клещ

не был обнаружен, все находятся севернее этих границ. Однако это может быть связано с большей удалённостью этих территорий от г. Иркутска, а значит, и более редким их мониторингом. Наиболее северные районы в ходе данного исследования не были обследованы. Мы не встретили в литературе сообщений других авторов о находках этого клеща на более северных территориях Иркутской области.

В Республике Бурятия нами добавлено несколько новых точек выявления клещей *H. concinna*. Это две геопривязанные точки в Баргузинском районе и по одной точке в Кабанском, Селенгинском и Тункинском районах (табл. 1). Остальные были определены в результате анализа публикаций других авторов [10, 13, 14] и представленных ими карт распространения данного вида клеща [1, 5, 22]. Как и в Иркутской области, более обследованными оказались районы, прилегающие к озеру Байкал и находящиеся на пути основных автомагистралей (табл. 1, рис. 1). Распространение *H. concinna* установлено в диапазоне от 51.033° до 53.867° с. ш. Однако мы можем предположить, что достаточно велика вероятность обнаружения *H. concinna* на территории других районов Республики Бурятия, находящихся южнее оз. Байкал, так как этот клещ обнаружен в южных районах Забайкальского края (ранее – Читинская область) [1, 14] и в северных районах Монголии [4].

Несмотря на то, что *H. concinna* не является доминирующим видом иксодовых клещей на территории Прибайкалья, он может играть определённую эпидемиологическую роль в качестве вектора ряда трансмиссивных заболеваний. Нужно учитывать, что некоторые природные очаги на территории Прибайкалья являются зонами симпатрии клещей родов *Ixodes*, *Dermacentor*, *Haemaphysalis*. Эти близкородственные клещи могут сохранять и передавать одних и тех же возбудителей, питаясь на одних и тех же прокормителях, что способствует более широкому распространению патогенов

ТАБЛИЦА 2
ПРОЦЕНТНОЕ СООТНОШЕНИЕ КЛЕЩЕЙ РАЗНЫХ ВИДОВ
В ТРЁХ РАЙОНАХ ИРКУТСКОЙ ОБЛАСТИ

TABLE 2
PERCENTAGE OF TICKS OF DIFFERENT SPECIES IN THREE
DISTRICTS OF THE IRKUTSK REGION

Район Иркутской области	Вид клеща	Количество собранных особей / доля в % по годам				
		2018	2019	2020	2021	2022
Эхирит-Булагатский	<i>I. persulcatus</i>	197 / 86,4	69 / 76,7	139 / 81,8	47 / 88,7	108 / 71,1
	<i>H. concinna</i>	27 / 11,8	21 / 23,3	31 / 18,2	6 / 11,3	44 / 28,9
	<i>Dermacentor</i> sp.	4 / 1,8	–	–	–	–
Усольский	<i>I. persulcatus</i>	–	6 / 6,4	102 / 48,6	25 / 25,1	8 / 4,6
	<i>H. concinna</i>	–	88 / 93,6	108 / 51,4	141 / 84,9	167 / 95,4
Черемховский	<i>I. persulcatus</i>	–	–	13 / 35,1	–	–
	<i>H. concinna</i>	–	–	17 / 46,0	–	–
	<i>Dermacentor</i> sp.	–	–	7 / 18,9	–	–

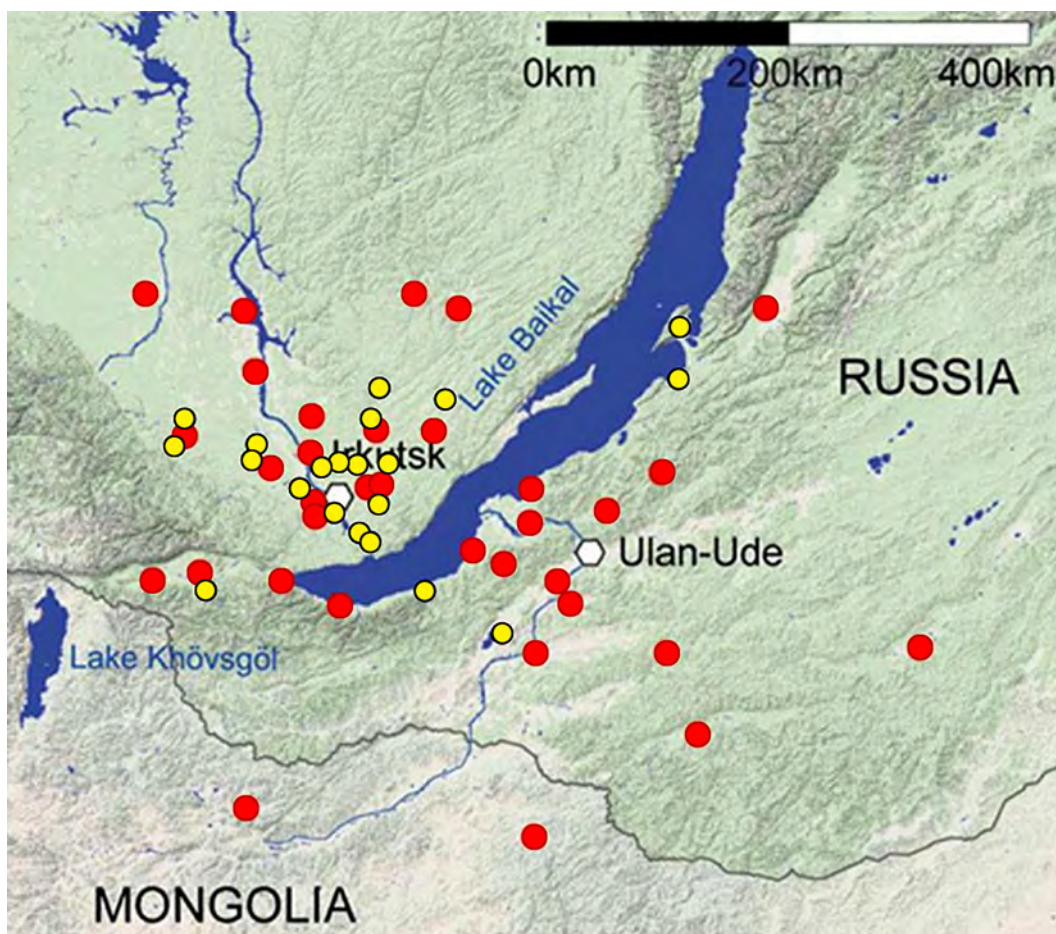


РИС. 1.

Точки обнаружения клеща *H. concinna* в районах Иркутской области и Республике Бурятия: жёлтым цветом обозначены точки, выявленные нами и наложенные на карту, опубликованную ранее (цит. по [5])

FIG. 1.

The detection points of the *H. concinna* tick in the Irkutsk region and the Republic of Buryatia: the yellow color indicates the points identified by us and superimposed on the map which was published earlier [5]

по разным биотопам. В свою очередь, переход возбудителей трансмиссивных заболеваний от одного вектора к другому через одних и тех же резервуарных хозяев может способствовать более интенсивной генетической их изменчивости и таким образом ускорять эволюцию патогенов.

Настоящий сбор и анализ данных можно рассматривать только как первый шаг на пути к более полному определению распространения *H. concinna* и последующему выявлению его участия в сохранении и передаче возбудителей трансмиссивных заболеваний человека и животных в природных очагах на прилегающих к озеру Байкал территориях.

Финансирование

Исследование выполнено при финансовой поддержке фундаментальных научных исследований по государственной теме № 121022500179.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Lebedeva NN, Korenberg EI. Distribution of *Haemaphysalis concinna* Koch in the Soviet Union and some general features of its ecology. *Folia Parasitologica (Praga)*. 1981; 28: 249-261.
2. Колонин Г.В. Мировое распространение иксодовых клещей (Под *Haemaphysalis*). М.: Наука; 1978. [Kolonin GV. World distribution of ixodid ticks (*Haemaphysalis* genus). Moscow: Nauka; 1978. (In Russ.).]
3. Филиппова Н.И. Иксодовые клещи подсемейства *Amblyomminae*. Фауна России и сопредельных стран. Паукообразные. СПб.: Наука; 1997; 4(5): 436. [Filippova NI. Ixodid ticks of the *Amblyomminae* subfamily. *Fauna of Russia and Neighboring Countries. Arachnids*. St. Petersburg: Nauka; 1997; 4(5): 436. (In Russ.).]
4. Данчинова Г.А., Хаснатинов М.А., Злобин В.И., Козлова И.В., Верховина М.М., Сунцова О.В. и др. Иксодовые клещи юга Восточной Сибири и Монголии и их спонтанная зараженность возбудителями природно-очаговых трансмиссивных инфекций. *Бюллетень сибирской медицины*. 2006; 1: 137-143. [Danchinova GA, Khasnatinov MA, Zlobin VI, Kozlova IV, Verkhovina MM, Sountsova OV, et al. Ixodid ticks in Southern part of East-

ern Siberia and Mongolia and their spontaneous infectiveness by infectious agents. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2006; 1: 137-143. (In Russ.)). doi: 10.20538/1682-0363-2006-137-143

5. Rubel F, Brugger K, Walter M, Vogelgesang JR, Didyk YM, Fuc S, et al. Geographical distribution, climate adaptation and vector competence of the Eurasian hard tick *Haemaphysalis concinna*. *Ticks Tick Borne Dis*. 2018; 9(5): 1080-1089. doi: 10.1016/j.ttbdis.2018.04.002

6. Решетников А.Д., Барашкова А.И., Прокопьев З.С. Виды иксодид (Ixodida: Ixodidae) из Якутии. *Материалы 5-й международной научно-практической конференции (30 ноября 2014)*. Белгород; 2014; 1: 141-143. [Reshetnikov AD, Barashkova AI, Prokopiev ZS. Ixodida species (Ixodida: Ixodidae) from Yakutia. *Materialy 5-y mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii (30 noyabrya 2014)*. Belgorod; 2014; 1: 141-143. (In Russ.)].

7. Sun RX, Lai SJ, Yang Y, Li XL, Liu K, Yao HW, et al. Mapping the distribution of tickborne encephalitis in mainland China. *Ticks Tick Borne Dis*. 2017; 8(4): 631-639. doi: 10.1016/j.ttbdis.2017.04.009

8. Дорощенко Е.К., Лисак О.В., Хазова Т.Г., Пар В.А., Козлова И.В. Выявление природных очагов гранулоцитарного анаплазмоза (ГАЧ) и моноцитарного эрлихиоза человека (МЭЧ) на территории Красноярского края. *Acta biomedica scientifica*. 2013; 2(90): 106-110. [Doroshchenko EK, Lisak OV, Khazova TG, Par VA, Kozlova IV. Identification of human granulocytic anaplasmosis and monocytic ehrlichiosis natural foci in the Krasnoyarsk territory. *Acta biomedica scientifica*. 2013; 2(90): 106-110. (In Russ.)].

9. Романенко В.Н. Особенности биологии клещей, обитающих в окрестностях города Томска. *Паразитология*. 2005; 39(5): 365-370. [Romanenko VN. The peculiarities of the biology of ticks inhabiting the environs of Tomsk city. *Parazitologiya*. 2005; 39(5): 365-370. (In Russ.)].

10. Горин О.З., Шихарбиев Б.В., Котух О.А., Ступина А.Г. К вопросу о влиянии хозяйственной деятельности человека на формирование природных очагов КЭ. *Тезисы докладов 2-го акарологического совещания*. Киев; 1970: 152-153. [Gorin OZ, Shikharbeev BV, Kotukh OA, Stupina AG. On the impact of human economic activity on the formation of natural foci of tick-borne encephalitis. *Tezisy dokladov 2-go akarologicheskogo soveshchaniya*. Kyiv; 1970: 152-153. (In Russ.)].

11. Емельянова Н.Д., Козловская О.Л. Некоторые итоги и задачи изучения иксодовых клещей Восточной Сибири и Дальнего Востока. *Известия Иркутского научно-исследовательского противочумного института Сибири и Дальнего Востока*. 1962; 24: 49-353. [Emelyanova ND, Kozlovskaya OL. Some results and objectives of the study of ixodid ticks in Eastern Siberia and the Far East. *Izvestiya Irkutskogo nauchno-issledovatel'skogo protivochumnogo instituta Sibiri i Dal'nego Vostoka*. 1962; 24: 49-353. (In Russ.)].

12. Пауллер О.Ф., Ельшанская Н.И., Швецова И.В. Эколого-фаунистический очерк эктопаразитов мелкопитающих и птиц в туляремийном очаге в дельте р. Селенги. *Известия Иркутского государственного научно-исследовательского противочумного института Сибири и Дальнего Востока*. 1966; 26: 322-332. [Pauller OF, Elshanskaya NI, Shvetsova IV. Ecological and faunistic essay on ectoparasites of small-feeders and birds in a tularemia focus in the delta of the Selenga river. *Izvestiya Irkutskogo nauchno-issledovatel'skogo protivochumnogo instituta Sibiri i Dal'nego Vostoka*. 1966; 26: 322-332. (In Russ.)].

13. Шихарбиев Б.В. Материалы к изучению фауны и экологии клещей семейства Ixodidae в Иркутской области. *Научные труды Иркутского НИИ эпидемиологии и микробиологии*. 1970; 9: 37-46. [Shikharbeev BV. Materials for the study of the fauna and ecology of ticks of the Ixodidae family in the Irkutsk region. *Nauchnye trudy Irkutskogo NII epidemiologii i mikrobiologii*. 1970; 9: 37-46. (In Russ.)].

14. Вершинина Т.А. Иксодовые клещи Азиатской России. В кн.: *Опыт создания карты иксодовых клещей Азиатской России*. Иркутск; 1974: 17-36. [Vershinina TA. Ixodid ticks of Asiatic Russia. In: *Experience in creating a map of ixodid ticks in Asiatic Russia*. Irkutsk; 1974: 17-36. (In Russ.)].

15. Mediannikov OY, Sidelnikov Y, Ivanov L, Fournier P-E, Tarasevich I, Raoult D. Far-Eastern tick-borne rickettsiosis: Identification of two new cases and tick vector. *Ann N Y Acad Sci*. 2006; 1078: 80-88. doi: 10.1196/annals.1374.010

16. Shpynov S, Fournier PE, Rudakov N, Tankibaev M, Tarasevich I, Raoult D. Detection of a *Rickettsia* closely related to *Rickettsia aeschlimannii*, "*Rickettsia heilongjiangensis*", *Rickettsia* sp. strain RpA4, and *Ehrlichia muris* in ticks collected in Russia and Kazakhstan. *J Clin Microbiol*. 2004; 42(5): 2221-2223. doi: 10.1128/JCM.42.5.2221-2223.2004

17. Львов Д.К., Альховский С.В., Щелканов М.Ю., Щетинин А.М., Дерябин П.Г., Гительман А.К., и др. Таксономический статус вируса Бурана (BURV) (Bunyaviridae, Nairovirus, Tamdy group), выделенного из клещей *Haemaphysalis punctata* Canestrini et Fanzago, 1877 и *Haem. concinna* Koch, 1844 (Ixodidae, Haemaphysalinae) в Кыргызстане. *Вопросы вирусологии*. 2014; 59: 10-15. [Lvov DK, Alkhovsky SV, Shchelkanov MYu, Shchetinin AM, Deryabin PG, Gitelman AK, et al. Taxonomic status of Burana virus (BURV) (Bunyaviridae, Nairovirus, Tamdy group) isolated from *Haemaphysalis punctata* Canestrini et Fanzago, 1877 and *Haem. concinna* Koch, 1844 (Ixodidae, Haemaphysalinae) ticks in Kyrgyzstan. *Problems of Virology*. 2014; 59: 10-15. (In Russ.)].

18. Vrbova M, Belvonicova P, Kovalova A, Matuskova R, Slovak M, Kudelova M. Molecular detection of murine gamma-herpesvirus 68 (MHV-68) in *Haemaphysalis concinna* ticks collected in Slovakia. *Acta Virol*. 2016; 60(4): 426-428. doi: 10.4149/av_2016_04_426

19. Rar V, Epikhina T, Pukhovskaya N, Vysochina N, Ivanov L. Genetic variability of Anaplasmataceae bacteria determined in *Haemaphysalis* spp. and *Dermacentor* sp. ticks on the territory of the Russian Far East. *Mol Gen Microbiol Virol*. 2013; 28: 56-63. doi: 10.3103/S0891416813020055

20. Дорощенко Е.К., Лисак О.В., Пар В.А., Сунцова О.В., Савинова Ю.С., Козлова И.В. Видовое и генетическое разнообразие представителей семейства Anaplasmataceae, выявленное в зоне симпатрии клещей родов *Ixodes*, *Dermacentor*, *Haemaphysalis*. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(2): 129-137. [Doroshchenko EK, Lisak OV, Par VA, Suntsova OV, Savinova YuS, Kozlova IV. Species and genetic diversity of representatives of the Anaplasmataceae family found in the sympatry zone of the *Ixodes*, *Dermacentor* and *Haemaphysalis* genera ticks. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(2): 129-137. (In Russ.)]. doi: 10.29413/ABS.2019-4.2.18

21. Rar VA, Epikhina TI, Suntsova OV, Kozlova I, Lisak O, Pukhovskaya N, et al. Genetic variability of Babesia parasites in *Haemaphysalis* spp. and *Ixodes persulcatus* ticks in the Baikal

region and Far East of Russia. *Inf Gen Evol.* 2014; 28: 270-275. doi: 10.1016/j.meegid.2014.10.010

22. Данчинова Г.А., Хаснатинов М.А., Арбатская Е.В., Чапоргина Е.А., Ляпунов А.В., Сунцова О.В. Экология иксодовых клещей и передаваемых ими возбудителей в Восточной Сибири и Монголии. В кн.: Савилов Е.Д. (ред.). *Экологические аспекты краевой инфекционной патологии.* Новосибирск: Наука; 2012: 123-167. [Danchinova GA, Khasnatinov MA, Arbatskaya EV, Chaporgina EA, Lyapunov AV, Suntsova OV. Ecology of ixodid ticks and pathogens transmitted by them in Eastern Siberia and Mongolia. In: Savilov ED (ed.). *Ecological aspects of regional infectious pathology.* Novosibirsk: Nauka; 2012: 123-167. (In Russ.).]

23. Липин С.И., Данчинова Г.А., Шихарбиев Б.В. Клещ *Haemaphysalis concinna* в Предбайкалье. В кн.: *Экология и география членистоногих Сибири.* Новосибирск; 1987: 219-220. [Lipin SI, Danchinova GA, Shikharbeev BV. *Haemaphysalis concinna* tick in Cisbaikalia. In: *Ecology and geography of Siberian arthropods.* Novosibirsk; 1987: 219-220. (In Russ.).]

24. Померанцев Б.И. Фауна СССР. Паукообразные. Иксодовые клещи (*Ixodidae*). М.-Л.: Изд-во АН СССР; 1950; 4(2): 224. [Pomerantsev BI. *Fauna of the USSR. Arachnids. Ixodid ticks (Ixodidae).* Moscow-Leningrad; 1950; 4(2): 224. (In Russ.).]

25. Шихарбиев Б.В. К изучению клещей семейства иксодовых в Иркутской области. Материалы научной конференции. Иркутск; 1965: 47-50. [Shikharbeev BV. To the study of ticks of the Ixodes family in the Irkutsk region. *Materialy nauchnoy konferentsii.* Irkutsk; 1965: 47-50. (In Russ.).]

26. Ляпунов А.В., Хаснатинов М.А., Данчинова Г.А., Чапоргина Е.А., Арбатская Е.В., Шулунов С.С. и др. Эпидемиологическая роль клещей родов *Dermacentor* и *Haemaphysalis* в Предбайкалье. *Известия Иркутского государственного университета. Серия «Биология. Экология».* 2011; 4(4): 63-69. [Lyapunov AV, Khasnatinov MA, Danchinova GA, Chaporgina EA, Arbatskaya EV, Shulunov SS. Epidemiological role of ticks of the genera *Dermacentor* and *Haemaphysalis* in Cisbaikalia. *The Bulletin of Irkutsk State University. Series "Biology. Ecology"* 2011; 4(4): 63-69. (In Russ.).]

27. Вершинин Е.А., Мельникова О.В., Морозов И.М. Клещи рода *Haemaphysalis* в южной части Прибайкалья. *Известия Иркутского государственного университета. Серия «Биология. Экология».* 2014; 8: 92-95. [Vershinin EA, Melnikova OV, Morozov IM. Ticks of the genus *Haemaphysalis* in the southern part of the Baikal region. *The Bulletin of Irkutsk State University. Series "Biology. Ecology"* 2014; 8: 92-95. (In Russ.).]

Сведения об авторах

Дорошенко Елена Константиновна – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии и генетической диагностики, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: doroshchenko-virus@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8209-616X>

Лисак Оксана Васильевна – младший научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии и генетической диагностики, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: lisak.liza@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3909-7551>

Сунцова Ольга Владимировна – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии и генетической диагностики, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: olga_syntsova@list.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4057-2890>

Савинова Юлия Сергеевна – младший научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии и генетической диагностики, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: vippersona2389@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8183-1233>

Козлова Ирина Валерьевна – доктор медицинских наук, руководитель лаборатории молекулярной эпидемиологии и генетической диагностики, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: diwerhoz@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6324-8746>

Information about the authors

Elena K. Doroshchenko – Cand. Sc. (Biol.), Research Officer at the Laboratory of Molecular Epidemiology and Genetic Diagnostics, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: doroshchenko-virus@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8209-616X>

Oksana V. Lisak – Junior Research Officer at the Laboratory of Molecular Epidemiology and Genetic Diagnostics, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: lisak.liza@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3909-7551>

Olga V. Suntsova – Cand. Sc. (Biol.), Research Officer at the Laboratory of Molecular Epidemiology and Genetic Diagnostics, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: olga_syntsova@list.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4057-2890>

Julia S. Savinova – Junior Research Officer at the Laboratory of Molecular Epidemiology and Genetic Diagnostics, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: vippersona2389@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8183-1233>

Irina V. Kozlova – Dr. Sc. (Med.), Head at the Laboratory of Molecular Epidemiology and Genetic Diagnostics, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: diwerhoz@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6324-8746>

ГЕНЕТИКА, ПРОТЕОМИКА И МЕТАБОЛОМИКА GENETICS, PROTEOMICS AND METABOLOMICS

СЕКВЕНИРОВАНИЕ ФРАГМЕНТА ГЕНА ЛЕПТИНА У ПОДРОСТКОВ С РАЗНЫМ СТАТУСОМ ВЕСА

Баирова Т.А.,
Ершова О.А.,
Самбялова А.Ю.,
Беляева Е.В.,
Синьков В.В.,
Рычкова Л.В.

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

Автор, ответственный за переписку:
Ершова Оксана Александровна,
e-mail: oksana111088@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Ожирение – значимая социальная проблема среди населения всего мира. В настоящее время ген лептина (LEP) рассматривается как потенциальный ген-кандидат, влияющий на метаболические нарушения, ассоциированные с предрасположенностью к избыточной массе тела и ожирению. Лептин играет важную роль в гомеостазе массы тела, влияя на потребление пищи и расход энергии и поддерживая постоянные запасы энергии. Дефект гена лептина может быть одной из причин ожирения и, как следствие, различных патологий, связанных с ожирением.

Цель исследования. Поиск однонуклеотидных полиморфизмов (SNP, single-nucleotide polymorphism) гена лептина у подростков с разным статусом веса.

Методы. В исследовании приняли участие 20 подростков 11–17 лет с нормальной массой тела и избыточной массой тела/ожирением. Методы исследования: оценка клинического статуса с антропометрией; секвенирование по методу Сенгера фрагмента гена лептина, локализованного в интроне данного гена – (5'-AGCCTTGTTTCATCATCTGGA, 3'-TGGGAGGAATCGCTCTCAGA). Также проведена биоинформационная обработка результатов секвенирования.

Результаты. В результате исследования проведён подбор оптимальных условий амплификации участка гена лептина размером 891 п. н. для вышеуказанной пары праймеров гена LEP (s16_L891, s16_R891). По результатам секвенирования идентифицировано 45 однонуклеотидных замен гена LEP, в том числе 23 однонуклеотидные замены ранее не зарегистрированные в GenBank. В группе подростков с избыточной массой тела и ожирением идентифицировано 14 незарегистрированных однонуклеотидных замен гена LEP и 13 зарегистрированных SNP в базе данных GenBank. В группе подростков с нормальной массой тела данные SNP не обнаружены.

Ключевые слова: ген лептина, секвенирование, избыточная масса тела, ожирение, лептин

Статья поступила: 17.07.2023
Статья принята: 15.08.2023
Статья опубликована: 28.09.2023

Для цитирования: Баирова Т.А., Ершова О.А., Самбялова А.Ю., Беляева Е.В., Синьков В.В., Рычкова Л.В. Секвенирование фрагмента гена лептина у подростков с разным статусом веса. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(4): 92-100. doi: 10.29413/ABS.2023-8.4.10

SEQUENCING OF A FRAGMENT OF THE LEPTIN GENE IN ADOLESCENTS WITH DIFFERENT WEIGHT STATUS

Bairova T.A.,
Ershova O.A.,
Sambyalova A.Yu.,
Belyaeva E.V.,
Sinkov V.V.,
Rychkova L.V.

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

Corresponding author:
Oksana A. Ershova,
e-mail: oksana111088@mail.ru

ABSTRACT

Background. Obesity is a significant social problem among the population of the world. The leptin gene (LEP) is currently considered as a potential candidate gene influencing metabolic disorders associated with predisposition to overweight and obesity. Leptin plays an important role in body weight homeostasis by influencing food intake and energy expenditure and maintaining constant energy stores. A defect in the leptin gene may be one of the causes of obesity and, as a result, of various obesity-associated pathologies.

The aim of the study. To search for single-nucleotide polymorphisms (SNP) of the leptin gene in adolescents with different weight status.

Methods. The study involved 20 adolescents aged 11–17 years with normal body weight and overweight/obesity. Research methods: assessment of clinical status with anthropometry; Sanger sequencing of the leptin gene fragment localized in the intron of this gene – (5'-AGCCTTGTTTCATCATCTGGA, 3'-TGGGAG-GAATCGCTCTCAGA). We also carried out bioinformatic processing of sequencing results.

Results. As a result of the study, the optimal conditions for amplification of the 891 bps leptin gene region were selected for the above mentioned primer pair of the LEP gene (s16_L891, s16_R891). Based on the results of sequencing, 45 single nucleotide substitutions of the LEP gene were identified, including 23 single nucleotide substitutions which were not previously registered in GenBank. In the group of adolescents with overweight and obesity, 14 unregistered single nucleotide substitutions of the LEP gene and 13 registered SNPs were identified in the GenBank database. In the group of adolescents with normal body weight, these SNPs were not found.

Key words: leptin gene, sequencing, overweight, obesity, leptin

Received: 17.07.2023
Accepted: 15.08.2023
Published: 28.09.2023

For citation: Bairova T.A., Ershova O.A., Sambyalova A.Yu., Belyaeva E.V., Sinkov V.V., Rychkova L.V. Sequencing of a fragment of the leptin gene in adolescents with different weight status. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(4): 92-100. doi: 10.29413/ABS.2023-8.4.10

ВВЕДЕНИЕ

Детское ожирение – одна из серьёзных проблем здравоохранения. В настоящее время наблюдается значительный рост количества детей и подростков с избыточной массой тела и ожирением, при этом большинство из них страдают ожирением и в зрелом возрасте [1]. Риск ожирения и его последствия во взрослом возрасте выше, если проблема начинается в детстве. Ожирение является причиной развития сахарного диабета 2-го типа, неалкогольной жировой болезни печени, сердечно-сосудистых и других заболеваний [2–9].

Регуляция массы тела – комплексный процесс нейрогуморальной регуляции с вовлечением различных нейротрансмиттеров, в том числе лептина. Лептин – полипептидный гормон, секретируемый жировой тканью и обеспечивающий регуляцию энергетических, нейроэндокринных и метаболических процессов в организме. Лептин оказывает своё влияние на процессы потребления и расхода энергии, метаболизм жиров и углеводов, выработку гормонов гипоталамуса и гипофиза [10].

Ген лептина (*LEP*) расположен на 7-й хромосоме и состоит из трёх экзонов, разделённых двумя интронами [11, 12]. По данным Национального центра биоинформационных технологий (NCBI, National Center for Biotechnology Information), для этого гена описано 4239 однонуклеотидных замен [13]. Сегодня наибольший интерес вызывают 2 полиморфизма (*rs2167270*, *rs7799039*), вклад которых в формирование метаболических нарушений у пациентов с ожирением доказан [14].

Поиск иных, в том числе новых, полиморфизмов гена лептина, их вклад в формирование нарушений метаболизма у пациентов разных рас, популяций и разных возрастных групп актуален до настоящего времени.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Поиск однонуклеотидных полиморфизмов (SNP, single-nucleotide polymorphisms) гена лептина у подростков с разным статусом веса.

МЕТОДЫ

В исследование включено 20 подростков в возрасте от 11 до 17 лет ($14,8 \pm 0,45$ года), в том числе 14 девочек и 6 мальчиков, с разным статусом веса: 12 подростков с избыточной массой тела и ожирением (SDS индекса массы тела (ИМТ) > 1), 8 подростков с нормальной массой тела (SDS ИМТ < 1). Все подростки – европеоиды (на примере русских). Характеристика групп представлена в таблице 1.

Таким образом, группы сопоставимы по полу и возрасту. Средние значения антропометрических показателей статистически значимо отличаются между группами с разным статусом веса – с нормальной и избыточной массой тела.

В работе с подростками соблюдали этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964 г. в редакции 2013 г.; изменения внесены на 64-й Генеральной Ассамблее ВМАЮ, Бразилия) и п. 5 ст. 24 «Права несовершеннолетних» Основ законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан от 22.07.1993 № 5487-1 (с изменениями от 20.12.1999). Все участники имеют информированное согласие родителей (в случае если возраст обследуемого меньше 14 лет) или информированное согласие обследуемого (в случае если возраст обследуемого 14 лет и старше).

При включении в исследование подросткам измеряли линейный рост и массу тела (МТ), затем рассчитывали индекс массы тела (ИМТ; $\text{кг}/\text{м}^2$). Субъектов взвешивали с точностью до 0,1 кг в стандартной лёгкой одежде и без обуви на платформенных ручных весах. Рост измеряли стационарным ростомером с точностью до 0,1 см. ИМТ рассчитывали как вес человека в кг, делённый на его рост в м^2 . Оценку росто-весовых параметров подростков проводили с использованием референтных значений ВОЗ при помощи калькулятора AnthroPlus [15]. Для ИМТ определены значения стандартного отклонения от средних популяционных значений – коэффициент стандартного отклонения (SDS,

ТАБЛИЦА 1
ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУПП ПОДРОСТКОВ

TABLE 1
CHARACTERISTICS OF STUDIED GROUPS OF ADOLESCENTS

Показатели	Контрольная группа ($n = 8$), Me [Q_1 ; Q_3]	Группа с избыточным весом и ожирением ($n = 12$), Me [Q_1 ; Q_3]	p
Возраст (лет)	16,5 [14,75; 17]	14,5 [13,5; 16]	0,97
Рост (см)	167,2 [161,825; 183,1]	158,5 [155,25; 163,125]	0,031*
Вес (кг)	63 [57,95; 66,25]	74,8 [72; 82,975]	0,001*
ИМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$)	20,4 [19,625; 21,575]	30,05 [27,80; 33,15]	0,000016*
SDS ИМТ	0,04 [–0,49; 0,9225]	2,845 [2,335; 3,065]	0,000016*

Примечание. * – отмеченные критерии статистически значимы на уровне $p < 0,05$, при сравнении использован тест Манна – Уитни.

Standard Deviation Score) рассчитывался в компьютерном приложении Auxology 1.0 b17 (Pfizer, США). Избыточной считали ИМТ при ИМТ в пределах 25,0–29,9 кг/м², ожирение – при ИМТ = 30 кг/м² [16].

Для анализа ДНК образцы крови собирали в вакуумные пробирки объемом 5 мл, содержащие K₃-этилендиаминтетрауксусную кислоту (K₃ЭДТА). Выделение ДНК проводили сорбентным методом с использованием набора «ДНК сорб-В» (ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора).

Подбор праймеров осуществлён с использованием программы «Primer-BLAST» [17] (рис. 1). Олигонуклеотиды синтезированы в ЗАО «Евроген».

Одна из пар праймеров подобрана к фрагменту гена лептина размером 891 п. н., локализованному в интронной части данного гена:

1) s16_L891 – 5'-AGCCTGTTTTCATCATCTGGA (абсолютное количество нуклеотидов – 22, молекулярный вес 6670 (Mw)г/моль);

2) s16_R891 – 3'-TGGGAGGAATCGCTCTCAGA 9 (абсолютное количество нуклеотидов – 20, молекулярный вес 6163 (Mw)г/моль).

Для данной пары проведён подбор оптимальных условий амплификации.

Из лиофилизированных образцов олигонуклеотидов путём разведения деионизованной водой подготовлены стоковые растворы с концентрацией 100 мкмоль/мл, которые в дальнейшем разбавлены до конечной концентрации 20 мкмоль/мл.

Для подбора температуры отжига праймеров использовали два подхода. Первый – с помощью расчёта по формуле: $T = 2(AT) + 4(GC)$ (инструкция к реагенту «ScreenMix»), где T – температура отжига праймеров; AT – кол-во нуклеотидов аденин и тимин; GC – кол-во нуклеотидов гуанин и цитозин, входящих в праймер. Второй – с применением онлайн-калькулятора «Thermo Fisher» (Thermo Fisher Scientific, США) [19].

Экспериментальные постановки полимеразной цепной реакции (ПЦР) проводили в объёме 10 мкл реакционной смеси. Компоненты ПЦР смешивали в последова-

тельности и объёмах, приведённых в таблице 2, по протоколу к реагенту «ScreenMix» (5X ScreenMix, ЗАО «Евроген», Россия).

ТАБЛИЦА 2

ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ ВНЕСЕНИЯ И ОБЪЁМЫ КОМПОНЕНТОВ ПЦР-СМЕСИ ДЛЯ 1 ОБРАЗЦА ДНК И ОБЩЕГО ОБЪЁМА ПЦР-СМЕСИ 10 МКЛ

TABLE 2

THE SEQUENCE OF APPLICATION AND THE COMPONENT VOLUMES OF THE PCR MIXTURE FOR 1 DNA SAMPLE AND THE TOTAL VOLUME OF THE 10 ML PCR MIXTURE

Компоненты	Количество (мкл)
Стерильная вода	5,2
Screen Mix	2,0
ПЦР-праймер 1 (L – левый)	0,4
ПЦР-праймер 2 (R – правый)	0,4
ДНК-матрица	2,0
Общий объём ПЦР-смеси	10,0

ПЦР проводили в амплификаторе «ДТ прайм» (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия) по программе производителя «ScreenMix», представленной в таблице 3.

Размеры фрагментов ампликонов для каждого образца оценивали с помощью электрофореза в 1,5%-м агарозном геле в 1xTAE буфере с добавлением этидиум бромид, при электрическом напряжении $U = 146$ В, в течение 2 часов.

Для секвенирования использовали наборы реагентов «BigDye™ Terminator v 3.1 Cycle Sequencing Kit» (Thermo Fisher Scientific, США) в соответствии с инструкцией производителя. Продукты реакции очищали преципитацией 75%-м изопропиловым спиртом. Последовательности нуклеотидов определяли на автомати-

Homo sapiens leptin (LEP), RefSeqGene on chromosome 7

NCBI Reference Sequence: NG_007450.1

GenBank FASTA

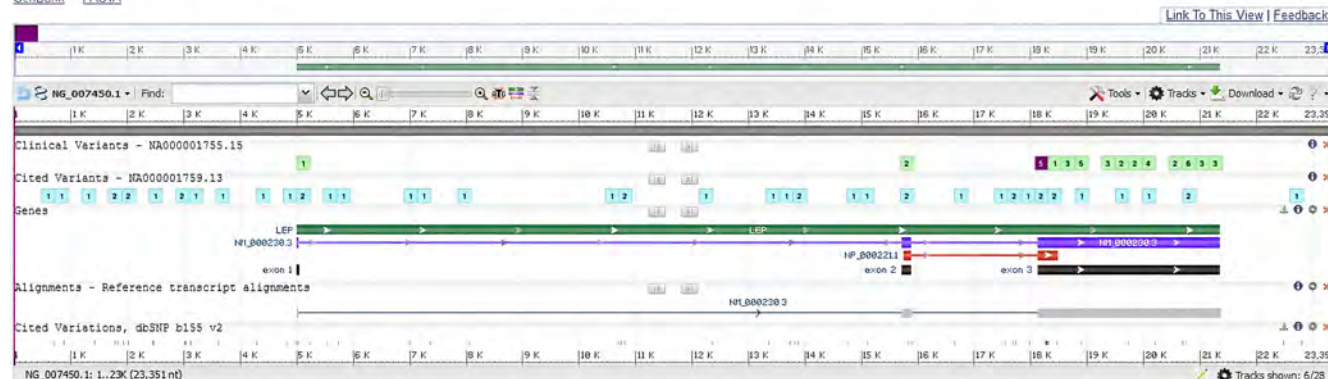


РИС. 1.

Скриншот Reference Sequence LEP [18]

FIG. 1.

Reference Sequence LEP screenshot

ТАБЛИЦА 3
ПРОГРАММА АМПЛИФИКАЦИИ

TABLE 3
AMPLIFICATION PROGRAM

Стадия	Температура, °C	Время инкубации	Кол-во циклов
1 Предварительная денатурация:	95°	5 мин	1
Денатурация	95°	30 с	
2 Отжиг праймеров	52–70°	30 с	40
Элонгация	72°	30 с	
3 Хранение	4°	–	–

ческом секвенаторе «НАНОФОР 05» (ООО «Синтол», Россия). Данная работа выполнена с использованием оборудования ЦКП «Центр разработки прогрессивных персонализированных технологий здоровья» ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ (Иркутск).

Результаты секвенирования прошли биоинформационную обработку. Оценка качества хроматограмм проведена в программе UGENE (Unipro, Россия). Хроматограммы обработаны с помощью программы R v. 4.2.3. Полученные нуклеотидные последовательности выравнивали на референсную последовательность гена *LEP* – NG_007450.1 RefSeqGene – и сравнивали между собой в программе «MEGA 11» (Pennsylvania State University, США).

Этическая экспертиза

Проведение данного исследования одобрено этическим комитетом ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (протокол № 9 от 08.10.2014).

РЕЗУЛЬТАТЫ

На первом этапе проведён подбор температурных условий ПЦР для анализируемой пары праймеров (олигонуклеотиды *s16_L891*, *s16_R891*). Согласно представленной выше формуле подбора температуры отжига праймеров, температура как для левого (*s16_L891*), так и для правого (*s16_R891*) праймера составила 62°C. Аналогичный расчёт с помощью онлайн-калькулятора Thermo Fisher Scientific (США) показал температуру отжига 63,2 °C. Известно, что градиент температуры отжига должен начинаться с температуры на 6–10 °C ниже калькулируемой температуры отжига, в связи с чем на первом этапе эксперимента нами определены три варианта температуры отжига праймеров – 56 °C, 58 °C и 60 °C.

Постановку ПЦР проводили с 5 образцами ДНК. Реагенты вносили в последовательности и объёмах, представленных в таблице 2. Для проведения ПЦР использовали программу, приведённую в таблице 3. Электрофореграмма с результатами эксперимента представлена на рисунке 2.

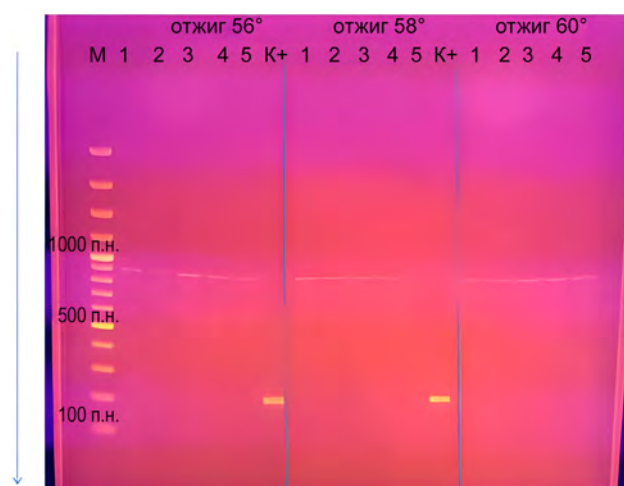


РИС. 2.

Электрофореграмма: пара праймеров гена *LEP* – *s16_L891*, *s16_R891*; три варианта температурной полки для этапа отжига – 56 °C, 58 °C и 60 °C

FIG. 2.

Electrophogram: the *LEP* gene primers – *s16_L891*, *s16_R891*; three variants of the temperature shelf for the annealing stage – 56 °C, 58 °C and 60 °C

По результатам всех трёх экспериментальных ПЦР-постановок амплификация прошла удовлетворительно. В геле наблюдаются ПЦР-продукты размером 891 п. н. в дорожках с ампликонами ДНК. Отжиг праймеров при температуре 60 °C явился наиболее оптимальным, т. к. при этом режиме амплификации в геле наблюдается наименьшее количество продуктов неспецифичной амплификации.

В связи с этим следующим шагом по подбору условий амплификации для исследуемой пары праймеров был эксперимент, в котором количество праймеров снижено на 10 % от указанного в таблице 2, температура отжига праймеров градиентно повышена на 2 °C (отжиг 62 °C) и 4 °C (отжиг 64 °C) (рис. 3).

Анализ разделения ПЦР-продуктов, представленных на рисунке 3, показал, что снижение количества праймеров на 10 % с отжигом праймеров при всех температурных режимах привело к ожидаемому результату – в геле присутствуют специфичные ПЦР-продукты размером 891 п. н. в дорожках с ампликонами ДНК и отсутствуют продукты неспецифичной амплификации.

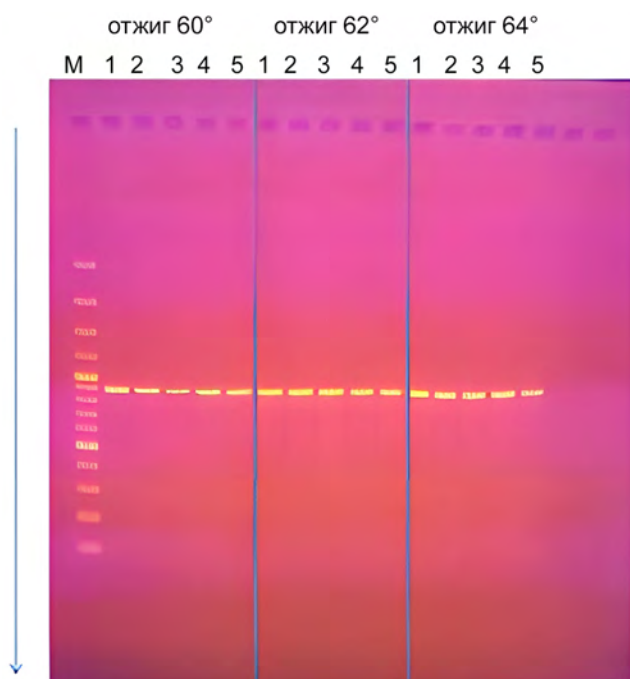


РИС. 3.

Электрофорограмма: пара праймеров гена *LEP* – *s16_L891*, *s16_R891*; количество праймеров снижено на 10 %; три варианта температурной полки для этапа отжига – 60 °C, 62 °C и 64 °C

FIG. 3.

Electrophogram: *LEP* gene primers – *s16_L891*, *s16_R891*; the number of primers reduced by 10 %; three variants of the temperature shelf for the annealing stage – 60 °C, 62 °C и 64 °C

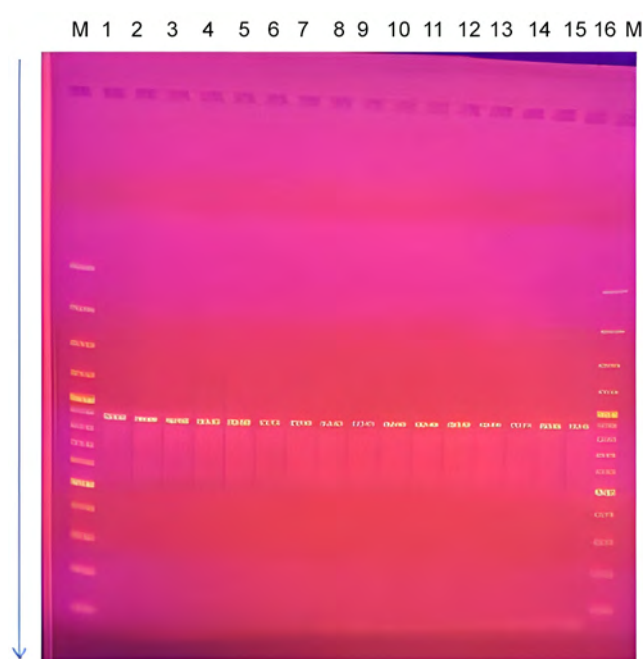


РИС. 4.

Фото фрагмента электрофорограммы: пара праймеров гена *LEP* – *s16_L891*, *s16_R891*; количество праймеров снижено на 10 %; отжиг праймеров – 60 °C; образцы ДНК с 1 по 16

FIG. 4.

Fragment of the electrophogram: *LEP* gene primers – *s16_L891*, *s16_R891*; number of primers reduced by 10 %; primer annealing at 60 °C; DNA samples from 1 to 16

Таким образом, для анализируемого фрагмента гена лептина подобраны оптимальные условия для проведения ПЦР.

Следующий этап работы с анализируемой парой праймеров – амплификация 20 образцов ДНК с использованием подобранных условий в объёме реакционной смеси 50 мкл. Реагенты для ПЦР смеси вносили в последовательности и объёмах, согласно таблице 4. Образцы ДНК вносили по 10 мкл. Результат постановки ПЦР представлен на рисунке 4.

ТАБЛИЦА 4

ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ ВНЕСЕНИЯ И ОБЪЁМЫ КОМПОНЕНТОВ ПЦР-СМЕСИ ДЛЯ 20 ОБРАЗЦОВ ДНК И ОБЩЕГО ОБЪЁМА ПЦР-СМЕСИ 50 МКЛ

TABLE 4

THE SEQUENCE OF APPLICATION AND COMPONENT VOLUMES OF THE PCR MIXTURE FOR 20 DNA SAMPLES AND THE TOTAL VOLUME OF THE 50 ML PCR MIXTURE

Компонент	Количество (мкл)
Стерильная вода	528
Screen Mix	200
ПЦР-праймер 1 (L – левый)	36
ПЦР-праймер 2 (R – правый)	36

Полученные ампликоны использованы для секвенирования гена *LEP* по методу Сэнгера, согласно протоколу производителя набора реагентов.

На следующем этапе работы проведён анализ хроматограмм с поиском SNP гена лептина *LEP* у подростков-европеоидов с разным статусом веса.

По результатам выравнивания полученных данных на референсную последовательность гена лептина из базы данных NCBI (NG_007450.1) нами идентифицировано 45 SNP, в том числе 22 SNP, ранее зарегистрированных, и 23 SNP, ранее не зарегистрированных в GenBank (01.02.2022) (табл. 5).

Таким образом, в группе подростков с избыточной массой тела и ожирением обнаружено 14 SNP гена лептина, не зарегистрированных в базе данных GenBank.

Более того, по результатам секвенирования праймеров *s16_L891* и *s16_R891* гена *LEP* в 22 ранее зарегистрированных SNP нами идентифицированы 12 новых нуклеотидных замен (табл. 6).

Подана заявка на регистрацию в GenBank 23 выявленных впервые в мире полиморфизмов гена лептина.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам секвенирования фрагмента гена *LEP* для пары праймеров (*s16_L891*, *s16_R891*), выявля-

ТАБЛИЦА 5
ПЕРЕЧЕНЬ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫХ
(НЕ ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫХ В GENBANK) SNP ГЕНА
ЛЕПТИНА У ПОДРОСТКОВ С РАЗНЫМ СТАТУСОМ ВЕСА

TABLE 5
LIST OF NEWLY IDENTIFIED (NOT REGISTERED
IN GENBANK) SNPS OF THE LEPTIN GENE IN ADOLESCENTS
WITH DIFFERENT WEIGHT STATUS

№ п/п	Позиция в гене	Выявленная нуклеотидная замена	Количество подростков с SDS ИМТ < 1 (абс.)	Количество подростков с SDS ИМТ > 1 (абс.)
1	Ch 7:128254003	G>C,T	2	1
2	Ch 7:128254031	G>T	3	0
3	Ch 7:128254086	A>T,G	3	0
4	Ch 7:128254131	A>T	0	3
5	Ch 7:128254135	G>T	1	3
6	Ch 7:128254139	C>T	0	3
7	Ch 7:128254145	A>T	0	2
8	Ch 7:128254146	G>T,C	2	2
9	Ch 7:128253548	C>T	0	1
10	Ch 7:128253560	A>T	0	1
11	Ch 7:128253561	A>T	0	1
12	Ch 7:128253565	T>C	0	1
13	Ch 7:128253877	G>A	0	1
14	Ch 7:128254051	G>A	1	0
15	Ch 7:128254064	G>C	1	0
16	Ch 7:128254070	C>T	0	1
17	Ch 7:128254083	G>C	1	0
18	Ch 7:128254084	G>A	0	1
19	Ch 7:128254089	G>T	0	1
20	Ch 7:128254094	C>G	1	0
21	Ch 7:128254121	C>T	0	1
22	Ch 7:128254133	C>T	0	1
23	Ch 7:128254138	G>T	0	1

ны как новые, так и ранее описанные однонуклеотидные замены. В исследуемых группах идентифицировано 45 однонуклеотидных замен. У подростков с ожирением выявлены ранее зарегистрированные в GenBank SNP: rs917105894 G>T, rs1795301406 G>A, rs1795303962 G>A, rs1795304377 A>C, rs1795304438 G>T, rs1318987243 G>T,

rs3793162 G>A,C,T, rs1795306653 G>T, rs1795307023 A>G, rs1010492815 A>G, rs1795307445 G>A, rs1795307524 A>G, rs1430150874 G>A. Идентифицированы ранее не зарегистрированные в GenBank SNP: Ch 7:128254131, Ch 7:128254139, Ch 7:128254145, Ch 7:128253548, Ch 7:128253560, Ch 7:128253561, Ch 7:128253565,

ТАБЛИЦА 6
НУКЛЕОТИДНЫЕ ЗАМЕНЫ В ВЫЯВЛЕННЫХ
ПОЛИМОРФИЗМАХ ГЕНА *LEP* У ПОДРОСТКОВ
С РАЗНЫМ СТАТУСОМ ВЕСА

TABLE 6
NUCLEOTIDE SUBSTITUTIONS IN IDENTIFIED *LEP* GENE
POLYMORPHISMS IN ADOLESCENTS WITH DIFFERENT
WEIGHT STATUS

№ п/п	Однонуклеотидный полиморфизм	Зарегистрированная в GenBank нуклеотидная замена	Выявленная нуклеотидная замена
1	rs1795301406	G>A	G>C
2	rs1795303962	G>A	G>T
3	rs1795304377	A>C	A>T
4	rs1795306221	G>A	G> T
5	rs1795306653	G>T	G> T
6	rs1033530971	C>T	C>A
7	rs1795307023	A>G	A>C
8	rs1010492815	A>G	A>T
9	rs188857788	C>A	C>G
10	rs1795307445	G>A	G>C,T
11	rs1795307524	A>G	A>T
12	rs1430150874	G>A	G>T

Ch 7:128253877, Ch 7:128254070, Ch 7:128254084, Ch 7:128254089, Ch 7:128254121, Ch 7:128254133, Ch 7:128254138. Для оценки вклада данных SNP в метаболические нарушения у подростков с избыточной теломассой и ожирением необходимо продолжить данное исследование с расширением изучаемых когорт подростков и последующим анализом клинико-метаболических показателей в указанных выборках.

ВЫВОДЫ

Оптимальные условия для проведения ПЦР для пары праймеров (5-AGCCTTGTTTCATCATCTGGA, 3-TGGGAGGAATCGCTCTCAGA) гена лептина: концентрация праймеров – 0,18 мкМ; отжиг праймеров при температуре 60 °С. По результатам секвенирования гена *LEP* идентифицировано 12 новых нуклеотидных замен в ранее зарегистрированных в GenBank SNP. В анализируемом фрагменте интрона гена лептина (5-AGCCTTGTTTCATCATCTGGA, 3-TGGGAGGAATCGCTCTCAGA) впервые идентифицировано 23 SNP.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Mazidi M, Banach M, Kengne AP. Prevalence of childhood and adolescent overweight and obesity in Asian countries: A systematic review and meta-analysis. *Arch Med Sci*. 2018; 14(6): 1185-1203. doi: 10.5114/aoms.2018.79001
2. Choquet H, Meyre D. Genomic insights into early-onset obesity. *Genome Med*. 2010; 2(6): 36. doi: 10.1186/gm157
3. Bell CJ, Walley AJ, Froguel P. The genetics of human obesity. *Nat Rev Genet*. 2005; 6(3): 221-234. doi: 10.1038/nrg1556
4. Jin X, Qiu T, Li L, Yu R, Chen X, Li C, et al. Pathophysiology of obesity and its associated diseases. *Acta Pharm Sin B*. 2023; 13(6): 2403-2424. doi: 10.1016/j.apsb.2023.01.012
5. Бальжиева В.В., Баирова Т.А., Рычкова Л.В., Аюрова Ж.Г., Колесников С.И. Этногенетические аспекты ожирения у детей и подростков. *Вопросы детской диетологии*. 2017; 15(5): 29-34. [Balzhieva VV, Bairova TA, Rychkova LV, Ayurova ZhG, Kolesnikov SI. Ethnogenetic aspects of obesity in children and adolescents. *Pediatric Nutrition*. 2017; 15(5): 29-34. (In Russ.)].
6. Колесникова Л.И., Рычкова Л.В., Колесников С.И., Даренская М.А., Гаврилова О.А., Кравцова О.В., и др. Оценка системы липопероксидации и антиоксидантной защиты у мальчиков-подростков с экзогенно-конституциональным ожирением с использованием коэффициента окислительного стресса. *Вопросы питания*. 2018; 87(1): 28-34. [Kolesnikova LI, Rychkova LV, Kolesnikov SI, Darenskaya MA, Gavrilova OA, Kravtsova OV, et al. The evaluation of the lipid peroxidation system and antioxidant

defense in adolescent boys with exogenously constitutive obesity with using the coefficient of oxidative stress. *Problems of Nutrition*. 2018; 87(1): 28-34. (In Russ.).

7. Darenkaya MA, Kolesnikova LI, Rychkova LV, Kravtsova OV, Semenova NV, Kolesnikov SI. Relationship between lipid metabolism state, lipid peroxidation and antioxidant defense system in girls with constitutional obesity. *AIMS Molecular Science*. 2021; 8(2): 117-126.

8. Lee GH, Proenca R, Montez JM, Carroll KM, Darvishzadeh JG, Lee JI, et al. Abnormal splicing of the leptin receptor in diabetic mice. *Nature*. 1996. 379(6566): 632-635. doi: 10.1038/379632a0

9. Piqueras P, Ballester A, Durá-Gil JV, Martínez-Hervas S, Redón J, Real JT. Anthropometric indicators as a tool for diagnosis of obesity and other health risk factors: A literature review. *Front Psychol*. 2021; 12: 631179. doi: 10.3389/fpsyg.2021.631179

10. Obradovic M, Sudar-Milovanovic E, Soskic S, Essack M, Arya S, Stewart AJ, et al. Leptin and obesity: Role and clinical implication. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021; 12: 585887. doi: 10.3389/fendo.2021.585887

11. Luis de DA, Perez Castrillón JL, Dueñas A. Leptin and obesity. *Minerva Med*. 2009; 100(3): 229-236.

12. Isse N, Ogawa Y, Tamura N, Masuzaki H, Mori K, Okazaki T, et al. Structural organization and chromosomal assignment of the human obese gene. *J Biol Chem*. 1995; 270(46): 27728-327733. doi: 10.1074/jbc.270.46.27728

13. National Library of Medicine. *SNP links for gene (select 3952)*. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/?LinkName=gene_snp&from_uid=3952 [date of access: 03.07.2023].

14. Rychkova L, Bairova T, levleva K, Balzhieva V, Rashidova M, Kolesnikova L. *LEP rs2167270* and plasma leptin level in adolescents with overweight and obesity. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2018; 25(2): 18-54.

15. Дедов И.И., Петеркова В.А. (ред.). *Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями*. М.: Практика; 2014. [Dedov II, Peterkova VA (eds). *Federal clinical guidelines (protocols) for the management of children with endocrine diseases*. Moscow: Pratika; 2014. (In Russ.)].

16. Ожирение и избыточный вес. *Информационный бюллетень ВОЗ*. 2021. [Obesity and overweight. *World Health Organization Fact Sheet*. 2021. (In Russ.)]. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> [date of access: 03.07.2023]

17. National Library of Medicine. *Basic local alignment search tool*. URL: <https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi> [date of access: 03.07.2023].

18. National Library of Medicine. *Homo sapiens leptin (LEP), RefSeqGene on chromosome 7*. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/NG_007450.1?report=graph [date of access: 03.07.2023].

19. Thermo Fisher Scientific. *T_m calculator*. URL: <https://www.thermofisher.com>. [date of access: 03.07.2023].

Сведения об авторах

Байрова Татьяна Ананьевна – доктор медицинских наук, заведующая лабораторией персонализированной медицины, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: tbairova38@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3704-830X>

Ершова Оксана Александровна – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории персонализированной медицины, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: oksana111088@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0690-4636>

Самбялова Александра Юрьевна – младший научный сотрудник лаборатории персонализированной медицины, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: sambialova95@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5790-6282>

Беляева Елена Владимировна – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории персонализированной медицины, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: belyeva_irk@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6050-5287>

Рычкова Любовь Владимировна – доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, директор, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0117-2563>

Синьков Вячеслав Владимирович – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории эпидемиологически и социально-значимых инфекций, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: vsinkov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3396-9590>

Information about the authors

Tatyana A. Bairova – Dr. Sc. (Med.), Head of the Laboratory of Personalized Medicine, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: tbairova38@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3704-830X>

Oksana A. Ershova – Cand. Sc. (Biol.), Research Officer at the Laboratory of Personalized Medicine, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: oksana111088@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0690-4636>

Alexandra Yu. Sambyalova – Junior Research Officer at the Laboratory of Personalized Medicine, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: sambialova95@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5790-6282>

Elena V. Belyaeva – Cand. Sc. (Biol.), Research Officer at the Laboratory of Personalized Medicine, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: belyeva_irk@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6050-5287>

Lyubov V. Rychkova – Dr. Sc. (Med.), Corresponding Member of the RAS, Director, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0117-2563>

Viacheslav V. Sinkov – Cand. Sc. (Med.), Senior Research Officer at the Laboratory of Epidemiologically and Socially Significant Infections, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: vsinkov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3396-9590>

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ INFECTIOUS DISEASES

ОСОБЕННОСТИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ПОРАЖЕНИЕМ ЛЁГКИХ ДО 30 % ПРИ COVID-19

Бородулина Е.А.¹,
Васнева Ж.П.²,
Вдоушкина Е.С.¹,
Бородулин Б.Е.¹,
Поваляева Л.В.¹

¹ ФГБОУ ВО «Самарский государственный
медицинский университет» Минздрава
России (443099, г. Самара,
ул. Чапаевская, 89, Россия)

² АО «Самарский диагностический центр»
(443099, г. Самара, ул. Мяги, 7А, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Бородулина Елена Александровна,
e-mail: borodulinbe@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Успех противодействия организма человека инфекциям в значительной мере зависит от иммунной системы. Механизмы реагирования клеточного иммунитета на вирус SARS-CoV-2 ещё точно не определены и изучаются.

Цель работы. Исследование особенностей показателей клеточного звена иммунитета у пациентов с поражением лёгких до 30 % при COVID-19.

Материал и методы. Обследовано 73 человека в период пандемии 2020–2021 гг. Группу изучения составил 31 пациент с поражением лёгких до 30 % при COVID-19, группу сравнения – 42 человека, не инфицированных SARS-CoV-2. Общий клинический анализ крови проводили с использованием гематологического анализатора Medonic M20 (Boule Medical, Швеция), уровень субпопуляций лимфоцитов определяли с использованием цитометра FACS Calibur (BD, США) и меченных ФИТЦ и фикоэритрином моноклональных антител (Сорбент, Россия). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. У пациентов с COVID-19 при поражении лёгких по данным компьютерной томографии (КТ) ≤ 30 % до начала лечения отмечается перестройка в соотношении субпопуляций лимфоцитов в 67,7 % случаев. Лимфопения ($< 1,1 \times 10^9$ кл./л) выявлена у 34,4 % пациентов: снижение абсолютного содержания CD3⁺-лимфоцитов – на 30,8 %, CD3⁺CD4⁺ – на 35 %, CD3⁺CD8⁺ – на 6,7 % ($p < 0,05$), CD16⁺CD56⁺ натуральных киллеров (НК) – на 29,4 % ($p = 0,009$). Уровень CD95⁺-лимфоцитов при COVID-19 в 3,2 раза выше, чем у здоровых лиц. Повышенные уровни HLA-DR⁺ (> 20 %) и CD3⁺ HLA-DR⁺-лимфоцитов (> 6 %) регистрируются у 60 % и 86,7 % пациентов соответственно. Повышенный уровень CD19⁺ В-лимфоцитов (> 17 %) при COVID-19 бывает в 2,6 раза чаще, чем у здоровых лиц. Выявлены корреляционные зависимости содержания НК-клеток с широким спектром субпопуляций Т-лимфоцитов.

Заключение. Показатели клеточного иммунитета при COVID-19 имеют ряд характерных особенностей, которые могут служить предиктором прогрессирования тяжести заболевания.

Ключевые слова: COVID-19, новая коронавирусная инфекция, иммунный статус, клеточный иммунитет, лимфоциты, SARS-CoV-2

Для цитирования: Бородулина Е.А., Васнева Ж.П., Вдоушкина Е.С., Бородулин Б.Е., Поваляева Л.В. Особенности показателей клеточного иммунитета периферической крови у пациентов с поражением лёгких до 30 % при COVID-19. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(4): 101-108. doi: 10.29413/ABS.2023-8.4.11

Статья поступила: 30.08.2022

Статья принята: 17.02.2023

Статья опубликована: 28.09.2023

FEATURES OF PERIPHERAL BLOOD CELLULAR IMMUNITY PARAMETERS IN PATIENTS WITH LUNG DAMAGE UP TO 30 % IN COVID-19

Borodulina E.A.¹,
Vasneva Zh.P.²,
Vdoushkina E.S.¹,
Borodulin B.E.¹,
Povalyaeva L.V.¹

¹ Samara State Medical University
(Chapaevskaya str. 89, Samara 443099,
Russian Federation)

² Samara Diagnostic Center
(Myagi str. 7A, Samara 443093,
Russian Federation)

Corresponding author:
Elena A. Borodulina,
e-mail: borodulinbe@yandex.ru

ABSTRACT

Background. The stability of human organism for different kind of infection, including SARS-CoV-2 is significantly defined by the immune system. The mechanisms of the cellular immunity to the SARS-CoV-2 are not exactly defined and are under study.

The aim. To study the features of cell immunity parameters in patients with lung damage up to 30 % in COVID-19.

Material and methods. 73 people were examined during the 2020–2021 pandemic. The study group consisted of 31 patients with lung damage up to 30 % with COVID-19, the comparison group consisted of 42 people not infected with SARS-CoV-2. A complete clinical blood count was carried out using a Medonic M20 hematological analyzer (Boule Medical, Sweden), the level of lymphocyte subpopulations was determined using a FACS Calibur cytometer (BD, USA) and FITC- and phycoerythrin-labeled monoclonal antibodies (Sorbent, Russia). Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results. Patients with COVID-19 with lung damage according to computed tomography (CT) $\leq 30\%$ before the treatment had a restructuring in the ratio of lymphocyte subpopulations in 67.7 % of cases. Lymphopenia ($< 1.1 \times 10^9$ cells/l) was detected in 34.4 % of patients: a decrease in the absolute count of CD3⁺ lymphocytes by 30.8 %, CD3⁺CD4⁺ – by 35 %, CD3⁺CD8⁺ – by 6.7 % ($p < 0.05$), CD16⁺CD56⁺ natural killer (NK) cells – by 29.4 % ($p = 0.009$). The level of CD95⁺ lymphocytes in COVID-19 is 3.2 times higher than in healthy individuals. Elevated levels of HLA-DR⁺ ($> 20\%$) and CD3⁺ HLA-DR⁺ lymphocytes ($> 6\%$) are recorded in 60 % and 86.7 % of patients, respectively. Elevated levels of CD19⁺ B lymphocytes ($> 17\%$) in COVID-19 are 2.6 times more common than in healthy individuals. Correlation dependences of the count of NK cells with a wide range of T lymphocyte subpopulations were revealed.

Conclusion. Cellular immunity indicators in COVID-19 have a number of features that can serve as predictors of the progression of the severity of the disease.

Key words: COVID-19, new coronavirus infection, immune state, cellular immunity, lymphocytes, SARS-CoV-2

For citation: Borodulina E.A., Vasneva Zh.P., Vdoushkina E.S., Borodulin B.E., Povalyaeva L.V. Features of peripheral blood cellular immunity parameters in patients with lung damage up to 30 % in COVID-19. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(4): 101-108. doi: 10.29413/ABS.2023-8.4.11

Received: 30.08.2022

Accepted: 17.02.2023

Published: 28.09.2023

ОБОСНОВАНИЕ

С начала пандемии COVID-19 было отмечено, что инфекция проявляется у людей по-разному: от простого инфицирования без клинических проявлений до тяжелого состояния с поражением различных органов. Прогрессирующее поражение лёгких чаще всего являлось причиной смерти пациентов. Наиболее подвержены тяжелому течению лица старше 65 лет и имеющие хронические заболевания [1]. Лимфоциты и их субпопуляционная структура играют важную роль в противовирусной иммунной защите [2]. Вирусные инфекции приводят к изменению численности и активности основных субпопуляций лимфоцитов (Т- и В-лимфоцитов) и натуральных киллеров (НК), вовлечённых в гуморальный и цитотоксический противовирусный иммунный ответ [3, 4]. Исследования, проведённые в течение 2020 г., показали, что SARS-CoV-2 обладает уникальным патологическим воздействием на иммунную систему по сравнению с другими коронавирусами [5, 6]. Типичными характеристиками SARS-CoV-2-инфекции являются резкое снижение уровня лимфоцитов, изменение соотношений субпопуляций Т-лимфоцитов, в том числе CD4⁺- и CD8⁺ Т-лимфоцитов [7]. Выраженность изменений Т-клеточного звена иммунитета определяет тяжесть заболевания [2]. Важно отметить, что успех противодействия организма человека SARS-CoV-2-инфекции, как и успех вакцинации, в значительной мере зависит от исходного состояния иммунной системы [8]. Изучение развития ответной реакции иммунной системы макроорганизма на инфицирование вирусом SARS-CoV-2 является важным фактором как для понимания патогенеза заболевания, так и для разработки терапевтических стратегий и предупреждения развития тяжёлых состояний, обусловленных COVID-19.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявить особенности показателей клеточного звена иммунитета у пациентов с поражением лёгких до 30 % при COVID-19.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования. Проанализированы результаты обследования 73 пациентов в период пандемии 2020–2021 гг., из них 31 человек на 5–7-й день с момента первых признаков инфицирования вирусом SARS-CoV-2 с поражением лёгких до 30 % (группа изучения) и 42 человека, не инфицированных SARS-CoV-2 (группа сравнения). Участникам исследования проводилось обследование, включающее оценку анамнеза, жалоб, анализа крови, компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки, тестирование методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на SARS-CoV-2-инфекцию. Данные обследования заносятся в стандартизованную анкету.

Критерии соответствия. Пациенты группы изучения на момент поступления в стационар имели положи-

тельные результаты ПЦР-теста на SARS-CoV-2, изменения лёгких на КТ ≤ 30 %, сатурацию крови кислородом > 95 %, не принимали в процессе лечения антибактериальные и гормональные препараты. Группа сравнения имела соответствующую половозрастную структуру, включала практически здоровых лиц с отрицательными уровнями антител к вирусу SARS-CoV-2 на момент обследования.

Условия проведения. Всем пациентам проводили общеклиническое исследование крови с использованием гематологического анализатора Medonic M20 (Boule Medical, Швеция), в том числе определение абсолютного количества лейкоцитов, тромбоцитов, лимфоцитов, микроскопическое определение лейкоцитарной формулы. Определяли процентное и абсолютное содержание субпопуляций Т-лимфоцитов (CD4⁺ Т-хелперов, цитотоксических CD8⁺ Т-лимфоцитов, CD16⁺ Т-лимфоцитов-киллеров, HLA-DR⁺ Т-лимфоцитов активированных), субпопуляций НК-лимфоцитов (CD16⁺CD56⁺, CD3⁺CD8⁺), В-лимфоцитов (CD19⁺), уровень экспрессии маркеров HLA-DR⁺ и CD95⁺ в общей популяции лимфоцитов крови (ПК) методом проточной цитофлуориметрии с использованием цитометра FACS Calibur (BD, США) и меченных ФИТЦ и фикоэритрином моноклональных антител (Сорбент, Россия).

Индекс сдвига лейкоцитов (ИСЛ) по Н.И. Ябучинскому определяли по отношению количества гранулоцитов (нейтрофилов, эозинофилов и базофилов) к агранулоцитам (лимфоцитам и моноцитам). Лейко-Т-клеточный индекс (ЛТИ) по А.М. Земскову определяли по отношению абсолютного количества лейкоцитов к таковому CD3⁺ Т-лимфоцитов. Иммунорегуляторный индекс (ИРИ) определяли по отношению процентного содержания CD3⁺CD4⁺-лимфоцитов к процентному содержанию CD3⁺CD8⁺-лимфоцитов.

Диагноз COVID-19 верифицировался с помощью ПЦР-теста на SARS-CoV-2, проводили определение уровней IgG-антител (Ат) к рекомбинантному структурному белку S1-шипа вируса SARS-CoV-2 в сыворотке ПК с использованием полуколичественной иммуноферментной тест-системы (ИФТС) (Euroimmun AG, Германия), уровни IgM-Ат и IgG-Ат к рекомбинантному белку SARS-CoV-2 – с использованием качественных ИФТС (Вектор-Бест, Россия).

Все изученные возрастные, анамнестические и лабораторные данные оформлены в виде стандартизированной базы данных (свидетельство о государственной регистрации № 2022620741 от 5.04.2022) [9].

Этическая экспертиза. Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека в качестве испытуемого». Письменное информированное согласие было получено от каждого участника исследования перед выполнением процедур. Протокол исследования был одобрен комитетом по биоэтике ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 211 от 07.10.2020).

Статистическая обработка проводилась с использованием программы SPSS 22.0 (SPSS Inc., США). Использовали медиану (Me), 25-й (Q1-квартиль) и 75-й (Q3-квартиль) процентиля, ранговый критерий Манна – Уитни, критерий χ^2 Пирсона, коэффициент корреляции Спирмена (R). Уровень статистической значимости (p) принимали $< 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди обследованных 66 % лиц женского пола. Средний возраст – $50,8 \pm 15,4$ года. Сравнительный анализ численности белых клеток и тромбоцитов ПК показал, что у большинства пациентов медианы показателей не выходили за пределы референс-значений (табл. 1).

В группе пациентов с COVID-19 показатели процентного и абсолютного уровней лимфоцитов были соответственно на 23 % ($p = 0,003$) и 26,3 % ($p = 0,003$) ниже, чем в группе сравнения (табл. 1). Выраженная лимфопения ($< 1,1 \times 10^9$ кл./л) была выявлена у 34,4 % пациентов и не наблюдалась у здоровых лиц. Кроме того, при более высоком показателе уровня нейтрофилов (на 17,3 %; $p = 0,004$) отмечается и повышенный в 1,5 раза ИСЛ относительно группы сравнения ($p = 0,001$). У 21 (67,7 %) пациента отмечены выраженные перестройки в популяционной структуре белых клеток ПК, среди которых в 12 (57 %) случаях отмечается повышение значений ИСЛ за счёт лимфопении на фоне нейтрофилии (против 4 (10,7 %) здоровых лиц).

При микроскопическом исследовании мазков крови у пациентов с COVID-19 процент атипичных нейтрофилов варьировал от 1 до 16 % (в среднем 8 %), атипичных лимфоцитов – от 2 до 15 % (в среднем 4,1 %). В группе сравнения атипичных форм не наблюдалось.

При оценке клеточного звена иммунитета было получено, что в большинстве случаев содержание исследуемых субпопуляций Т- и В-лимфоцитов не выходит за пределы референсных значений (табл. 2).

На фоне снижения абсолютного содержания CD3⁺-лимфоцитов на 30,8 % ($p = 0,001$) у пациентов с COVID-19 относительно группы сравнения отмечается повышение ЛТИ на 20 % ($p = 0,002$), что может свидетельствовать о наличии дефицита Т-лимфоцитов (табл. 2).

Относительно показателей группы сравнения у пациентов с COVID-19 выявлены статистически значимо более низкие значения абсолютного содержания исследуемых субпопуляций Т- и НК-лимфоцитов (табл. 2). Несмотря на то, что показатели процентного содержания CD3⁺CD4⁺- и CD3⁺CD8⁺-лимфоцитов у пациентов с COVID-19 и у здоровых лиц статистически значимо не различались, анализ индивидуальных иммунограмм свидетельствует о значительной вариабельности данных лимфоцитарных параметров. Так, в группе пациентов с COVID-19 в 1,5 раза чаще отмечались случаи пониженного содержания (< 35 %) CD4⁺ Т-лимфоцитов: 35,5 % ($n = 11$) против 26,2 % ($n = 11$) в группе сравнения (табл. 2).

При изучении особенностей распределения показателей процентного содержания CD19⁺ В-лимфоцитов было выявлено, что повышенные уровни (> 17 %) у пациентов с COVID-19 встречаются в 2,6 раза чаще относительно таковых группы сравнения.

При изучении системы НК-клеток было получено, что показатель абсолютного количества CD16⁺CD56⁺-лимфоцитов на 29,4 % ($p = 0,009$) ниже таковой группы сравнения (табл. 2). Показатели абсолютного содержания CD16⁺CD56⁺-лимфоцитов у пациентов с COVID-19 в 50 % случаев ниже референсного значения – $0,13 \times 10^9$ кл./л (против 21,4 % группы сравнения).

В среднем в группе пациентов с COVID-19 относительно группы сравнения не выявлено статистически значимых изменений процентного содержания как CD3⁺CD16⁺-, так и CD3⁺CD8⁺-лимфоцитов (табл. 2). Сравнительный анализ особенностей распределения

ТАБЛИЦА 1
ПОКАЗАТЕЛИ ОБЩЕКЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ (ГРУППА ИЗУЧЕНИЯ) И ЗДОРОВЫХ ДОНОРОВ (ГРУППА СРАВНЕНИЯ)

TABLE 1
INDICATORS OF GENERAL CLINICAL BLOOD TEST IN PATIENTS WITH NEW CORONAVIRUS INFECTION (STUDY GROUP) AND HEALTHY DONORS (COMPARISON GROUP)

Показатели [референсные значения]	Группа сравнения ($n = 42$)		Группа изучения ($n = 31$)		p
	Me	Q1–Q3	Me	Q1–Q3	
Лейкоциты, $\times 10^9$ кл./л [4–9]	6	[5–7]	6	[5–7,8]	0,5
Лимфоциты, % [20–50]	35,1	[28,1–43,6]	27	[12,5–34]	0,003*
Лимфоциты, $\times 10^9$ кл./л [1,13–2]	1,9	[1,6–2,4]	1,4	[0,9–1,9]	0,001*
Тромбоциты, $\times 10^9$ кл./л [180–320]	222	[165–248,2]	204	[173–298]	0,6
Нейтрофилы, % [48,5–84]	56	[49,2–65,2]	65,7	[58,3–81,4]	0,004
Моноциты, % [3–11]	7,7	[6,6–8,75]	7,2	[4,4–9]	0,3
ИСЛ, ед. [1,46–2,36]	1,26	[0,95–1,9]	1,9	[1,4–4]	0,001*

Примечание. p – уровень статистической значимости по критерию Манна – Уитни ($p < 0,05$).

ТАБЛИЦА 2

ПОКАЗАТЕЛИ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА ПАЦИЕНТОВ С COVID-19 (ГРУППА ИЗУЧЕНИЯ) И ЗДОРОВЫХ ДОНОРОВ (ГРУППА СРАВНЕНИЯ)

TABLE 2

CELLULAR IMMUNITY INDICATORS IN PATIENTS WITH COVID-19 (STUDY GROUP) AND HEALTHY DONORS (COMPARISON GROUP)

Показатели [референсные значения]	Группа сравнения (n = 42)		Группа изучения (n = 31)		p
	Me	Q1–Q3	Me	Q1–Q3	
CD3, % [6–85]	71	[64,5–75]	70	[60,5–76]	0,5
CD3, × 10 ⁹ кл./л [0,94–2,1]	1,3	[1,1–1,6]	0,9	[0,5–1,4]	0,001*
CD3 ⁺ CD4 ⁺ , % [35–55]	40,9	[32,5–46,3]	39	[30,3–45,3]	0,4
CD3 ⁺ CD4 ⁺ , × 10 ⁹ кл./л [0,58–1,3]	0,77	[0,56–0,9]	0,5	[0,3–0,9]	0,009*
CD3 ⁺ CD8 ⁺ , % [19–35]	23,15	[17–34,1]	23,4	[17,3–31,2]	0,7
CD3 ⁺ CD8 ⁺ , × 10 ⁹ кл./л [0,37–1]	0,375	[0,3–0,7]	0,35	[0,17–0,48]	0,02*
CD3 ⁺ CD8 ⁺ , %	4,2	[3–6,8]	5,75	[2,8–11,1]	0,14
CD3 ⁺ CD8 ⁺ , × 10 ⁹ кл./л	0,09	[0,06–0,14]	0,07	[0,03–0,1]	0,13
CD16 ⁺ CD56 ⁺ , % [10–23]	10,25	[7,4–14,25]	9,4	[5,1–14,4]	0,4
CD16 ⁺ CD56 ⁺ , × 10 ⁹ кл./л [0,13–0,5]	0,17	[0,14–0,24]	0,12	[0,06–0,19]	0,009*
CD3 ⁺ CD16 ⁺ , % [5–8]	3,2	[2–5]	3	[1,6–9,6]	0,8
CD19 ⁺ , % [7–17]	8	[6–11,3]	9	[6,2–13,6]	0,26
CD19 ⁺ , × 10 ⁹ кл./л [0,1–0,38]	0,15	[0,1–0,23]	0,13	[0,07–0,2]	0,12
CD3 ⁺ HLA-DR ⁺ , % [1–6]	7	[5–11,3]	10	[7,4–14,8]	0,025*
HLA-DR ⁺ , % [7–20]	18,8	[15,35–22,3]	21,55	[17–27,2]	0,1
CD95 ⁺ , % [5–43]	9,3	[4,3–33,45]	29,6	[13–39,75]	0,05*
ЛТИ [4–7]	4,5	[3,3–5]	5,4	[4,2–14,1]	0,002*
ИРИ [1,5–2,6]	1,7	[1–2,6]	1,9	[0,9–2,5]	0,81

Примечание. p – уровень статистической значимости по критерию Манна – Уитни ($p < 0,05$).

этих субпопуляций лимфоцитов показал, что у пациентов с COVID-19 повышенные уровни CD3⁺CD16⁺- и CD3⁺CD8⁺-лимфоцитов (> 8 %) отмечаются в 2 раза чаще: соответственно 21,4 % (n = 3) против 9,4 % (n = 3) и 22,2 % (n = 6) против 9,1 % (n = 3) среди здоровых лиц.

Статистически значимых изменений содержания HLA-DR⁺-лимфоцитов в среднем по группе пациентов с COVID-19 относительно показателя группы сравнения не выявлено ($p = 0,1$). В анализе индивидуальных иммунограмм отмечено, что у пациентов с COVID-19 повышенное (> 20 %) содержание HLA-DR⁺-лимфоцитов отмечалось у 18 (60 %) пациентов (против 14 (33,3 %) пациентов группы сравнения; $\chi^2 = 5$; $p = 0,03$). Уровень CD3⁺HLA-DR⁺-лимфоцитов у пациентов с COVID-19 статистически значимо превышает таковой в группе сравнения (табл. 2). Повышенное (> 6 %) содержание CD3⁺HLA-DR⁺-лимфоцитов наблюдается у 36 (86,7 %) пациентов с COVID-19 (против 18 (58,3 %) лиц группы сравнения).

Отмечено трёхкратное повышение показателя уровня CD95⁺-лимфоцитов в среднем по группе пациентов с COVID-19 относительно группы сравнения (табл. 2).

Результаты корреляционного анализа показали, что процентный уровень CD3⁺CD16⁺-лимфоцитов демонстрирует зависимость с широким спектром других параметров клеточного иммунитета: обратную – с ИРИ ($R = -0,62$; $p = 0,02$), абсолютным содержанием CD3⁺-лимфоцитов ($R = -0,6$; $p = 0,02$), абсолютным содержанием CD3⁺CD4⁺-лимфоцитов ($R = -0,7$; $p = 0,005$); прямую – с ЛТИ ($R = 0,6$; $p = 0,02$) и CD3⁺HLA-DR⁺-лимфоцитами ($R = 0,63$; $p = 0,016$). Наличие множественных отрицательных корреляционных взаимосвязей содержания НК-клеток с субпопуляциями Т-лимфоцитов может свидетельствовать о повышенной цитотоксичности на фоне дефицита CD3⁺- и CD3⁺CD4⁺-лимфоцитов.

При исследовании корреляционных связей обнаружено, что процентный уровень CD16⁺CD56⁺-лимфоцитов демонстрирует обратную зависимость с процентным содержанием CD3⁺- и CD3⁺CD4⁺-лимфоцитов ($R = -0,7$ и $R = -0,34$ соответственно; $p < 0,05$), прямую – с процентным и абсолютным уровнем CD3⁺CD8⁺-лимфоцитов ($R = 0,8$ и $R = 0,5$ соответственно; $p < 0,05$). Широкий спектр корреляционных связей между уровнями CD16⁺CD56⁺ НК-клеток и CD16⁺ Т-лимфоцитов с другими

субпопуляциями Т-лимфоцитов может свидетельствовать о сопряжённости реагирования различных субпопуляций лимфоцитов в ответ на инфицирование вирусом SARS-CoV-2.

Уровень HLA-DR⁺-лимфоцитов у пациентов с COVID-19 показал обратную корреляционную зависимость с абсолютным содержанием CD3⁺CD8⁺-лимфоцитов ($R = -0,49$; $p = 0,007$) и прямую – с процентным уровнем CD3⁺CD16⁺-лимфоцитов ($R = 0,63$; $p = 0,016$). Выявлена обратная корреляционная зависимость показателя процентного уровня HLA-DR⁺-лимфоцитов с процентным уровнем CD3⁺-лимфоцитов ($R = -0,37$; $p = 0,05$).

Показатель уровня CD95⁺-лимфоцитов демонстрирует обратные корреляционные зависимости с процентным уровнем CD3⁺CD8⁺-лимфоцитов ($R = -0,48$; $p = 0,02$) и прямые – с CD3⁺CD4⁺-лимфоцитами ($R = 0,43$; $p = 0,037$).

ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам общего анализа крови у пациентов с COVID-19 средний по группе уровень лейкоцитов не выходит за пределы референсных значений [10], при этом у 67,7 % пациентов отмечаются выраженные перестройки процентного соотношения гранулоцитов и агранулоцитов в ПК, среди которых в 57 % случаев наблюдается лимфопения на фоне нейтрофилии. Подтверждением произошедших перестроек у пациентов с COVID-19 является как повышение среднegrupпового значения ИСЛ в 1,5 раза, так и наличие противоположных корреляционных зависимостей уровня лимфоцитов ($R = -0,47$; $p = 0,07$) и нейтрофилов ($R = 0,45$; $p = 0,012$) при 30%-м поражении лёгких по КТ.

При микроскопическом исследовании мазков крови при COVID-19 численность атипичных нейтрофилов и лимфоцитов достигала 8 % и 4,1 % соответственно. На раннем этапе развития заболевания атипичные морфологические изменения нейтрофилов и лимфоцитов отметили также некоторые зарубежные исследователи [11].

Выраженная лимфопения ($< 1,1 \times 10^9$ кл./л) выявлена в 34,4 % случаев при COVID-19. Данную общую лимфопению может определять регистрируемое нами статистически значимое снижение показателей абсолютного содержания исследованных субпопуляций Т- и НК-клеток у пациентов с COVID-19, в том числе абсолютного содержания CD3⁺CD4⁺-лимфоцитов (на 35 %; $p = 0,009$) и CD3⁺CD8⁺-лимфоцитов (на 6,7 %; $p = 0,02$). Многие авторы характерным признаком COVID-19 считают снижение абсолютного содержания именно CD4⁺ Т-клеток и изменение их внутренней субпопуляционной структуры [5, 7, 12]. Однако при этом статистически значимых изменений показателей процентного содержания CD4⁺- и CD8⁺ Т-лимфоцитов и ИРИ не получено. Многие авторы считают определяющим участие Т-лимфоцитов в патогенезе заболевания [5].

В нашем исследовании статистически значимых изменений показателей уровня CD19⁺-лимфоцитов у пациентов с COVID-19 относительно группы сравнения не выявлено. Возможно, причиной этого может быть значи-

тельная вариабельность показателей как процентного, так и абсолютного содержания В-лимфоцитов у пациентов с COVID-19. В частности, у 35,5 % пациентов регистрируется пониженный (< 7 %) уровень В-лимфоцитов и у 13 % – повышенный (> 17 %). В работе F. Wang и соавт. (2020) выявлено повышение процента содержания CD19⁺ В-лимфоцитов у пациентов с COVID-19 [13].

Многие авторы в качестве характерного признака определяют изменения клеточного иммунитета [1, 14]. Типичной характеристикой инфекции COVID-19 является резкое снижение уровня лимфоцитов и, в частности, абсолютного количества CD3⁺-, CD3⁺CD4⁺- и CD3⁺CD8⁺-лимфоцитов [12, 15]. Одной из причин прогрессирующей лимфопении считают миграцию лимфоцитов из ПК в лёгкие [5, 16, 17]. Другой причиной лимфопении ряд авторов считают прямое цитотоксическое действие вируса SARS-CoV-2 на иммунные клетки. Вирусные частицы и геном SARS-CoV-2 не только обнаружили в моноцитах и лимфоцитах, но и доказали их способность внутриклеточно реплицироваться в системе *in vitro* [1, 18, 19]. Отмечена инфицированность Т-лимфоцитов и макрофагов/моноцитов, находящихся в лимфоузлах, лёгких и селезёнке, в образцах, полученных при аутопсии [1, 20, 21].

Есть работы, где авторы отмечают повышение содержания цитотоксических клеток и их функциональной активности у пациентов с COVID-19 [13, 14, 22]. В работах других авторов отмечено снижение содержания НК-клеток, коррелирующее с тяжестью заболевания при COVID-19 [4, 7]. В нашем исследовании выявлено снижение абсолютного содержания CD16⁺CD56⁺-лимфоцитов на 29,4 % ($p = 0,09$) у пациентов с COVID-19 относительно группы сравнения. Что касается особенностей распределения показателей уровня CD3⁺CD16⁺- и CD3⁺CD8⁺-лимфоцитов, не выявлено статистически значимых изменений их процентного содержания в среднем по группе пациентов с COVID-19 относительно группы сравнения. Однако можно отметить высокую вариабельность показателей уровня данных субпопуляций, что может нивелировать среднegrupповые значения. Кроме того, наличие множественных отрицательных корреляционных взаимозависимостей содержания данных популяций НК-клеток с таковыми субпопуляций Т-лимфоцитов может свидетельствовать о повышении цитотоксической активности данных клеток на фоне дефицита CD3⁺- и CD3⁺CD4⁺-лимфоцитов. Подтверждением этому может служить высокий коэффициент корреляции процентного уровня CD3⁺CD16⁺-лимфоцитов с ЛТИ ($R = 0,6$; $p = 0,02$).

Нарастание уровня экспрессии активационных маркеров при COVID-19, в том числе HLA-DR, отражено в ряде работ [12, 13, 23, 24]. Исследования показывают повышенную экспрессию целого ряда маркеров активации на Т-лимфоцитах, запускающих «цитокиновый шторм» у пациентов с COVID-19 [6, 18]. В качестве признака чрезмерной активации клеточного иммунитета показано резкое повышение уровня клеток, экспрессирующих HLA-DR, на фоне статистически значимого снижения уровней CD3⁺CD4⁺-лимфоцитов и НК-клеток [17]. При отсутствии статистически значимых отличий процентного содержания HLA-DR⁺-лимфоцитов у пациентов

с COVID-19 относительно группы сравнения в анализе индивидуальных иммунограмм в 1,8 раза чаще имеется повышенное содержание HLA-DR⁺-лимфоцитов (> 20 %) ($\chi^2 = 5$; $p = 0,03$). Кроме того, у пациентов с COVID-19 отмечается статистически значимое повышение содержания CD3⁺HLA-DR⁺-лимфоцитов на 42,8 % ($p = 0,025$). Изменения показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета у реконвалесцентов COVID-19 через 1,5–2,0 месяца после перенесённой инфекции выявлены и в работах других авторов [25, 26].

Согласно нашему исследованию, в ответ на инфицирование организма SARS-CoV-2 происходит изменение количественных и функциональных показателей клеточного иммунитета, степень выраженности которых и направление динамики в значительной мере зависят от исходного состояния иммунной системы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у 67,7 % обследованных нами пациентов с COVID-19 с поражением лёгких по КТ ≤ 30 % до начала лечения отмечается перестройка в соотношении субпопуляций лимфоцитов, среди которых в 57 % случаев наблюдается лимфопения на фоне нейтрофилии, что выражается в повышении значений ИСЛ.

Выраженная лимфопения ($< 1,1 \times 10^9$ кл./л) наблюдается у 34,4 % пациентов с COVID-19; она обусловлена снижением абсолютного содержания основных субпопуляций как Т-лимфоцитов (CD3⁺ – на 30,8 %, CD3⁺CD4⁺ – на 35 %, CD3⁺CD8⁺ – на 6,7 %; $p < 0,05$), так и НК-клеток (CD16⁺CD56⁺ – на 29,4 %; $p = 0,009$), что сопровождается повышением ЛТИ на 20 % ($p = 0,002$).

Выявленные у пациентов с COVID-19 такие особенности, как повышенная в 3,2 раза фракция CD95⁺-лимфоцитов (30 %), высокое (> 20 %) содержание HLA-DR⁺-лимфоцитов, регистрируемое у 60 % пациентов, и повышенное (> 6 %) содержание CD3⁺HLA-DR⁺-лимфоцитов, наблюдаемое у 86,7 % пациентов, могут являться характерными для клеточного звена иммунной системы при инфицировании SARS-CoV-2. Степень выраженности и динамика изменения количественных и функциональных показателей клеточного иммунитета при инфицировании SARS-CoV-2 определяются исходным типом реагирования иммунной системы.

Использование иммунологического обследования для определения уровней CD3⁺CD4⁺-, CD3⁺CD8⁺-, CD16⁺CD56⁺-, CD3⁺CD16⁺-, CD3⁺HLA-DR⁺-, CD19⁺-, CD95⁺-лимфоцитов позволяет оценить особенности иммунного реагирования на инфицирование SARS-CoV-2 и может быть рекомендовано в качестве дополнительного к общему клиническому анализу крови.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan. *China Intensive Care Med.* 2020; 46(6): 1294-1297. doi: 10.1007/s00134-020-05991-x
2. Baazim H, Schweiger M, Moschinger M, Xu H, Scherer T, Popa A, et al. CD8⁺ T cells induce cachexia during chronic viral infection. *Nat Immunol.* 2019; 20(6): 701-710. doi: 10.1038/s41590-019-0397-y
3. Zhao S, Lin Q, Ran J, Musa SS, Yang G, Wang W, et al. Preliminary estimation of the basic reproduction number of novel coronavirus (2019-nCoV) in China, from 2019 to 2020: A data-driven analysis in the early phase of the outbreak. *Int J Infect Dis.* 2020; 92: 214-217. doi: 10.1016/j.ijid.2020.01.050
4. Golovkin A, Kalinina O, Bezrukikh V, Aquino A, Zaikova E, Karonova T, et al. Imbalanced immune response of T-cell and B-cell subsets in patients with moderate and severe COVID-19. *Viruses.* 2021; 13: 1966. doi: 10.3390/v13101966
5. Zheng HY, Zhang M, Yang CX, Zhang N, Wang XC, Yang XP, et al. Elevated exhaustion levels and reduced functional diversity of T cells in peripheral blood may predict severe progression in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol.* 2020; 17(5): 541-543. doi: 10.1038/s41423-020-0401-3
6. Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, et al. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol.* 2020; 92(4): 424-432. doi: 10.1002/jmv.25685
7. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020; 71(15): 762-768. doi: 10.1093/cid/ciaa248
8. Li YX, Wu W, Yang T, Zhou W, Fu YM, Feng QM, et al. Characteristics of peripheral blood leukocyte differential counts in patients with COVID-19. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2020; 59(5): 372-374. doi: 10.3760/cma.j.cn112138-20200221-00114
9. Бородулина Е.А., Васнева Ж.П., Суханова А.Е. Мониторинг иммунологических показателей крови при тяжелом течении новой коронавирусной инфекции: Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2022620741 от 5.04.2022. [Borodulina EA, Vasneva ZhP, Sukhanova AE. Monitoring of immunological blood parameters in severe cases of a new coronavirus infection: Certificate of state registration of the database No. 2022620741. 04.05.2022. (In Russ.)].
10. Бородулина Е.А., Васнева Ж.П., Вдощкина Е.С., Бородин Б.Е., Поваляева Л.В. Гематологические и гемостазиологические показатели при коронавирусной инфекции COVID-19 и внебольничной пневмонии. *Acta biomedica scientifica.* 2021; 6(1): 40-47. [Borodulina EA, Vasneva ZhP, Vdoushkina ES, Borodulin BE, Povalyaeva LE. Features of hematological and hemostasiological parameters in coronavirus infection COVID-19 and community-acquired pneumonia. *Acta biomedica scientifica.* 2021; 6(1): 40-47. (In Russ.)]. doi: 10.29413/ABS.2021-6.1.6
11. Mitra A, Dwyre DM, Schivo M, Thompson GR, Cohen SH, Ku N, et al. Leukoerythroblastic reaction in a patient with COVID-19 infection. *Am J Hematol.* 2020; 95(8): 999-1000. doi: 10.1002/ajh.25793
12. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study. *Lancet.* 2020; 395(10223): 507-513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7

13. Wang F, Hou H, Luo Y, Tang G, Wu Sh, Huang M, et al. The laboratory tests and host immunity of COVID-19 patients with different severity of illness. *JCI Insight*. 2020; 5(10): e137799. doi: 10.1172/jci.insight.137799
14. Fan BE, Chong VCL, Chan SSW, Lim GH, Lim KGE, Tan GB, et al. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. *Am J Hematol*. 2020; 95(6): 131-134. doi: 10.1002/ajh.25774
15. Сизякина Л.П., Закурская В.Я., Скрипкина Н.А., Антонова Е.А. Уровень ферритина как предиктор тяжелого течения COVID-19. *Иммунология*. 2021; 42(5): 518-525. [Sizyakina LP, Zakurskaya VYa, Skripkina NA, Antonova EA. Ferritin level as a predictor of COVID-19 severe course. *Immunologiya*. 2021; 42(5): 518-525. (In Russ.)]. doi: 10.33029/0206-4952-2021-42-4-518-525
16. Gong F, Dai Y, Zheng T, Cheng L, Zhao D, Wang H, et al. Peripheral CD4⁺ T cell subsets and antibody response in COVID-19 convalescent individuals. *J Clin Invest*. 2020; 130(12): 6588-6599. doi: 10.1172/JCI141054
17. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: Causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol*. 2017; 39: 529-539. doi: 10.1007/s00281-017-0629-x
18. Marzi A, Gramberg T, Simmons G. DC-SIGN and DCSIGNR interact with the glycoprotein of Marburg virus and the S protein of severe acute respiratory syndrome coronavirus. *J Virol*. 2004; 78: 12090-12095. doi: 10.1128/JVI.78.21.12090-12095.2004
19. Li X, Geng M, Peng Y. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J Pharm Anal*. 2020; 10(2): 102-108. doi: 10.1016/j.jpha.2020.03.001
20. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020; 8(4): 420-422. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X
21. Jiang Y, Xu J, Zhou C, Wu Z, Zhong S, Liu J, et al. Characterization of cytokine/chemokine profiles of severe acute respiratory syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 171: 850-857. doi: 10.1164/rccm.200407-857OC
22. Cossarizza A, Biasi S, Guaraldi G, Girardis M, Mussini C, Modena COVID-19 Working Group (MoCo19). SARS-CoV-2, the virus that causes COVID-19: Cytometry and the new challenge for global health. *Cytometry A*. 2020; 97(4): 340-343. doi: 10.1002/cyto.a.24002
23. Tang NLS, Chan PKS, Wong CK, To KF, Wu AKL, Sung YM, et al. Early enhanced expression of interferon-inducible protein-10 (CXCL-10) and other chemokines predicts adverse outcome in severe acute respiratory syndrome. *Clin Chem*. 2005; 51: 2333-2340. doi: 10.1373/clinchem.2005.054460
24. Amancha PK, Hong JJ, Ansari AA, Villinger F. Up-regulation of Tim-3 on T cells during acute simian immunodeficiency virus infection and on antigen specific responders. *AIDS*. 2015; 29(5): 531-536. doi: 10.1097/QAD.0000000000000589
25. Thevarajan I, Nguyen THO, Koutsakos M, Druce J, Caly L, van de Sandt CE, et al. Breadth of concomitant immune responses prior to patient recovery: A case report of non-severe COVID-19. *Nat Med*. 2020; 26(4): 453-455. doi: 10.1038/s41591-020-0819-2
26. Закурская В.Я., Сизякина Л.П., Харитонов М.В., Шлык С.В. Динамика специфического гуморального ответа у пациентов, перенесших COVID-19. *Иммунология*. 2022; 43(1): 71-77. [Zakurskaya VYa, Sizyakina LP, Kharitonova MV, Shlyk SV. Dynamics of specific humoral response in COVID-19 patients. *Immunologiya*. 2022; 43(1): 71-77. (In Russ.)]. doi: 10.33029/0206-4952-2022-43-1-71-77

Сведения об авторах

Бородулина Елена Александровна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой фтизиатрии и пульмонологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: borodulinbe@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3063-1538>

Васнева Жанна Петровна – кандидат биологических наук, врач-лаборант, АО «Самарский диагностический центр», e-mail: vasneva@list.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7024-7031>

Вдоушкина Елизавета Сергеевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры фтизиатрии и пульмонологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: vdoushkina@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0039-6829>

Бородулин Борис Евгеньевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: borodulinbe@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8847-9831>

Поваляева Людмила Викторовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры фтизиатрии и пульмонологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: povalyaeva8@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2546-1837>

Information about the authors

Elena A. Borodulina – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Phthiology and Pulmonology, Samara State Medical University, e-mail: borodulinbe@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3063-1538>

Zhanna P. Vasneva – Cand. Sc. (Biol.), Laboratory Assistant, Samara Diagnostic Center, e-mail: vasneva@list.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7024-7031>

Elizaveta S. Vdoushkina – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor at the Department of Phthiology and Pulmonology, Samara State Medical University, e-mail: vdoushkina@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0039-6829>

Boris E. Borodulin – Dr. Sc. (Med.), Professor at the Department of Phthiology and Pulmonology, Samara State Medical University, e-mail: borodulinbe@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8847-9831>

Ljudmila V. Povalyaeva – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor at the Department of Phthiology and Pulmonology, Samara State Medical University, e-mail: povalyaeva8@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2546-1837>

Вклад авторов

Бородулина Е.А. – разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, обсуждение результатов, написание текста рукописи.

Васнева Ж.П. – статистическая обработка, обсуждение результатов, написание текста рукописи.

Вдоушкина Е.С. – получение данных для исследования, обсуждение результатов, написание текста рукописи.

Бородулин Б.Е. – обзор публикаций по теме статьи, разработка дизайна исследования, обсуждение результатов.

Поваляева Л.В. – получение данных для исследования, анализ полученных данных, обсуждение результатов.

ХАРАКТЕРИСТИКА ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОГО ИНФИЛЬТРАТИВНОГО ТУБЕРКУЛЁЗА ЛЁГКИХ У БОЛЬНЫХ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ ПО ДАННЫМ МУЛЬТИСПИРАЛЬНОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ

Баженова Ю.В.,
Зоркальцева Е.Ю.,
Плотникова Ю.К.,
Воробьева О.А.

Иркутская государственная
медицинская академия последипломного
образования – филиал ФГБОУ ВО
«Российская медицинская академия
непрерывного профессионального
образования» Минздрава России
(664079, г. Иркутск, Юбилейный, 100,
Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Баженова Юлия Викторовна,
e-mail: rg.dr@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Выявление характеристик туберкулёзного лёгочного процесса методом мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) у пациентов с туберкулёзом и ВИЧ-инфекцией является важным в диагностике туберкулёза, определении распространённости процесса и его динамики на фоне лечения.

Цель исследования. Определить исходную характеристику и динамику инфильтративного туберкулёза по данным МСКТ у пациентов с ВИЧ-инфекцией и без ВИЧ-инфекции с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) и без МЛУ микобактерий туберкулёза, получавших лечение в стационаре.

Методы. Обследованы 126 пациентов 19–59 лет с туберкулёзом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, и без ВИЧ-инфекции. Для статистической обработки использовался пакет прикладных программ MS Excel (Microsoft Corp., США).

Результаты. У пациентов с туберкулёзом и ВИЧ-инфекцией в сравнении с пациентами с туберкулёзом без ВИЧ в клинической картине чаще были выражены синдром интоксикации и нарушение функции внешнего дыхания ($p < 0,00001$). Лица с коинфекцией чаще страдали алкогольной ($p < 0,05$) и наркотической зависимостью ($p < 0,001$). Патологический процесс по данным МСКТ у ВИЧ-позитивных пациентов с туберкулёзом лёгких имел большую распространённость ($p < 0,05$), выраженную внутригрудную лимфаденопатию ($p < 0,0001$), чаще встречалось поражение плевры ($p < 0,005$), реже выявлялись деструктивные изменения ($p < 0,001$) и исходы в фиброзно-кавернозный туберкулёз ($p < 0,01$). Регрессия процесса была замедлена у пациентов с туберкулёзом и ВИЧ ($p < 0,005$). По данным МСКТ распространённое поражение лёгких, внутригрудная лимфаденопатия чаще регистрировалось у пациентов с МЛУ при коинфекции ($p < 0,05$). Деструктивные изменения и исход в фиброзно-кавернозный туберкулёз чаще наблюдались у пациентов с туберкулёзом без ВИЧ-инфекции с МЛУ ($p < 0,05$).

Заключение. МСКТ даёт детальную информацию о патологическом процессе в лёгких и о его динамике под действием лечения при туберкулёзе и ВИЧ-инфекции.

Ключевые слова: инфильтративный туберкулёз, туберкулёз в сочетании с ВИЧ-инфекцией, компьютерная томография, множественная лекарственная устойчивость микобактерий туберкулёза

Для цитирования: Баженова Ю.В., Зоркальцева Е.Ю., Плотникова Ю.К., Воробьева О.А. Характеристика впервые выявленного инфильтративного туберкулёза лёгких у больных с ВИЧ-инфекцией с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя по данным мультиспиральной компьютерной томографии. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(4): 109–116. doi: 10.29413/ABS.2023-8.4.12

Статья поступила: 17.11.2022

Статья принята: 13.07.2023

Статья опубликована: 28.09.2023

CHARACTERISTICS OF NEW CASES OF INFILTRATIVE PULMONARY TUBERCULOSIS IN PATIENTS HAVING HIV INFECTION WITH MULTIDRUG RESISTANCE OF THE PATHOGEN ACCORDING TO MULTI-LAYER SPIRAL COMPUTED TOMOGRAPHY

Bazhenova Yu.V.,
Zorkaltseva E.Yu.,
Plotnikova Yu.K.,
Vorobeveva O.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:
Yulia V. Bazhenova,
e-mail: rg.dr@mail.ru

ABSTRACT

Background. Identification of the characteristics of the pulmonary tuberculosis process using multi-layer spiral computed tomography (MSCT) in patients with tuberculosis and HIV infection is important in the diagnosis of tuberculosis, determining the dissemination of the process and its dynamics during treatment.

The aim. To determine the initial characteristics and dynamics of infiltrative tuberculosis according to MSCT in patients with and without HIV infection, with and without multidrug resistance (MDR) of *Mycobacterium tuberculosis* who were treated in a hospital.

Materials and methods. 126 patients aged 19–59 years with tuberculosis, combined with HIV infection and without HIV infection were examined. For statistical processing, we used MS Excel (Microsoft Corp., USA) software package.

Results. Patients with tuberculosis and HIV infection in comparison with patients with tuberculosis and without HIV had more expressed intoxication syndrome and respiratory impairment in the clinical picture ($p < 0.00001$). Patients with co-infection were more likely to suffer from alcohol ($p < 0.05$) and drug addiction ($p < 0.001$).

According to MSCT, the pathological process in HIV-positive patients with pulmonary tuberculosis was more disseminated ($p < 0.05$), included severe intrathoracic lymphadenopathy ($p < 0.0001$), more common pleural lesions ($p < 0.005$), less common destructive changes (cavities) ($p < 0.001$) and outcomes in form of fibro-cavernous tuberculosis ($p < 0.01$). Process regression was slower in patients with tuberculosis and HIV ($p < 0.005$).

According to MSCT, extensive lung damage, intrathoracic lymphadenopathy were more often found in patients with MDR in coinfection ($p < 0.05$). Cavities and fibro-cavernous tuberculosis outcomes were more common in patients with tuberculosis without HIV infection and with MDR ($p < 0.05$).

Conclusion. MSCT provides detailed information about the pathological process in the lungs and its dynamics under the treatment of tuberculosis and HIV infection.

Key words: infiltrative tuberculosis, tuberculosis combined with HIV infection, computed tomography, multidrug resistance of *Mycobacterium tuberculosis*

Received: 17.11.2022
Accepted: 13.07.2023
Published: 28.09.2023

For citation: Bazhenova Yu.V., Zorkaltseva E.Yu., Plotnikova Yu.K., Vorobeveva O.A. Characteristics of new cases of infiltrative pulmonary tuberculosis in patients having HIV infection with multidrug resistance of the pathogen according to multi-layer spiral computed tomography. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(4): 109–116. doi: 10.29413/ABS.2023-8.4.12

В Российской Федерации имеется тенденция к увеличению доли ВИЧ-инфицированных среди больных с впервые выявленным туберкулёзом, что оказывает отрицательное влияние на эпидемиологический процесс этих инфекций [1].

Несмотря на значительное разнообразие противотуберкулёзных препаратов для лечения больных коинфекцией [2], эффективность лечения больных коинфекцией значительно ниже, чем у ВИЧ-отрицательных больных туберкулёзом [3]. Проблема множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) к противотуберкулёзным препаратам также не теряет актуальности. У пациентов с сочетанием туберкулёза и ВИЧ-инфекции МЛУ выявляется намного чаще, излечение достигается сложнее, в то же время имеется полный арсенал новых высокоэффективных противотуберкулёзных препаратов [4–6].

По данным J.W. Wilson и соавт., пациенты с коинфекцией туберкулёза лёгких и ВИЧ-инфекции имеют более высокие показатели лекарственной устойчивости и в связи с этим повышенную смертность [7].

Основной вклад в определение локализации, распространённости, активности туберкулёзного процесса вносят методы лучевой диагностики: рентгенография, мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ). При оценке морфологических изменений у пациентов с туберкулёзом лёгких методика МСКТ существенно дополняет традиционное рентгенографическое исследование, а в группе лиц с коинфекцией туберкулёза и ВИЧ-инфекции при наличии иммуносупрессии значительно повышает информативность лучевого исследования [8].

Таким образом, выявление характеристик туберкулёзного лёгочного процесса методом МСКТ среди больных туберкулёзом, а особенно, у пациентов с туберкулёзом в сочетании с ВИЧ-инфекцией, является важным в первичной диагностике туберкулёза, определении распространённости процесса и его динамики на фоне специфического лечения. Детальное изучение лучевой семиотики туберкулёза у пациентов с коинфекцией, в том числе в динамике, поможет совершенствовать подходы к лечению и будет способствовать профилактике рецидивов.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить исходную характеристику и динамику инфильтративного туберкулёза по данным мультиспиральной компьютерной томографии у пациентов с ВИЧ-инфекцией и без ВИЧ-инфекции, с множественной лекарственной устойчивостью и без множественной лекарственной устойчивости микобактерий туберкулёза, получавших лечение в стационаре.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Критерии включения пациентов в исследование: наличие микробиологически подтверждённого инфильтративного туберкулёза как наиболее частой клинической

формы туберкулёза; наличие трёх исследований МСКТ органов грудной клетки – при поступлении, через 2 и 6 месяцев лечения.

Были обследованы 126 пациентов в возрасте от 19 до 59 лет с впервые выявленным инфильтративным туберкулёзом: 68 (44 мужчины и 24 женщины) – с изолированным туберкулёзом (ТБ) лёгких и 58 (45 мужчин и 13 женщин) – с коинфекцией ТБ и ВИЧ-инфекции (ТБ/ВИЧ). Средний возраст пациентов в группе ТБ/ВИЧ составил $32,9 \pm 0,9$ года, в группе ТБ – $35,9 \pm 1,1$ года. В группе ТБ/ВИЧ у всех больных была 4Б стадия ВИЧ-инфекции, уровень CD4⁺-лимфоцитов – от 90 до 420 кл./мкл.

Из 68 пациентов из группы с впервые диагностированным инфильтративным туберкулёзом без ВИЧ-инфекции МЛУ была выявлена у 23 (33,8 %), а из 58 больных с коинфекцией ТБ/ВИЧ – у 44 (75,8 %; $p < 0,01$).

Все пациенты получали стационарное лечение в отделениях лёгочного туберкулёза и отделении для больных туберкулёзом с ВИЧ-инфекцией ОГБУЗ «Иркутская областная клиническая туберкулёзная больница».

Все пациенты были обследованы с помощью общеклинических и биохимических методов исследования. Микробиологические методы исследования включали молекулярно-генетические (GeneXpert) с определением устойчивости к рифампицину, люминесцентную микроскопию, посеvy на плотные и жидкие питательные среды. Всем пациентам проводили МСКТ органов грудной клетки до начала лечения, через 2 и 6 месяцев лечения. Больным с сочетанной ВИЧ-инфекцией проводили определение РНК вируса иммунодефицита человека и количества CD4⁺-лимфоцитов.

Для выявления статистически значимых различий использовался пакет прикладных программ MS Excel (Microsoft Corp., США), проводился расчёт средней (M), стандартной ошибки средней (m), применялся метод χ^2 с поправкой Йетса. Заданный критический уровень значимости составил $p < 0,05$.

Работа выполнена в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Протокол исследования одобрен комитетом по этике научных исследований Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала ФГБОУ ВО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (протокол № 10 от 24.12.2021).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Инфильтративный туберкулёз был выявлен при профилактическом флюорографическом осмотре у 41 (60,3 %) больного туберкулёзом без ВИЧ-инфекции и у 25 (43,0 %) – с ВИЧ-инфекцией ($p > 0,05$).

При клиническом осмотре не имели жалоб 19 (28,0 %) больных туберкулёзом и 6 (10,0 %) пациентов с коинфекцией ($\chi^2 = 2,95$; $p < 0,05$). Умеренно выраженные симптомы интоксикации и небольшой малопродуктивный кашель встречались статистически значимо чаще в группе больных ТБ: у 34 (50,0 %) против

6 (10,0 %) больных группы ТБ/ВИЧ ($\chi^2 = 13,4; p < 0,0005$). Выраженный интоксикационный синдром, лихорадка, кашель, одышка были лишь у 15 (22,0 %) больных инфильтративным туберкулёзом и у подавляющего большинства – 46 (79,0 %) – больных инфильтративным туберкулёзом в сочетании с ВИЧ-инфекцией ($\chi^2 = 24,2; p < 0,00001$).

Социальный портрет исследуемых пациентов подробно отображён в таблице 1.

Из таблицы 1 видно, что наркотическая и алкогольная зависимости статистически значимо чаще встречались в группе пациентов с коинфекцией ТБ/ВИЧ. Статистически значимой разницы между сравниваемыми группами в наличии никотиновой зависимости, наличии или отсутствии официального трудоустройства, пребывании в местах лишения свободы не выявлено.

Лучевые исследования играют важную роль в выявлении патологических изменений пациентов с туберкулёзом лёгких. Заключение врача-рентгенолога – это основа для формирования клинического диагноза в соот-

ветствии с действующей клинической классификацией. Классические рентгенологические характеристики туберкулёза у пациентов с коинфекцией чаще встречаются на ранних стадиях ВИЧ-инфекции. На фоне выраженного иммунодефицита рентгенологические симптомы нередко начинают приобретать атипичный характер. В этом случае главным методом в выявлении и оценке изменений лёгких на фоне туберкулёзной инфекции становится МСКТ. Семiotика инфильтративного туберкулёза по данным МСКТ представлена в таблицах 2–4.

Практически у 90 % исследуемых в обеих группах локализация туберкулёзного процесса была «классической» – с поражением верхушечного (S1), заднего (S2) и верхнего базального (S6) сегментов лёгких. При этом более распространённый туберкулёзный процесс (поражение трёх и более сегментов лёгких) статистически значимо чаще диагностировался в группе ТБ/ВИЧ – у 70,6 % (41/58) против 35,3 % (24/68) в группе ТБ ($\chi^2 = 8,47; p < 0,05$).

ТАБЛИЦА 1
ХАРАКТЕРИСТИКИ СОЦИАЛЬНОГО ПОРТРЕТА
ПАЦИЕНТОВ ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУПП ТБ И ТБ/ВИЧ

Социальные характеристики	Группа ТБ (n = 68)		Группа ТБ/ВИЧ (n = 58)		p
	абс.	%	абс.	%	
Алкогольная зависимость	19	27,8	30	51,7	$p < 0,05^*; \chi^2 = 4,21$
Наркотическая зависимость	3	4,4	22	37,9	$p < 0,001^*; \chi^2 = 10,7$
Курение (более 10 штук в день)	15	22,0	23	40,0	$p > 0,05$
Отсутствие официального места работы	43	63,2	42	72,4	$p > 0,05$
Пребывание в исправительно-трудовых учреждениях	9	13,2	9	15,5	$p > 0,05$

Примечание. * – здесь и далее различия статистически значимы.

TABLE 1
CHARACTERISTICS OF THE SOCIAL PORTRAIT
OF PATIENTS OF THE STUDIED GROUPS WITH
TUBERCULOSIS AND COMBINED TUBERCULOSIS
AND HIV INFECTION

ТАБЛИЦА 2
ЛОКАЛИЗАЦИЯ И РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ
ИНФИЛЬТРАТИВНОГО ТУБЕРКУЛЁЗА ЛЁГКИХ
ПО ДАННЫМ МСКТ В ГРУППАХ ТБ И ТБ/ВИЧ

Признаки		Группа ТБ (n = 68)		Группа ТБ/ВИЧ (n = 58)		p
		%	абс.	%		
Локализация патологического процесса	Типичная (S1, S2, S6)	59	86,8	50	86,2	$p > 0,05$
	Нетипичная (сегменты нижней доли)	9	13,2	8	13,8	$p > 0,05$
	1 сегмент	9	13,2	5	8,6	$p > 0,05$
Распространённость патологического процесса	2 сегмента	35	51,4	12	20,7	$p < 0,001^*$
	3 сегмента	20	29,4	20	34,5	$p > 0,05$
	4 сегмента	4	5,9	14	24,1	$p < 0,005^*$
	5 сегментов	0	0	7	12,0	$p < 0,005^*$

ТАБЛИЦА 3
УВЕЛИЧЕНИЕ ВНУТРИГРУДНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ
УЗЛОВ ПО ДАННЫМ МСКТ В ГРУППАХ ТБ И ТБ/ВИЧ

TABLE 3
INTRATHORACIC LYMPH NODES ENLARGEMENT
ACCORDING TO MSCT IN GROUPS WITH TUBERCULOSIS
AND COMBINED TUBERCULOSIS AND HIV INFECTION

Количество групп увеличенных лимфоузлов средостения	Группа ТБ (n = 68)		Группа ТБ/ВИЧ (n = 58)		p
	абс.	%	абс.	%	
1 группа	6	31,5	7	17,9	$p > 0,05$
2 группы	11	57,8	23	58,9	$p > 0,05$
3 и более групп	2	10,5	9	23,0	$p > 0,05$
Всего	19	27,9	39	67,2	$p < 0,0001^*$

ТАБЛИЦА 4
ЛУЧЕВАЯ СЕМИОТИКА ИНФИЛЬТРАТИВНОГО
ТУБЕРКУЛЁЗА ПО ДАННЫМ МСКТ В ГРУППАХ
ТБ И ТБ/ВИЧ

TABLE 4
RADIATION CHARACTERISTICS OF INFILTRATIVE
TUBERCULOSIS ACCORDING TO MSCT IN GROUPS
WITH TUBERCULOSIS AND COMBINED TUBERCULOSIS
AND HIV INFECTION

Признаки	Группа ТБ (n = 68)		Группа ТБ/ВИЧ (n = 58)		p
	абс.	%	абс.	%	
Утолщение листов плевры	8	11,7	18	31,0	$p < 0,01^*$; $\chi^2 = 7,097$
Плевральная жидкость	6	8,8	17	29,3	$p < 0,01^*$; $\chi^2 = 8,804$
Полость распада	31	45,6	10	17,2	$p < 0,001^*$; $\chi^2 = 5,8$

У пациентов с сочетанием туберкулёза и ВИЧ-инфекции при эскалации иммунодефицита отмечается высокая частота внутригрудных лимфаденопатий. Чаще всего увеличены лимфатические узлы следующих групп: паратрахеальные, трахеобронхиальные, бифуркационные и бронхопульмональные. Мультиспиральная компьютерная томография – это надёжный метод выявления состояния лимфатических узлов средостения. Метод МСКТ позволяет не только выявить увеличение лимфатических узлов (короткий диаметр – более 10 мм) и их количество, но и оценить структуру лимфоузлов, изменение их контуров, состояние перинодулярной и медиастинальной клетчатки. Обычно лимфатические узлы средостения и корней лёгких имеют веретенообразную или овальную форму, поэтому при МСКТ корректно проводить измерение по короткому и длинному диаметрам, которые будут совпадать лишь в случае округлой формы лимфатического узла.

В нашем исследовании в группе ВИЧ-позитивных пациентов с инфильтративным туберкулёзом увеличение внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ) встречалось статистически значимо чаще. Статистически значимой разницы в количестве поражённых групп ВГЛУ у пациентов с инфильтративным туберкулёзом лёгких в зависимости от наличия или отсутствия ВИЧ-инфекции не выявлено.

По литературным данным, патологические изменения плевры при туберкулёзном поражении лёгких встречаются от 30 до 50 % случаев. В нашем исследовании при наличии иммунодефицита поражения плевры выявлялись статистически значимо чаще. Наличие плев-

ральной жидкости также чаще встречалось в группе пациентов с коинфекцией туберкулёза и ВИЧ-инфекции.

Деструктивные процессы ткани лёгкого у ВИЧ-позитивных пациентов из группы ТБ/ВИЧ диагностировались статистически значимо реже, чем в группе пациентов с изолированным туберкулёзом. Исход в фиброзно-кавернозный туберкулёз также выявлен статистически значимо чаще в группе ТБ – у 29,4 % (20/68) против 10,3 % (6/58) в группе ТБ/ВИЧ ($\chi^2 = 6,949$; $p < 0,008$).

Рентгенологическая динамика патологического туберкулёзного процесса в лёгких была оценена на основании МСКТ через 2 и 6 месяцев лечения. Данные представлены в таблицах 5 и 6.

По данным мультиспиральной компьютерной томографии, как видно из таблиц 5 и 6, на фоне проводимого лечения положительная динамика через 2 и 6 месяцев зарегистрирована статистически значимо чаще у пациентов с изолированным туберкулёзом. Через 2 месяца динамика на фоне проводимого лечения отсутствовала почти у 60,0 % пациентов обеих групп. Через полгода существенная динамика не прослеживалась у каждого второго пациента из группы ТБ/ВИЧ и у 36,7 % (25/68) из группы ТБ.

Отрицательная динамика через 2 месяца регистрировалась у каждого третьего пациента в группе с коинфекцией туберкулёза и ВИЧ-инфекции. Полученные неутешительные результаты в группе ТБ/ВИЧ требуют дальнейшего, более детального изучения данного вопроса.

Пациенты с лекарственно-чувствительным туберкулёзом получали стационарное лечение по I или III режиму химиотерапии, когда туберкулёз был подтверждён

наличием ДНК с сохранённой чувствительностью к рифампицину до результатов теста на лекарственную чувствительность. Больные с МЛУ туберкулёзом получали лечение по IV эмпирическому (по данным молекулярно-генетических методов с устойчивостью к рифампицину) или тестовому (по результатам культуральных исследо-

ваний на жидких или плотных питательных средах) режимам химиотерапии.

Лучевая семиотика лекарственно устойчивых пациентов с изолированным инфильтративным туберкулёзом и лиц с коинфекцией туберкулёза и ВИЧ-инфекции представлена в таблице 7.

ТАБЛИЦА 5
ДИНАМИКА ТУБЕРКУЛЁЗНОГО ПРОЦЕССА ЛЁГКИХ ЧЕРЕЗ 2 МЕСЯЦА ЛЕЧЕНИЯ ПО ДАННЫМ МСКТ В ГРУППАХ ТБ И ТБ/ВИЧ

Динамика по МСКТ	Группа ТБ (n = 68)		Группа ТБ/ВИЧ (n = 58)		p
	абс.	%	абс.	%	
Отсутствует	39	57,3	35	60,3	$p > 0,05$
Положительная	23	33,8	6	10,3	$p < 0,005^*$; $\chi^2 = 4,8$
Отрицательная	6	8,8	17	29,3	$p < 0,005^*$; $\chi^2 = 6,3$

TABLE 5
DYNAMICS OF PULMONARY TUBERCULOUS PROCESS AFTER 2 MONTHS OF TREATMENT ACCORDING TO MSCT IN GROUPS WITH TUBERCULOSIS AND COMBINED TUBERCULOSIS AND HIV INFECTION

ТАБЛИЦА 6
ДИНАМИКА ТУБЕРКУЛЁЗНОГО ПРОЦЕССА ЛЁГКИХ ЧЕРЕЗ 6 МЕСЯЦЕВ ЛЕЧЕНИЯ ПО ДАННЫМ МСКТ В ГРУППАХ ТБ И ТБ/ВИЧ

Динамика по МСКТ	Группа ТБ (n = 68)		Группа ТБ/ВИЧ (n = 58)		p
	абс.	%	абс.	%	
Отсутствует	25	36,7	29	50,0	$p > 0,05$
Положительная	39	57,3	19	32,7	$p < 0,01^*$; $\chi^2 = 4,1$
Отрицательная	4	5,8	10	17,2	$p < 0,05^*$; $\chi^2 = 3,8$

TABLE 6
DYNAMICS OF PULMONARY TUBERCULOUS PROCESS AFTER 6 MONTHS OF TREATMENT ACCORDING TO MSCT IN GROUPS WITH TUBERCULOSIS AND COMBINED TUBERCULOSIS AND HIV INFECTION

ТАБЛИЦА 7
ЛУЧЕВАЯ СЕМИОТИКА ИНФИЛЬТРАТИВНОГО ТУБЕРКУЛЁЗА ПО ДАННЫМ МСКТ В ГРУППАХ ТБ И ТБ/ВИЧ У ПАЦИЕНТОВ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ

Признак	Группа ТБ + МЛУ (n = 23)		Группа ТБ/ВИЧ + МЛУ (n = 44)		p
	абс.	%	абс.	%	
Нетипичная локализация патологического процесса (нижняя доля)	4	17,4	8	18,1	$p > 0,05$
Распространённый процесс (поражение 3 и более сегментов лёгких)	14	60,8	38	86,3	$p < 0,05^*$; $\chi^2 = 4,278$
Внутригрудная лимфоаденопатия	9	39,1	32	72,7	$p < 0,01^*$; $\chi^2 = 7,180$
Утолщение плевральных листков	4	17,3	14	31,8	$p > 0,05$
Плевральная жидкость	3	13,0	13	29,5	$p > 0,05$
Полость распада	10	43,4	8	18,1	$p < 0,05^*$; $\chi^2 = 3,716$
Исход в фиброзно-кавернозный туберкулёз	12	52,1	5	11,3	$p < 0,005^*$; $\chi^2 = 11,218$

TABLE 7
RADIATION CHARACTERISTICS OF INFILTRATIVE TUBERCULOSIS ACCORDING TO MSCT IN GROUPS WITH TUBERCULOSIS AND COMBINED TUBERCULOSIS AND HIV INFECTION WITH MULTIDRUG RESISTANCE

По данным МСКТ, распространённое поражение лёгких (3 сегмента и более), а также внутригрудная лимфаденопатия статистически значимо чаще регистрировались у пациентов с МЛУ в группе ТБ/ВИЧ. Напротив, деструктивные изменения и исход в фиброзно-кавернозный туберкулёз статистически значимо чаще регистрировались у пациентов с изолированным туберкулёзом лёгких. Статистически значимой разницы в локализации туберкулёзного процесса, наличии патологических изменений со стороны плевры у лекарственно устойчивых пациентов с изолированным инфильтративным туберкулёзом и у лиц с коинфекцией туберкулёза и ВИЧ-инфекции не выявлено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные свидетельствуют о необходимости дальнейшего совершенствования работы по раннему выявлению туберкулёза у ВИЧ-инфицированных пациентов, использования рентгенологических исследований органов грудной клетки и иммунодиагностики [7]. Необходимо оптимизировать лучевую диагностику у пациентов с иммунодефицитом, отдавая предпочтение МСКТ органов грудной клетки. Особое внимание в отношении раннего выявления и своевременной диагностики необходимо уделять пациентам из групп риска (наркотическая и алкогольная зависимости) в отношении туберкулёза. Следует применять метод МСКТ для оценки динамики туберкулёзного процесса на фоне лечения, поскольку не представляется возможным отследить динамику специфических изменений в лёгких у лиц с иммунодефицитом на основании рентгенологического исследования, что может привести к необоснованному завершению лечения и ранним рецидивам заболевания.

Конфликт интересов

Авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов в отношении данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Загдын З.М., Чжао И., Соколович Е.Г., Яблонский П.К. МЛУ-туберкулез и ВИЧ-инфекция в Северо-Западном федеральном округе. *Туберкулёз и болезни лёгких*. 2021; 99(1): 27-32. [Zagdyn ZM, Zhao Y, Sokolovich EG, Yablonskiy PK. MDR tuberculosis and HIV infection in the North-Western Federal District. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2021; 99(1): 27-32. (In Russ.)]. doi: 10.21292/2075-1230-2021-99-1-27-32
2. Голубчиков П.Н., Крук Е.А., Мишустин С.П., Петренко Т.И., Кудлай Д.А. Опыт лечения больных туберкулезом с широкой

лекарственной устойчивостью возбудителя, в том числе с длительным применением бедаквилина, в Томской области: непосредственные и отдаленные результаты. *Туберкулёз и болезни лёгких*. 2019; 97(8): 38-45. [Golubchikov PN, Kruk EA, Mishustin SP, Petrenko TI, Kudlay DA. Experience of treating extensive drug resistant tuberculosis patients including continuous use of bedaquiline, in Tomsk Region: Immediate and postponed results. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2019; 97(8): 38-45. (In Russ.)]. doi: 10.21292/2075-1230-2019-97-8-38-45

3. Филинчук О.В., Аллилуев А.С., Амичба Д.Э., Голубчиков П.Н., Попело Ю.С., Добкина М.Н. ВИЧ-инфекция и туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью: частота сочетания, эффективность лечения. *Туберкулёз и болезни лёгких*. 2021; 99(2): 45-51. [Filinyuk OV, Alliluev AS, Amichba DE, Golubchikov PN, Popelo YuS, Dobkina MN. HIV infection and multiple drug resistant tuberculosis: The frequency of co-infection and treatment efficacy. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2021; 99(2): 45-51. (In Russ.)]. doi: 10.21292/2075-1230-2021-99-2-45-51

4. Николенько Н.Ю., Кудлай Д.А., Докторова Н.П. Фармакоэпидемиология и фармакоэкономика туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2021; 14(2): 235-248. [Nikolenko NYu, Kudlay DA, Doktorova NP. Pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology of multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis. *Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2021; 14(2): 235-248. (In Russ.)]. doi: 10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2021.089

5. Ставицкая Н.В., Фелькер И.Г., Жукова Е.М., Тлиф А.И., Докторова Н.П., Кудлай Д.А. Многофакторный анализ результатов применения бедаквилина в терапии МЛУ/ШЛУ-туберкулеза легких. *Туберкулёз и болезни лёгких*. 2020; 98(7): 56-62. [Stavitskaya NV, Felker IG, Zhukova EM, Tlif AI, Doktorova NP, Kudlay DA. The multivariate analysis of results of bedaquiline use in the therapy of MDR/XDR pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2020; 98(7): 56-62. (In Russ.)]. doi: 10.21292/2075-1230-2020-98-7-56-62

6. Slogotskaya LV, Litvinov V, Ovsyankina E, Seltsovsky P, Kudlay D. Results of QuantiFERON-TB Gold in-tube and skin testing with recombinant proteins CFP-10-ESAT-6 in children and adolescents with TB or latent TB infection. *Paediatric Respiratory Reviews*. 2013; 14(2): S565.

7. Wilson JW, Nilsen DM, Marks SM. Multidrug resistant tuberculosis in patients with HIV: management considerations within high-resourced settings. *Ann Am Thorac Soc*. 2020; 17(1): 16-23. doi: 10.1513/AnnalsATS.201902-185CME

8. Баженова Ю.В., Зоркальцева Е.Ю., Жданова С.Н., Воробьева О.А., Рожкова Н.Ю. Клинико-рентгенологическая характеристика ВИЧ-ассоциированного туберкулеза легких в регионе с высоким распространением коинфекции. *Туберкулёз и болезни лёгких*. 2021; 99(9): 23-29. [Bazhenova YuV, Zorkaltseva EYu, Zhdanova SN, Vorobieva OA, Rozhkova NYu. Clinical and radiological parameters of HIV-associated pulmonary tuberculosis in the region with a high prevalence of the coinfection. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2021; 99(9): 23-29.]. doi: 10.21292/2075-1230-2021-99-9-23-29

Сведения об авторах

Баженова Юлия Викторовна – кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой лучевой и клинической лабораторной диагностики, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ВО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, e-mail: rg.dr@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8939-3055>

Зоркальцева Елена Юльевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой туберкулёза и инфекционных болезней, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ВО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, e-mail: zorkaltsewa@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9449-7577>

Плотникова Юлия Кимовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры туберкулёза и инфекционных болезней, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ВО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, e-mail: plot18@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2912-9118>

Воробьева Ольга Александровна – доктор медицинских наук, профессор кафедры туберкулёза и инфекционных болезней, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ВО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, e-mail: doctorvorobevea@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8059-3963>

Information about the authors

Yulia V. Bazhenova – Cand. Sc. (Med.), Docent, Head of the Department of X-ray and Clinical Laboratory Diagnostics, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, e-mail: rg.dr@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8939-3055>

Elena Yu. Zorkaltseva – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Tuberculosis and Infectious Diseases, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, e-mail: zorkaltsewa@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9449-7577>

Yulia K. Plotnikova – Cand. Sc. (Med.), Docent, Associate Professor at the Department of Tuberculosis and Infectious Diseases, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, e-mail: plot18@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2912-9118>

Olga A. Vorobevea – Dr. Sc. (Med.), Professor at the Department of Tuberculosis and Infectious diseases, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, e-mail: doctorvorobevea@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8059-3963>

КАРДИОЛОГИЯ CARDIOLOGY

ДИАСТОЛИЧЕСКАЯ ДИСФУНКЦИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА И ПАРАМЕТРЫ ТРАНСМИТРАЛЬНОГО КРОВОТОКА У ЛИЦ, ПЕРЕНЁСШИХ COVID-19

Васильев В.А.¹,
Карапетян Т.Т.¹,
Ларионова В.А.²,
Соляникова И.Н.²,
Цеханович К.Б.²

¹ ФГБОУ ВО «Петрозаводский
государственный университет»
(185910, г. Петрозаводск, пр. Ленина, 33,
Россия)

² ЧУЗ «Клиническая больница
«РЖД-Медицина» города
Петрозаводск» (185001, г. Петрозаводск,
пр. Первомайский, 17, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Васильев Валерий Анатольевич,
e-mail: valerij-vasiljev@list.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. У лиц, перенёсших инфекцию COVID-19, имеется повышенный риск развития заболеваний сердечно-сосудистой системы. Диастолическая дисфункция левого желудочка является ранним маркером развития кардиологической патологии. Её своевременное выявление имеет важное значение для назначения адекватной терапии и динамического наблюдения за пациентами. В связи с этим представляется актуальным исследование влияния перенесённой инфекции COVID-19 на диастолическую функцию левого желудочка и показатели трансмитрального кровотока у практически здоровых лиц при отсутствии у них клинико-инструментальных признаков сердечно-сосудистой патологии.

Цель исследования. Оценка изменений диастолической и систолической функции левого желудочка, его анатомических параметров и показателей трансмитрального кровотока в двух группах практически здоровых лиц: перенёсших и не перенёсших инфекцию COVID-19.

Материалы и методы. Проведена трансторакальная эхокардиография по стандартной методике и проанализированы её результаты у 66 обследованных, признанных практически здоровыми по результатам регулярных комплексных клинико-инструментальных исследований. В первую группу были включены 30 лиц, прошедших эхокардиографическое исследование до пандемии COVID-19 или в период пандемии, но не болевшие коронавирусной инфекцией; вторую группу составили 36 лиц, переболевшие COVID-19. Оценивались показатели, свидетельствующие о наличии диастолической дисфункции левого желудочка, и параметры трансмитрального потока крови. Исследование одобрено на заседании Комитета по медицинской этике при Министерстве здравоохранения Республики Карелия и ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет» (протокол № 47 от 11.01.2023).

Результаты. Частота выявления диастолической дисфункции левого желудочка не отличалась в первой и второй группах пациентов. Зарегистрированы статистически значимые различия в средних показателях времени замедления потока как раннего, так и позднего наполнения левого желудочка у лиц, перенёсших и не перенёсших инфекцию COVID-19. Изменение фазовой структуры трансмитрального кровотока может быть ранним проявлением нарушений внутрисердечной гемодинамики у лиц, переболевших COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, диастолическая функция, левый желудочек, трансмитральный кровоток, эхокардиография

Статья поступила: 02.02.2023

Статья принята: 15.08.2023

Статья опубликована: 28.09.2023

Для цитирования: Васильев В.А., Карапетян Т.Т., Ларионова В.А., Соляникова И.Н., Цеханович К.Б. Диастолическая дисфункция левого желудочка и параметры трансмитрального кровотока у лиц, перенёсших COVID-19. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(4): 117-125. doi: 10.29413/ABS.2023-8.4.13

LEFT VENTRICULAR DIASTOLIC DYSFUNCTION AND TRANSMITRAL BLOOD FLOW PARAMETERS IN PATIENTS AFTER COVID-19

Vasilev V.A.¹,
Karapetyan T.T.¹,
Larionova V.A.²,
Solyanikova I.N.²,
Tsekhanovich K.B.²

¹ Petrozavodsk State University
(Lenina ave. 33, Petrozavodsk 185910,
Russian Federation)

² Clinical Hospital «RZhD-Meditsina»
of Petrozavodsk (Pervomaisky ave. 17,
Petrozavodsk 185001, Russian Federation)

Corresponding author:
Valeriy A. Vasilev,
e-mail: valerij-vasiljev@mail.ru

ABSTRACT

Background. People who previously had COVID-19 infection have an increased risk of developing cardiovascular diseases. Left ventricular diastolic dysfunction is an early marker of the development of cardiac pathology. Its early detection is important for the adequate therapy order and dynamic monitoring of patients. In this regard, it seems relevant to study the effect of a recent COVID-19 infection on the left ventricular diastolic function and transmitral blood flow parameters in apparently healthy individuals without clinical and instrumental signs of cardiovascular pathology.

The aim of the study. To assess the changes in the diastolic and systolic function of the left ventricle, its anatomical parameters and transmitral blood flow parameters in two groups of apparently healthy individuals: those who had and those who had not COVID-19 infection.

Materials and methods. Transthoracic echocardiography was performed according to the standard technique and its results were analyzed in 66 examined patients who were recognized as apparently healthy according to the results of regular comprehensive clinical and instrumental studies. The first group included 30 individuals who underwent an echocardiographic study before or during the COVID-19 pandemic, but did not have a coronavirus infection; the second group consisted of 36 people who recovered from COVID-19. The indicators of the presence of left ventricular diastolic dysfunction and the transmitral blood flow parameters were assessed. The study was approved at a meeting of the Medical Ethics Committee under the Ministry of Health of the Republic of Karelia and of Petrozavodsk State University (Minutes No. 47 of 01.11.2023).

Results. The frequency of the left ventricular diastolic dysfunction did not differ in the first and second groups of patients. Statistically significant differences were recorded in the average flow deceleration time for both early and late filling of the left ventricle in people who had and did not have COVID-19 infection. A change in the phase structure of the transmitral blood flow may be an early manifestation of intracardiac hemodynamic disorders in people who have recovered from COVID-19.

Key words: COVID-19, diastolic function, left ventricle, transmitral blood flow, echocardiography

Received: 02.02.2023

Accepted: 15.08.2023

Published: 28.09.2023

For citation: Vasilev V.A., Karapetyan T.T., Larionova V.A., Solyanikova I.N., Tsekhanovich K.B. Left ventricular diastolic dysfunction and transmitral blood flow parameters in patients after COVID-19. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(4): 117-125. doi: 10.29413/ABS.2023-8.4.13

АКТУАЛЬНОСТЬ

Пандемия коронавирусной инфекции COVID-19 создала новые условия и новые серьёзные проблемы в диагностике и лечении различных заболеваний. В исследованиях и клинических наблюдениях установлено, что респираторный тракт и лёгкие – это не единственная мишень для коронавируса; в патологический процесс часто вовлекается и сердечно-сосудистая система [1–3]. Имеющиеся публикации и отчёты врачей, а также экспертов Всемирной организации здравоохранения показывают статистику более высокой заболеваемости и смертности лиц старшего возраста с различными кардиологическими заболеваниями на фоне новой инфекции [4]. В связи с этим последствия COVID-19 для сердечно-сосудистой системы продолжают активно обсуждаться [5].

У пациентов с коронавирусной инфекцией увеличивается риск тромботических событий, включая развитие инфаркта миокарда и тромбоэмболии лёгочной артерии, возможно возникновение миокардита и другой патологии сердца [6, 7]. Патологическими механизмами повреждений кардиомиоцитов при COVID-19 могут быть гипоксия, тромботические осложнения, побочные действия фармакотерапии, а также нарушения гемодинамики в малом круге кровообращения [8–11].

В большинстве проведённых исследований на эту тему участвовали преимущественно пациенты старшего возраста, многие из которых имели предшествующую патологию сердечно-сосудистой системы, а также хронические заболевания других органов [2, 6, 12]. Вместе с тем имеются данные о поражении сердца при COVID-19 у пациентов, ранее не страдавших заболеваниями сердечно-сосудистой системы, полученные на основании клинических исследований, результатов магнитно-резонансной томографии и эхокардиографии (ЭхоКГ) [1, 10, 13].

Одним из наиболее используемых и информативных методов для выявления поражения сердца различной этиологии на ранних стадиях является определение диастолической дисфункции левого желудочка (ДД ЛЖ) [11, 14]. Она возникает практически при всех заболеваниях сердца и часто предшествует развитию систолической дисфункции, изменению морфометрических показателей ЛЖ, а также клинических признаков синдрома хронической сердечной недостаточности.

Различают три типа диастолической дисфункции, отличающихся в первую очередь по степени её прогрессирования – нарушение релаксации (1-й тип), псевдонормальный вариант (2-й тип) и рестриктивный вариант (3-й тип). Для оценки ранних диастолических нарушений в левом желудочке при проведении ЭхоКГ используется оценка как морфометрических показателей левого желудочка и левого предсердия в М- и В-режимах, так и параметров трансмитрального кровотока и движения фиброзного кольца митрального клапана в режимах спектрального доплеровского анализа и тканевой доплерографии [15–17].

Вместе с тем, как показано в нескольких последних исследованиях, ДД ЛЖ может определяться у пациентов,

не имеющих клинических или инструментальных признаков кардиологической патологии (т. н. субклиническая дисфункция) [11, 18, 19]. В том числе, подобные изменения выявляются у части пациентов, перенёвших коронавирусную инфекцию [15]. В случае COVID-19 нарушение диастолической функции можно рассматривать как ранний маркер изменений внутрисердечной гемодинамики вследствие перенесённой инфекции при отсутствии анамнестических, клинических и инструментальных данных, свидетельствующих о наличии кардиологической патологии. В связи с этим выявление ДД ЛЖ может являться важной частью комплексной оценки изменений сердца при проведении ЭхоКГ у реконвалесцентов для стратификации риска и разработки более целенаправленного подхода к лечению [5, 16, 19–21]. Одними из наиболее информативных показателей для выявления ранних гемодинамических нарушений неспецифического генеза являются параметры трансмитрального кровотока, в частности, соотношение пиков E/A [16, 19].

Однако при оценке влияния коронавирусной инфекции на сердечно-сосудистую систему у ранее здоровых пациентов важно иметь данные предшествующего эхокардиографического контроля, на что указывают некоторые авторы [1]. Кроме того, должно быть подтверждено отсутствие у них кардиологической патологии на основании достаточно полного клинико-инструментального обследования. В большинстве исследований, посвящённых определению ДД ЛЖ у пациентов, переносящих или перенёвших инфекцию COVID-19, проводились эхокардиографические исследования только на момент установления факта заболевания. Это не позволяет достоверно соотнести выявленные изменения с фактором коронавирусной инфекции. В связи с этим представляют интерес исследования влияния перенесённой инфекции COVID-19 на диастолическую функцию ЛЖ практически у здоровых лиц, имеющих данные проведённой ранее ЭхоКГ, с целью выявления ранних нарушений внутрисердечной гемодинамики.

В 2018–2019 гг., до пандемии коронавирусной инфекции, нами проводилась оценка наличия и степени ДД ЛЖ у пациентов с артериальной гипертензией, при этом была обследована с помощью трансторакальной ЭхоКГ группа практически здоровых лиц [22]. У всех обследуемых определялись параметры наличия ДД ЛЖ, включавшие определение показателей трансмитрального кровотока. В последующем они также регулярно наблюдались в нашем лечебном учреждении: эта группа лиц и составила основу для проведения настоящего исследования.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка изменений диастолической и систолической функции левого желудочка, его анатомических параметров и показателей трансмитрального кровотока в двух группах практически здоровых лиц – перенёвших и не перенёвших инфекцию COVID-19.

МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе отделения ультразвуковой диагностики ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» г. Петрозаводск» и кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии с курсом критической и респираторной медицины медицинского института ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет».

В период с 2019 по 2022 г. нами была проведена трансторакальная ЭхоКГ по стандартной методике и проанализированы её результаты у 66 лиц, признанных практически здоровыми на основании ежегодно проводимого комплексного клиничко-инструментального исследования в условиях терапевтического стационара и поликлиники. Участники исследования подписывали добровольное информированное согласие на проведение ультразвукового сканирования.

Все обследованные работают машинистами или помощниками машиниста на железнодорожном транспорте, вследствие чего проходят ежегодную медицинскую комиссию для определения годности к профессии. Обследование таких лиц включает в себя проведение клинических и биохимических анализов, электрокардиографию (ЭКГ), суточное мониторирование ЭКГ, трансторакальную ЭхоКГ, триплексное сканирование брахиоцефальных сосудов, интегральную реографию тела, осмотр узких специалистов, при необходимости – выполнение коронарографии или стресс-ЭхоКГ (в центральной ведомственной клинике). По результатам у всех обследованных не было зарегистрировано наличия какой-либо патологии сердечно-сосудистой системы.

Все вошедшие в исследование лица были мужского пола, возраст их составил от 21 года до 59 лет, медиана – 44 года, средний возраст – 43,5 года. В первую, контрольную, группу были включены 30 обследованных, прошедших трансторакальное ЭхоКГ-исследование до пандемии COVID-19 – в период с 2019 по 2020 г., а также во время пандемии, в период 2021–2022 г., но не болевшие COVID-19. Вторую группу составили 36 лиц, переболевшие коронавирусной инфекцией и прошедшие обследование в период с 2021 по 2022 г. Группы были сопоставимы по возрасту: минимальный возраст в первой группе составил 21 год, максимальный – 56 лет, средний – 43,3 года, медиана – 45,5 года. Во второй группе минимальный возраст составил 31 год, максимальный – 59 лет, средний – 43,9 года, медиана – 43 года.

Подтверждение случая COVID-19 у всех пациентов второй группы проводилось путём изучения анамнеза пациента (опрос после проведения ЭхоКГ), данных амбулаторных карт и карт стационарного обследования (наличие диагноза перенесённой коронавирусной инфекции), результатов проведения исследования методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) и иммуноферментного анализа (ИФА) [23]. Результаты положительного ПЦР-теста имелись у 100 % обследованных второй группы, теста ИФА – у 45 процентов. Лица с положительным ИФА-тестом и отсутствием в анамнезе положительной реакции ПЦР, анамнестических и документальных

указаний на перенесённую коронавирусную инфекцию не включались в исследование. Анализ тяжести перенесённого заболевания, как и оценка наличия поражения лёгких, нами не проводился, так как большая часть пациентов (61 %) проходили лечение в амбулаторных условиях, и у некоторых из них отсутствуют необходимые для этого результаты исследований, таких как уровень SpO_2 , заключение спиральной компьютерной томографии и др.

Отсутствие в анамнезе коронавирусной инфекции определялось по результатам сбора анамнеза, данных амбулаторных и стационарных карт, заключений регулярных медицинских освидетельствований (от 2 до 4 раз в неделю) для допуска к работе в период, предшествующий обследованию, отрицательными результатами ПЦР и ИФА-тестов.

Трансторакальное эхокардиографическое исследование с доплеровским анализом проводилось по стандартной методике Американского общества эхокардиографии (ASE, American Society of Echocardiography) на аппаратах ACUSON S1000 серии HELX Evolution (Siemens, Германия) в 2021–2022 гг. и VIVID-3 Expert (General Electric Healthcare, США) в 2018–2019 гг. с определением ряда общепринятых морфофункциональных параметров [16, 19]. Для оценки диастолической функции ЛЖ проводилось исследование трансмитрального потока методом импульсно-волнового доплеровского анализа из апикального доступа в 4-камерном сечении при расположении контрольного объёма на уровне концов створок митрального клапана (согласно рекомендациям ASE 2009 и 2016 г.).

В нашем исследовании оценивались такие морфометрические показатели сердца, как конечно-диастолический диаметр левого желудочка (КДД ЛЖ) и конечно-систолический диаметр левого предсердия (КСД ЛП), конечно-диастолический объём левого желудочка (КДО ЛЖ) и его индексированный показатель (к площади поверхности тела (ППТ)), конечно-систолический объём левого предсердия (КСО ЛП) и его индексированный показатель (к ППТ), толщина межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка в диастолу ($T_{мжп}$ и $T_{зслж}$ соответственно), масса миокарда левого желудочка (ММ ЛЖ). В качестве показателей систолической функции левого желудочка оценивались значения фракции выброса (ФВ) и фракции укорочения (ФУ) в процентах, рассчитанные по формуле Симпсона в В-режиме [19]. За нормальные значения принимались следующие показатели: 55 % и более – для ФВ, 27 % и более – для ФУ.

Кроме того, в случае отклонения морфометрических показателей от нормы определялось их соотношение для определения наличия и типа ремоделирования левого желудочка. При наличии признаков гипертрофии миокарда левого желудочка для оценки её характера использовались ММЛЖ и показатель относительной толщины миокарда левого желудочка (ОТМ). Масса миокарда определялась по формуле, рекомендованной ASE: $ММЛЖ (г) = 0,8 \times (1,04 \times (T_{мжп} + КДР ЛЖ + T_{зслж})^3 - (КДР)^3) + 0,6$, относительная толщина рассчитывалась по формуле: $ОТМ = (T_{мжп} + T_{зслж}) / КДД ЛЖ$ в М-режиме под контролем

В-режима. По результатам обследования выделялись следующие типы нарушения геометрии ЛЖ: концентрическая гипертрофия, концентрическое ремоделирование и эксцентрический тип гипертрофии.

Из показателей трансмитрального кровотока в нашей работе оценивались следующие: максимальная скорость потока быстрого (раннего) наполнения (E , м/с); максимальная скорость потока медленного (позднего) наполнения (A , м/с); отношение скоростей E/A ; время ускорения фазы быстрого наполнения (AT_E , мс); время замедления фазы быстрого наполнения (DT_E , мс). Также нами определялись обычно не используемые в исследованиях показатели: время ускорения фазы медленного наполнения (AT_A , мс); время замедления фазы быстрого наполнения (DT_A , мс). Показатели скорости движения кольца митрального клапана, указанные в рекомендациях 2016 г., нами не учитывались, так как они не определялись у пациентов, обследованных на ультразвуковом аппарате VIVID-3-Expert (General Electric Healthcare, США) из-за отсутствия в нём режима тканевого доплеровского анализа. По нашему мнению, это не является критичным недостатком исследования, так как нелогично ожидать наличие ДД ЛЖ по 2-му или 3-му типу у обследуемых при отсутствии клинических или инструментально определяемых признаков сердечно-сосудистой патологии. При начальных (субклинических) нарушениях внутрисердечной гемодинамики возможно появление ДД ЛЖ по 1-му типу; для её выявления достаточно оцениваемых показателей.

Исследование проводилось методом двойной слепой выборки. В случае соответствия пациентов требованиям отбора на исследование (оценка выполнялась специалистом, не участвующим в выполнении ЭхоКГ), проводились их опрос и изучение медицинской документации врачом после проведения ЭхоКГ. Соответственно, анамнез обследуемого становился известен диагносту только после оценки всех показателей и формулировки заключения. Пациенты до проведения опроса также не знали о своём участии в исследовании, а также о том, в какую группу они входят. Анализ индивидуальной динамики эхокардиографических показателей по каждому пациенту не проводился, так как обследованные проходили исследования в разные временные периоды у разных диагностов, поэтому полученные данные будут иметь низкую валидность. В этом случае нужно учитывать операторскую погрешность при проведении измерений, которая может быть критичной в случае выхода оцениваемого параметра за пределы нормальных значений при индивидуальной оценке. При статистической обработке групповых показателей она учитывалась нами с помощью определения стандартного доверительного интервала.

Нами проведены расчёты средних значений оцениваемых показателей по группам и их статистическая оценка. Для статистической обработки использовались стандартные средства и формулы табличного процессора MS Excel из пакета Microsoft Office 2019 (Microsoft Corp., США). Все данные, для которых проведена статистическая оценка, имели нормальное

распределение (тест на нормальное распределение был произведён с помощью критерия Шапиро – Уилка). Для сравнения средних значений был выбран параметрический критерий t Стьюдента; имеющиеся различия в значениях показателей считались статистически значимыми при $p < 0,05$. При проверке гипотезы положения (гипотезы о равенстве средних значений в двух выборках) с использованием критерия Стьюдента предварительно проверялась гипотеза о равенстве дисперсий. Для этого был использован критерий Фишера (F^*), с его помощью сравнивались показатели одной и той же выборки, измеренные в разных условиях; имеющиеся различия в значениях показателей считались статистически значимыми при $p < 0,05$. В результатах данные представлены в виде средних значений оцениваемых показателей со среднеквадратичной погрешностью.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При оценке морфометрических показателей при проведении ЭхоКГ нами получены следующие результаты, представленные в таблице 1. В первой и второй группах обследованных показатели КСД ЛП, а также КСО ЛП и его индексированные значения были практически одинаковыми; имеющиеся различия статистически не значимы ($t > 0,05$). При этом максимальные значения этих параметров незначительно выходили за пределы нормы только у одного не болевшего COVID-19 и у 3 переболевших соответственно.

При оценке показателей левого желудочка средние значения КДД в 1-й группе составили $50,8 \pm 3,3$ мм, во 2-й – $49,8 \pm 2,4$ мм; различия также являются статистически не значимыми ($t > 0,05$). Такие же результаты получены при сравнении средних конечно-диастолических объёмов ЛЖ и их индексированных показателей – $64,5 \pm 3,2$ мл/м² для 1-й группы и $61,4 \pm 3,9$ мл/м² для 2-й.

При анализе средних значений показателя $T_{\text{МЖП}}$ в 1-й и 2-й группах также получены практически одинаковые результаты. При этом признаки незначительной гипертрофии миокарда МЖП были выявлены у трёх обследованных 1-й группы ($T_{\text{МЖП}} = 12$ мм) и у 5 лиц из 2-й группы ($T_{\text{МЖП}} = 12\text{--}13$ мм). При оценке среднего значения диастолической толщины ЗСЛЖ в 1-й группе показатель составил $10,3 \pm 1$ мм, во 2-й – $10,3 \pm 0,9$ мм ($t > 0,05$).

Индексы массы миокарда ЛЖ статистически значимо не различались в 1-й и 2-й группах и были в пределах нормальных значений; средние значения ОТМ в 1-й и 2-й группах были практически идентичными. При этом признаки ремоделирования ЛЖ определялись у 3 (10 %) обследованных из 1-й группы, из них по типу концентрического – в 2 случаях, по типу концентрической гипертрофии – в 1 случае. Во 2-й группе изменения геометрии ЛЖ выявлены у 7 (19 %) пациентов, по типу концентрического ремоделирования – у 4 обследованных, по типу концентрической гипертрофии – в 2 случаях. Критерий $F^* = 1,084$, разница в частоте выявления признака статистически не значима. В целом отклонения анатомиче-

ТАБЛИЦА 1
МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ
ПОКАЗАТЕЛИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА И ЛЕВОГО
ПРЕДСЕРДИЯ В ДВУХ ГРУППАХ ОБСЛЕДОВАННЫХ

TABLE 1
MORPHOMETRIC AND FUNCTIONAL PARAMETERS
OF THE LEFT VENTRICLE AND LEFT ATRIUM
IN TWO GROUPS OF PATIENTS

Показатели	1-я группа (n = 30)	2-я группа (n = 36)	t-критерий
КСД ЛП, мм	35,6 ± 3,3	36,6 ± 2,8	0,25
КСО ЛП, мл	53,1 ± 6,2	56,6 ± 5,7	0,31
ИКСО ЛП, мл/м ²	27,9 ± 2,5	29,8 ± 2,7	0,23
КДД ЛЖ, мм	50,8 ± 3,3	49,8 ± 2,4	0,18
КДО ЛЖ, мл	122,7 ± 27,8	117,15 ± 24,5	0,45
ИКДО ЛЖ, мл/м ²	64,5 ± 3,2	61,4 ± 3,9	0,41
T _{мжп} , мм	10,6 ± 1,3	11,1 ± 1,2	0,74
T _{эслж} , мм	10,3 ± 1	10,3 ± 0,9	0,65
ИММ ЛЖ гр/м ²	84,3 ± 5,3	90,2 ± 6,9	0,53
ОТМ	0,42 ± 0,04	0,42 ± 0,04	0,17
Среднее значение ФВ ЛЖ, %	64,0 ± 4	65,3 ± 4,8	0,25
Среднее значение ФУ ЛЖ, %	35,1 ± 4,1	36,3 ± 3,9	0,79

Примечание. ИКСО ЛП – индексированный конечно-систолический объем левого предсердия; ИКДО ЛЖ – индексированный конечно-диастолический объем левого желудочка; ИММ ЛЖ – индексированная масса миокарда левого желудочка.

ТАБЛИЦА 2
ДИАСТОЛИЧЕСКАЯ ДИСФУНКЦИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА
И ПАРАМЕТРЫ ТРАНСМИТРАЛЬНОГО ПОТОКА КРОВИ
В ДВУХ ГРУППАХ ОБСЛЕДОВАННЫХ

TABLE 2
LEFT VENTRICULAR DIASTOLIC DYSFUNCTION
AND TRANSMITTAL BLOOD FLOW PARAMETERS
IN TWO GROUPS OF PATIENTS

Параметры	1-я группа (n = 30)	2-я группа (n = 36)	t-критерий
Среднее значение E, м/с	0,82 ± 0,15	0,83 ± 0,16	0,89
Среднее значение АТ _Е , мс	60 ± 20,5	78,6 ± 13,5	0,31
Среднее значение ДТ _Е , мс	115,1 ± 45,2	84,2 ± 26,3	0,02
Среднее значение A, м/с	0,63,1 ± 0,11	0,64 ± 0,1	0,76
Среднее значение АТ _А , мс	82,1 ± 14,7	78,6 ± 13,5	0,74
Среднее значение ДТ _А , мс	115,1 ± 45	138,8 ± 29,9	0,01
E/A	1,35 ± 0,28	1,32 ± 0,28	1,32

ских показателей от нормы из 66 обследованных наблюдались у 6 (9 %) лиц, не перенёвших COVID-19, и у 8 (12 %) переболевших коронавирусной инфекцией; имеющаяся разница является статистически не значимой ($\phi = 0,218$).

Что касается оценки систолической функции ЛЖ, то средний показатель ФВ (табл. 1) у обследованных 1-й и 2-й групп был в пределах нормальных значений; различия статистически не значимы ($t > 0,05$). Подобные результаты были получены и при расчёте показателя ФУ, при этом минимальные показатели также не выходили за пределы нормы.

При оценке параметров трансмитрального потока нами были получены результаты, представленные в таблице 2; показатели представлены в виде среднего зна-

чения со среднеквадратичным отклонением. Отличия в средних значениях пика E в 1-й и 2-й группах были статистически не значимыми ($t > 0,5$), при этом показатели выше возрастной нормы были отмечены у 6 обследованных, не болевших COVID-19, и у 7 переболевших лиц; критерий $\phi^* = 0,556$. Рассчитанные средние значения АТ_Е также существенно не отличались в 1-й и 2-й группах ($t > 0,05$), для определения наличия и типа ДД ЛЖ этот показатель не учитывался. Средние значения ДТ_Е составили 115,1 ± 45,2 мс (1-я группа) и 84,2 ± 26,3 (2-я группа); отклонение от нормальных значений выявлено только у 1 лица, не болевшего COVID-19. Разница показателей для АТ_Е статистически не значима ($t > 0,05$), для ДТ_Е является статистически значимой ($t < 0,05$).

Для пика А рассчитанные средние значения в 1-й и 2-й группах были практически одинаковыми ($t > 0,05$). Средние значения показателя AT_A у переболевших и не болевших коронавирусной инфекцией были достаточно близкими ($t > 0,5$), в то время как для показателя DT_A они значительно отличались: $115,1 \pm 45$ мс (1-я группа) и $84,22 \pm 2,3$ мс (2-я группа) соответственно. Общепринятых норм для этих показателей не существует, поэтому сказать, отклоняются ли они от нормы, не представляется возможным. Разница в группах в первом случае является статистически не значимой ($t > 0,05$), во втором – статистически значимой ($t < 0,05$).

При оценке соотношения E/A в 1-й и 2-й группах средние значения были схожими ($t > 0,05$), при этом изменения, характерные для ДД ЛЖ по 1-му типу, были выявлены у 18 обследованных из 66 (27 %): у 9 (30 %) пациентов 1-й группы и также у 9 (25 %) лиц 2-й группы; полученные различия в двух группах являются статистически не значимыми ($\phi = 0,453$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, в нашем исследовании не зарегистрированы статистически значимые различия в частоте выявления признаков ДД ЛЖ в двух группах обследованных. Это не позволяет говорить о наличии корреляции между развитием дисфункции и перенесённой инфекцией COVID-19. Однако при оценке результатов нашего исследования нужно учитывать определённую ограниченность выборки и тот факт, что измерения в разные моменты времени для диагностики диастолической дисфункции ЛЖ могут привести к потенциальной неоднородности результатов [11].

Нами выявлен довольно значительный процент (27 %) нарушений диастолы ЛЖ в контрольной группе обследованных. Рассмотрение и анализ причин выявления нарушений диастолы ЛЖ при эхокардиографическом обследовании практически здоровых лиц, продемонстрированных и в нашем предыдущем исследовании и ряде других работ, выходят за рамки данной статьи [18, 20, 24]. В данном случае целесообразно говорить о так называемой субклинической ДД ЛЖ, которая может быть ранним признаком нарушений внутрисердечной гемодинамики и субклинической систолической дисфункции, не выявляемой традиционными эхокардиографическими параметрами [20, 25].

Нами выявлены статистически значимые отличия в средних показателях времени замедления потока как раннего, так и позднего наполнения левого желудочка у лиц, перенёвших и не перенёвших инфекцию COVID-19. По остальным параметрам трансмитрального потока таких различий выявлено не было. Это может свидетельствовать о начальных проявлениях нарушения фазовой структуры трансмитрального потока у 2-й группы обследованных. При этом у пациентов, переболевших коронавирусной инфекцией, имеются признаки, указывающие на некоторые статистически значимые отличия от контрольной группы в фазах как активного, так и пассив-

ного расслабления левого желудочка. Так, в период активного наполнения наблюдалось укорочение времени замедления потока DT_E по сравнению с первой группой (хотя его показатели и у большинства обследованных – в пределах нормы), что свидетельствует о повышении давления наполнения ЛЖ. В фазу пассивного наполнения отмечалось удлинение показателя DT_A , что характеризует замедление этого процесса.

Клиническая значимость выявленных различий в показателях трансмитрального кровотока у пациентов с COVID-19 по сравнению с контрольной группой на настоящий момент неясна, однако они могут свидетельствовать о начальных нарушениях внутрисердечной гемодинамики. Нельзя исключить, что они являются следствием повреждающего действия вируса COVID-19, который, по данным ряда исследований, обладает тропностью к миокарду и эндокарду, причём повреждения миокарда могут выявляться и после выздоровления [25–27]. Для более точной оценки и установления корреляции полученных результатов с фактором COVID-19 необходимо перспективное исследование с определением параметров трансмитрального кровотока и движения фиброзного кольца митрального клапана в режиме тканевой доплерографии у обследованных 2-й группы.

ВЫВОДЫ

Признаки диастолической дисфункции левого желудочка выявлены в двух группах обследованных, при этом частота её выявления статистически значимо не отличалась у лиц, перенёвших и не перенёвших инфекцию COVID-19. У переболевших COVID-19 зарегистрированы определённые статистически значимые отличия в фазовой структуре трансмитрального потока по сравнению с контрольной группой, которые могут являться маркером ранних нарушений внутрисердечной гемодинамики. Не обнаружено статистически значимых различий в оцениваемых морфометрических параметрах и показателях систолической функции левого желудочка у обследованных с инфекцией COVID-19 в анамнезе и без таковой.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Цыганова Е.В., Глухоедова Н.В., Жиленкова А.С., Федосеева Т.И., Юшук Е.Н., Сметнева Н.С. COVID-19 и особенности вовлечения сердечно-сосудистой системы. *Терапевтический архив*. 2021; 93(9): 1091-1099. [Tsyanova EV, Glukhoedova NV, Zhilenkova AS, Fedoseeva TI, Iushchuk EN, Smetneva NS. COVID-19 and features of cardiovascular involvement. *Terapevticheskii arkhiv*. 2021; 93(9): 1091-1099. (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2021.09.201036

2. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med.* 2020; 8(4): e21. doi: 10.1016/s2213-2600(20)30116-8
3. Ярославская Е.И., Криночкин Д.В., Широков Н.Е., Криночкина И.Р., Гульяева Е.П., Гаранина В.Д., и др. Эхокардиографические показатели перенесших COVID-19 пневмонию через три месяца после выписки из стационара. *Российский кардиологический журнал.* 2021; 26(8): 4620. [Yaroslavskaya EI, Krinochkin DV, Shirokov NE, Krinochkina IR, Gulyaeva EP, Garanina VD, et al. Echocardiographic characteristics of COVID-19 pneumonia survivors three months after hospital discharge. *Russian Journal of Cardiology.* 2021; 26(8): 4620. (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4620
4. Skulstad H, Cosyns B, Popescu BA, Galderisi M, Salvo GD, Donal E, et al. COVID-19 pandemic and cardiac imaging: EACVI recommendations on precautions, indications, prioritization, and protection for patients and healthcare personnel. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2020; 21(6): 592-598. doi: 10.1093/ehjci/jeaa072
5. Magoon R. Left-ventricular diastolic dysfunction in coronavirus disease: Opening Pandora's box! *Korean J Anesthesiol.* 2021; 74(6): 557-558. doi: 10.4097/kja.21010
6. Дземешкевич С.Л., Мотрева А.П., Мартыанова Ю.Б., Калмыкова О.В., Домбровская А.В., Никитюк Т.Г., и др. Коронавирусная инфекция COVID-19 и миокардит после реконструкции левого желудочка у пациента с гипертрофической кардиомиопатией. *Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского.* 2022; 10(2): 13-18. [Dzemeshkevich SL, Motreva AP, Martyanova YuB, Kalmykova OV, Dombrovskaya AV, Nikituk TG, et al. COVID-19 infection and myocarditis after surgical left ventricle reconstruction in patient with hypertrophic cardiomyopathy. *Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal.* 2022; 10(2): 13-18. (In Russ.)]. doi: 10.33029/2308-1198-2022-10-2-13-18
7. Agricola E, Beneduce A, Esposito A, Ingallina G, Palumbo D, Palmisano A, et al. Heart and lung multimodality imaging in COVID-19. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2020; 13(8): 1792-808. doi: 10.1016/j.jcmg.2020.05.017
8. Agewall S, Beltrame JF, Reynolds HR, Niessner A, Rosano G, Caforio AL, et al. ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *Eur Heart J.* 2017; 38(3): 143-153. doi: 10.1093/eurheartj/ehw149
9. Aghagholi G, Gallo Marin B, Soliman LB, Sellke FW. Cardiac involvement in COVID-19 patients: Risk factors, predictors, and complications: A review. *J Card Surg.* 2020; 35(6): 1302-1305. doi: 10.1111/jocs.14538
10. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, Fahim M, Arendt C, Hoffmann J, et al. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020; 5(11): 1265-1273. doi: 10.1001/jamacardio.2020.3557
11. Tian L, Duan F, Li X, Zhou C. Incidence, risk factors and prognostic effect of imaging left ventricular diastolic dysfunction in patients with COVID-19: Protocol for a systematic review. *BMJ Open.* 2022; 12: e059281. doi: 10.1136/bmjopen-2021-059281
12. Szekely Y, Lichter Y, Taieb P, Banai A, Hochstadt A, Merdler I, et al. Spectrum of cardiac manifestations in COVID-19: A systematic echocardiographic study. *Circulation.* 2020; 142(4): 342-353. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047971
13. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, Fahim M, Arendt C, Hoffmann J, et al. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020; 5: 1265. doi: 10.1001/jamacardio.2020.3557
14. Слепухина Е.А., Бабаева А.Р., Давыдов С.И., Кондрючая Н.С. Значение оценки диастолической дисфункции левого желудочка в объективизации диагностики сердечной недостаточности: обзор современных международных рекомендаций. *Медицинский алфавит.* 2017; 2(31): 43-47. [Slepukhina EA, Babaeva AR, Davydov SI, Kondryuchaya NS. Value of assessing left ventricular diastolic dysfunction in objectivization of heart failure diagnosis: Review of current international recommendations. *Medical Alphabet.* 2017; 2(31): 43-47. (In Russ.)].
15. Szekely Yi, Lichter Ya, Taieb Ph, Banai A, Hochstadt A, Merdler I, et al. The spectrum of cardiac manifestations in coronavirus disease 2019 (COVID-19) – A systematic echocardiographic study. *Circulation.* 2020; 142(4): 342-353. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047971
16. Рыбакова М.К., Митьков В.В., Балдин Д.Г. *Эхокардиография от Рыбаковой.* М.: Видар; 2018. [Rybakova MK, Mitkov VV, Balдин DG. *Echocardiography from Rybakova.* Moscow: Vidar; 2018. (In Russ.)].
17. Мрикаев Д.В. Диастолическая дисфункция левого желудочка у больных с сердечной недостаточностью. *Креативная кардиология.* 2017; 11(2): 145-158. [Mrikaev DV. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with heart failure. *Creative Cardiology, Russian Journal.* 2017; 11(2): 145-158. (In Russ.)]. doi: 10.24022/1997-3187-2017-11-2-145-158
18. Козленок А.В., Березина А.В., Барышева А.В., Богомолова О.В., Гиза И.В., Дидур М.Д., и др. Диастолическая дисфункция левого желудочка как ранний признак нарушения адаптации к физической нагрузке у спортсменов. *Артериальная гипертензия.* 2006; 12(4): 319-324. [Kozlenok AA, Beresina AV, Bansheva AV, Bogomolova OV, Gizha IV, Didur MD, et al. Diastolic function as an early marker of disadaptation in athletes. *Arterial Hypertension.* 2006; 12(4): 319-324. (In Russ.)]. doi: 10.18705/1607-419X-2006-12-4-319-324
19. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afila J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015; 28(1): 1-39.e14. doi: 10.1016/j.echo.2014.10.003
20. Цветков В.А., Крутиков Е.С., Чистякова С.И. Субклиническая дисфункция левого желудочка у больных сахарным диабетом 2-го типа. *Проблемы эндокринологии.* 2020; 66(1): 56-63. [Tsvetkov VA, Krutikov ES, Chistyakova SI. Subclinical left ventricular dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus. *Problems of Endocrinology.* 2020; 66(1): 56-63. (In Russ.)]. doi: 10.14341/probl12359
21. Джиоева О.Н. Значение диастолической дисфункции в стратификации сердечно-сосудистого риска при внесердечных хирургических. *Трансляционная медицина.* 2018; 5(5): 18-25. [Dzhioeva ON. The importance of the diastolic dysfunction in the cardiovascular risk stratification of non-cardiac surgical intervention. *Translational Medicine.* 2018; 5(5): 18-25. (In Russ.)]. doi: 10.18705/2311-4495-2018-5-5-18-25

22. Васильев В.А., Кондричина С.Н., Соляникова И.Н. Эхокардиографическая оценка диастолической дисфункции и ремоделирования левого желудочка при артериальной гипертензии. *Национальное здоровье*. 2019; (4): 32-37. [Vasiliev VA, Kondrichina SN, Solyanikova IN. Echocardiographic evaluation of diastolic dysfunctions and remodeling of the left ventricle in arterial hypertension. *National Health*. 2019; (4): 32-37. (In Russ.)].

23. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): временные методические рекомендации; версия 17. М.; 2022. [Prevention, diagnosis and treatment of a new coronavirus infection (COVID-19): Interim guidelines; version 17. Moscow; 2022.].

24. Miyoshi T, Addetia K, Citro R, Daimon M, Desale S, Fajardo PG, et al. Left ventricular diastolic function in healthy adult individuals: Results of the World Alliance Societies of Echocardiography Normal Values Study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2020; 33(10): 1223-1233. doi: 10.1016/j.echo.2020.06.008

25. Bhatia HS, Bui QM, King K, DeMaria A, Daniels LB. Subclinical left ventricular dysfunction in COVID-19. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2021; 34: 100770. doi: 10.1016/j.ijcha.2021.100770

26. Oudit GY, Kassiri Z, Jiang C, Liu PP, Poutanen SM, Penninger JM, et al. SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS. *Eur J Clin Invest*. 2009; 39(7): 618-625. doi: 10.1111/j.1365-2362.2009.02153.x

27. Панченко Д.И., Канорский С.Г., Быстров А.О., Мойсова Д.Л., Городин В.Н., Ионов А.Ю. Клинические и эхокардиографические изменения у лиц, перенесших COVID-19, через 6 месяцев после выписки из стационара. *Современные проблемы науки и образования*. 2022; (2). [Panchenko DI, Kanorsky SG, Bystrov AO, Moiseva DL, Gorodin VN, Ionov AYU. Clinical and echocardiographic changes in COVID-19 survivors 6 months after hospital discharge. *Modern Problems of Science and Education*. 2022; (2). (In Russ.)]. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=31633> [date of access: 20.12.2022].

Сведения об авторах

Васильев Валерий Анатольевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии с курсом критической и респираторной медицины, ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», e-mail: valerij-vasiljev@list.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7164-4274>

Карапетьян Тейя Тамазовна – студентка 5-го курса, ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», e-mail: teya281200@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0007-7166-0013>

Ларионова Вера Александровна – врач ультразвуковой диагностики, ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Петрозаводск», e-mail: V.a.larionova@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0009-6508-4261>

Соляникова Ирина Николаевна – врач ультразвуковой диагностики, ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Петрозаводск», e-mail: irina041270@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0005-6745-7480>

Цеханович Константин Борисович – заведующий отделением ультразвуковой диагностики, врач ультразвуковой диагностики, частного ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Петрозаводск», e-mail: konsttseh@icloud.com, <https://orcid.org/0009-0000-1104-3522>

Information about the authors

Valeriy A. Vasiliev – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor at the Department of X-Ray Diagnostics and Radiation Therapy with a Course of Critical and Respiratory Medicine, Petrozavodsk State University, e-mail: valerij-vasiljev@list.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7164-4274>

Teya T. Karapetyan – 5th year Student, Petrozavodsk State University, e-mail: teya281200@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0007-7166-0013>

Vera A. Larionova – Ultrasound Medical Investigation Specialist, Clinical Hospital «RZhD-Meditsina» of Petrozavodsk, e-mail: V.a.larionova@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0009-6508-4261>

Irina N. Solyanikova – Ultrasound Medical Investigation Specialist, Clinical Hospital «RZhD-Meditsina» of Petrozavodsk, e-mail: irina041270@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0005-6745-7480>

Konstantin B. Tsekhanovich – Head of the Department of Ultrasound Diagnostics, Ultrasound Medical Investigation Specialist, Clinical Hospital «RZhD-Meditsina» of Petrozavodsk, e-mail: konsttseh@icloud.com, <https://orcid.org/0009-0000-1104-3522>

КЛИНИКО-ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯЦИИ ПРИ ТИПЕ ЛИЧНОСТИ Д У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

Сумин А.Н.¹,
Щеглова А.В.¹,
Аньчкова М.И.²,
Федорова Д.Н.²,
Шабалина К.А.²

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

² ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России (650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а, Россия)

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

РЕЗЮМЕ

В последнее время принято выделять тип личности Д, предрасположенный к развитию психологического дистресса. Негативные поведенческие особенности лиц с типом личности Д способствуют не только развитию сердечно-сосудистых заболеваний, но и другой коморбидной патологии, способной влиять на прогрессирование и прогноз ишемической болезни сердца (ИБС).

Цель исследования. Выявить клиничко-психологические корреляции при типе личности Д у больных хроническим коронарным синдромом.

Методы. В исследование включены 113 пациентов (68 мужчин и 45 женщин; медиана возраста – 64 года), поступившие на плановое чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний». По результатам теста DS-14 пациенты были разделены на две группы: пациенты с типом личности Д (n = 40) и пациенты с его отсутствием (n = 73).

Результаты. У больных хроническим коронарным синдромом с типом личности Д по сравнению с пациентами с отсутствием типа Д чаще диагностировали сопутствующий сахарный диабет (35 % и 15 % соответственно; $p = 0,018$), признаки диастолической дисфункции левого (отношение $E/e' - 7,1 [6,48; 8,0]$ и $5,0 [4,55; 5,74]$ соответственно; $p = 0,0038$) и правого (отношение $Et/At - 0,8 [0,66; 1,35]$ и $1,38 [1,28; 1,63]$ соответственно; $p = 0,014$) желудочка. При корреляционном анализе выявлены ассоциации сахарного диабета с типом личности Д ($r = 0,243$; $p = 0,011$), выраженностью негативной возбудимости ($r = 0,253$; $p = 0,008$) и социального подавления ($r = 0,224$; $p = 0,020$), а также ассоциации лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) с выраженностью негативной возбудимости ($r = 0,393$; $p = 0,004$) и социального подавления ($r = 0,414$; $p = 0,002$).

Заключение. У больных хроническим коронарным синдромом с типом личности Д чаще выявляется сопутствующий сахарный диабет, а также нарушения наполнения левого и правого желудочка. При корреляционном анализе выявлены ассоциации сахарного диабета с типом личности Д и его подшкалами, уровень ЛПИ был ассоциирован с подшкалами типа личности Д, но не с уровнем тревожности и депрессии.

Ключевые слова: тип личности Д, психологические факторы риска, хронический коронарный синдром

Для цитирования: Сумин А.Н., Щеглова А.В., Аньчкова М.И., Федорова Д.Н., Шабалина К.А. Клиничко-психологические корреляции при типе личности Д у больных хроническим коронарным синдромом. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(4): 126-135. doi: 10.29413/ABS.2023-8.4.14

Статья поступила: 18.11.2022

Статья принята: 15.09.2023

Статья опубликована: 28.09.2023

CLINICAL AND PSYCHOLOGICAL CORRELATIONS WITH TYPE D PERSONALITY IN PATIENTS WITH CHRONIC CORONARY SYNDROME

Sumin A.N.¹,
Shcheglova A.V.¹,
Anichkova M.I.²,
Fedorova D.N.²,
Shabalina K.A.²

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

² Kemerovo State Medical University
(Voroshilova str. 22A, Kemerovo 650029,
Russian Federation)

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

ABSTRACT

Recently, it has become common to identify type D personality, which is predisposed to the development of psychological distress. Negative behavioral characteristics of individuals with type D personality contribute not only to the development of cardiovascular diseases, but also to other comorbid pathologies that can influence the progression and prognosis of coronary heart disease.

The aim of the study. To identify clinical and psychological correlations with type D personality in patients with chronic coronary syndrome.

Methods. The study included 113 patients (68 men and 45 women; median age – 64 years) admitted for planned percutaneous coronary intervention at the Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (Kemerovo, Russian Federation). Based on the results of the DS-14 test, patients were divided into two groups: patients with type D personality (n = 40) and patients without this type (n = 73).

Results. In patients with chronic coronary syndrome with type D personality, compared with patients without this type, concomitant diabetes mellitus (35 % and 15 %, respectively; $p = 0.018$), signs of diastolic dysfunction of left (E/e' ratio 7.1 [6.48; 8.0] and 5.0 [4.55; 5.74], respectively; $p = 0.0038$) and right (Et/At ratio – 0.8 [0.66; 1.35] and 1.38 [1.28; 1.63], respectively; $p = 0.014$) ventricles were more often diagnosed. Correlation analysis revealed associations of diabetes mellitus with type D personality ($r = 0.243$; $p = 0.011$), severity of negative excitability ($r = 0.253$; $p = 0.008$) and social suppression ($r = 0.224$; $p = 0.020$), as well as association of ankle-brachial index (ABI) with the severity of negative excitability ($r = 0.393$; $p = 0.004$) and social suppression ($r = 0.414$; $p = 0.002$).

Conclusion. In patients having chronic coronary syndrome with type D personality, concomitant diabetes mellitus, as well as left and right ventricular filling disorders are more often detected. Correlation analysis revealed associations of diabetes mellitus with type D personality and its subscales; the ABI level was associated with subscales of type D personality, but not with the level of anxiety and depression.

Keywords: type D personality, psychological risk factors, chronic coronary syndrome

Received: 18.11.2022
Accepted: 15.09.2023
Published: 28.09.2023

For citation: Sumin A.N., Shcheglova A.V., Anichkova M.I., Fedorova D.N., Shabalina K.A. Clinical and psychological correlations with type D personality in patients with chronic coronary syndrome. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(4): 126-135. doi: 10.29413/ABS.2023-8.4.14

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время основным трендом медицинской помощи является пациент-ориентированный подход. Это достаточно широкий термин, который включает в себя как персонифицированную медицину (оценка генетических и эпигенетических факторов, учёт гендерных, этнических, социальных особенностей), так и показатели, ориентированные на личностные черты пациента (влияние лечения на качество жизни, выбор пациентом характера лечения в зависимости от профессии, психологических особенностей и т. п.). В последнем случае неизбежно приходится учитывать психологические особенности пациента, например, отношение к болезни [1], способы преодоления стрессовых ситуаций [1–3], наличие проявлений психологического дистресса [2, 4, 5]. В последнее время принято выделять особый тип личности, предрасположенный к развитию психологического дистресса (или тип личности Д). Для него характерно сочетание пессимистических эмоций в ответ на стрессовые ситуации и интроверсии [6], а также у лиц с таким типом личности чаще развиваются депрессивные реакции [2, 7]. Наличие типа личности Д ассоциировано с низким качеством жизни [8–10] и с неблагоприятным прогнозом при различных заболеваниях [11, 12]. Более всего в этом плане изучены сердечно-сосудистые заболевания; именно при этих заболеваниях и был впервые выявлен и предложен для клинического использования данный тип личности [13]. Дальнейшие исследования внесли некоторые уточнения в прогностическое влияние типа личности Д: подтверждено негативное влияние на прогноз у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и у пациентов более молодого возраста [14, 15] и не выявлено такового при хронической сердечной недостаточности (ХСН) и у лиц старших возрастных групп [16]. Неблагоприятное влияние на прогноз у больных ИБС с типом личности Д заставляет задуматься как о возможных механизмах, через которые этот прогноз реализуется, так и о путях коррекции данного влияния. В целом рассматриваются два основных патогенетических механизма реализации негативного воздействия типа личности Д у пациентов: биологический (воздействие через активацию нейрогормональных систем в ответ на стрессовые воздействия, развитие эндотелиальной дисфункции, и т. д. [16–18]) и поведенческий (склонность к нездоровому образу жизни, негативная реакция на рекомендации врача, более редкое обращение за медицинской помощью [19]). Кроме того, негативные поведенческие особенности лиц с типом личности Д способствуют не только развитию сердечно-сосудистых заболеваний, но и другой коморбидной патологии, способной влиять на прогрессирование и прогноз ИБС [16, 20]. Поэтому возникает необходимость более широкой оценки клинического состояния пациентов для выявления возможного дополнительного влияния коморбидных состояний на прогноз у больных ИБС с типом личности Д. Это послужило основанием для проведения настоящего исследования, целью которого было выявить клиничко-психологические корреляции при типе личности Д у больных хроническим коронарным синдромом.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 113 пациентов, из них 68 мужчин и 45 женщин. Медиана возраста составила 64 (58,0; 69,0) года. Все пациенты поступили на плановое чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) в отделение хирургического лечения сложных нарушений сердечного ритма и электрокардиостимуляции ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (НИИ КПССЗ) в период с октября 2020 г. по октябрь 2021 г. Критерии включения были следующими: стабильная ИБС; планируемое ЧКВ; способность адекватно выполнить анкетирование. Критерии исключения из исследования: острый коронарный синдром; тяжёлые сопутствующие заболевания; неспособность пациента выполнить анкетирование; отказ пациента от участия в исследовании. Исследование было согласовано с Этическим комитетом НИИ КПССЗ (выписка из заседания № 8 от 10.10.2022) и проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации. После подписания добровольного информированного согласия происходило включение пациента в исследование.

На госпитальном этапе проводили стандартное предоперационное обследование, включая эхокардиографическое исследование по расширенному протоколу на аппарате Vivid S5 (General Electric Healthcare, США). Изображения были получены с использованием длинной и короткой осей парастернальной и апикальной проекций. При анализе левых отделов сердца оценивали его структурные характеристики: конечно-систолический и конечно-диастолический объёмы левого желудочка (ЛЖ), массу миокарда ЛЖ, максимальный поперечный диаметр левого предсердия (ЛП) в диастолу. Фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) рассчитывали по методу Симпсона. При анализе структурных характеристик правых отделов сердца оценивали следующие показатели: толщина стенки правого желудочка в диастолу (СПЖд), размеры правого желудочка (ПЖ) и правого предсердия, систолическое движение кольца трикуспидального клапана (TAPSE, tricuspid annular plane systolic excursion).

Функциональные показатели ЛЖ изучали в доплеровском режиме: время изоволюметрической релаксации (ВИР), максимальную скорость раннего (Е) и позднего трансмитрального наполнения (А) ЛЖ и их отношение (Е/А). При анализе диастолической функции ПЖ оценивали скорости раннего (Et) и позднего транстрикуспидального наполнения ПЖ (At) и их отношение (Et/At). Скорость раннего, позднего диастолического и систолического движения колец митрального и трикуспидального клапанов и их отношения (e' , a' , e'/a' , E/e' ; $e't$, $a't$, $e't/a't$, $Et/e't$, s' , $s't$), а также Тей-индекс левого и правого желудочков измеряли в режиме спектральной тканевой доплерометрии. Диастолической дисфункцией ПЖ считали случаи, когда значение отношения Et/At было $< 0,8$ или $> 2,1$ и/или отношение $Et/e't$ было > 6 .

Всем пациентам в стационаре дополнительно проводили исследование с помощью объёмной сфигмографии (VaSera VS-1000, Fukuda Denshi, Япония). Аппарат автоматически рассчитывает показатели сосудистой жёст-

кости – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (CAVI, cardio-ankle vascular index), артериальное давление, лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ) справа и слева.

В ходе обследования проводилось дополнительное анкетирование пациентов. С целью выявления пациентов с типом личности Д использовали опросник DS-14, включающий подшкалы NA («негативная возбудимость») и SI («социальное подавление») в 14 вопросах [21]. Тип личности Д диагностировали при наличии 10 баллов и более по каждой из изученных подшкал. Пациенты были разде-

лены на две группы с учётом результатов тестирования: пациенты с типом личности Д ($n = 40$) и пациенты без типа Д ($n = 73$). Дополнительно с помощью госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS, Hospital Anxiety and Depression Scale) оценивали уровень тревоги и депрессии у пациентов [22]. Каждому утверждению HADS соответствуют четыре варианта ответа. Чем больше общий балл, тем более выражены симптомы тревоги или депрессии.

Статистическая обработка проводилась с помощью пакета программ Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США). Провер-

ТАБЛИЦА 1
КЛИНИЧЕСКИЕ И ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ
ХАРАКТЕРИСТИКИ ГРУПП СРАВНЕНИЯ

TABLE 1
CLINICAL AND DEMOGRAPHIC CHARACTERISTICS
OF COMPARED GROUPS

Показатели	Тип Д ($n = 40$)	Тип не Д ($n = 73$)	p
Мужской пол, n (%)	18 (45,0)	27 (37,0)	0,4
Возраст (лет), Ме [LQ; UQ]	64,0 [56,0; 70,0]	64,0 [58,5; 69,0]	0,64
Индекс массы тела ($\text{кг}/\text{м}^2$), Ме [LQ; UQ]	24,9 [21,8; 27,3]	21,3 [21,3; 27,7]	0,66
Инвалидность, n (%)	12 (30,0)	22 (30,1)	0,95
Работающие, n (%)	14 (35,0)	32 (43,8)	0,365
Пенсионеры, n (%)	26 (65,0)	41 (56,2)	0,265
Курение, n (%)	16 (40,0)	34 (46,5)	0,38
Артериальная гипертензия, n (%)	33 (82,5)	60 (82,2)	0,735
Сахарный диабет, n (%)	14 (35,0)	11 (15,0)	0,018
Инсульт в анамнезе, n (%)	4 (10,0)	6 (8,2)	0,806
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	19 (47,5)	43 (58,9)	0,16
Коронарное шунтирование в анамнезе, n (%)	4 (10,0)	6 (8,2)	0,81
Каротидная эндоартерэктомия в анамнезе, n (%)	2 (5,0)	1 (1,4)	0,26
Клиника стенокардии, n (%)	33 (82,5)	10 (86,3)	0,635
Клиника ХСН, n (%)	37 (92,5)	4 (94,5)	0,7
Лабораторные показатели			
Общий холестерин ($\text{ммоль}/\text{л}$), Ме [LQ; UQ]	4,15 [3,4; 4,85]	4,0 [3,5; 5,2]	0,58
ЛПВП ($\text{ммоль}/\text{л}$), Ме [LQ; UQ]	1,26 [0,93; 1,77]	1,03 [0,85; 1,22]	0,18
ЛПНП ($\text{ммоль}/\text{л}$), Ме [LQ; UQ]	2,67 [1,75; 3,84]	2,62 [1,81; 3,03]	0,7
Триглицериды ($\text{ммоль}/\text{л}$), Ме [LQ; UQ]	1,4 [1,1; 1,9]	1,3 [1,1; 1,6]	0,51
Мочевина ($\text{ммоль}/\text{л}$), Ме [LQ; UQ]	6,85 [5,75; 8,2]	6,4 [5,35; 8,2]	0,38
Креатинин ($\text{ммоль}/\text{л}$), Ме [LQ; UQ]	84,5 [75,0; 99,5]	92,0 [78,0; 114,0]	0,11
Глюкоза ($\text{ммоль}/\text{л}$), Ме [LQ; UQ]	6,35 [5,15; 7,7]	5,9 [5,3; 6,8]	0,12
Поражение сосудистых бассейнов			
Стенозы 1 коронарной артерии, n (%)	28 (70,0)	50 (68,5)	0,76
Стенозы 2 коронарных артерий, n (%)	8 (20,0)	16 (21,9)	0,811
Стенозы 3 коронарных артерий, n (%)	3 (7,5)	6 (8,2)	0,892
Стеноз ствола левой коронарной артерии, n (%)	1 (2,5)	1 (1,37)	0,66
Стенозы внутренней сонной артерии более 50 %, n (%)	4 (10,0)	9 (12,3)	0,71
Стенозы внутренней сонной артерии более 30 %, n (%)	3 (7,5)	4 (5,48)	0,67

Примечание. ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности.

ка распределения количественных переменных на нормальность проводилась с помощью критерия Шапиро – Уилка; ввиду того, что распределение отличалось от нормального, эти переменные представлены в виде медианы и квартилей (25-й и 75-й процентиля). Для сравнения групп с типом личности Д и без него применяли критерий Манна – Уитни и χ^2 (хи-квадрат). Для оценки ассоциаций клинических показателей с типом личности Д, его подшкалами (NA и SI), уровнями тревожности и депрессии использовали коэффициент корреляции Спирмена. За уровень критической значимости (p) было принято значение 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Медиана возраста пациентов в обеих группах составила 64 года. Следует отметить, что в группе с типом Д преобладали пациенты мужского пола в отличие от группы без типа Д (45,0 % против 37,0 % соответственно; $p = 0,4$). У большинства пациентов присутствовала артериальная гипертензия. У пациентов с типом личности Д чаще встречался сахарный диабет 2-го типа ($p = 0,018$). Инфаркт миокарда в анамнезе был выявлен одинаково часто у пациентов обеих групп, как и инсульт в анамнезе. Как показывают результаты, статистически значимых различий по концентрации глюкозы, креатинина, мочевины и показателям липидного профиля между исследуемыми группами не было. По данным цветного дуплексного сканирования экстракраниальных артерий не было найдено различий в группах. Согласно данным коронарографии, статистически значимых межгрупповых различий не получено (табл. 1).

Анализ показателей объёмной сфигмографии среди всей когорты обследованных с ИБС представлен в таблице 2.

Медиана систолического артериального давления (САД), диастолического артериального давления (ДАД) частоты сердечных сокращений (ЧСС) находилась в пределах нормы. Медиана индекса жёсткости (CAVI) была в пределах пограничных значений у пациентов с типом личности Д, а у пациентов без типа Д медиана жёсткости по индексу CAVI превышала значения 9,0 и была патологической, однако статистически значимой разницы в группах достигнуто не было ($p > 0,05$). ЛПИ $< 0,9$ чаще был выявлен у пациентов с типом личности Д ($p > 0,05$).

В таблице 3 представлена оценка структурных и функциональных параметров по данным эхокардиографии.

Медиана фракции выброса левого желудочка в обеих группах находилась в диапазоне нормативных значений. При оценке транстрикуспидальных потоков в группе пациентов с типом личности Д выявлено уменьшение скорости раннего диастолического движения кольца трикуспидального клапана ($e't$) по сравнению с группой без типа Д ($p = 0,033$). Медиана соотношения раннего и позднего диастолического транстрикуспидального потока (Et/At) находилась в пределах нормативных значений у всех пациентов, однако соотношение Et/At у пациентов с типом Д было ниже по сравнению с группой без типа Д ($p = 0,014$). Выявлено, что соотношение Et/et было статистически значимо ниже в группе с типом Д ($p = 0,014$).

У пациентов с наличием типа личности Д медиана баллов по шкалам «негативная возбудимость» и «социальное подавление» была существенно выше, чем у па-

ТАБЛИЦА 2
ПОКАЗАТЕЛИ ОБЪЁМНОЙ СФИГМОГРАФИИ
(VASERA VS-1000, FUKUDA DENSHI, ЯПОНИЯ)

TABLE 2
INDICATORS OF VOLUMETRIC SPHYGMOGRAPHY
(VASERA VS-1000, FUKUDA DENSHI, JAPAN)

Показатели	Тип Д (n = 40)	Тип не Д (n = 73)	p
САД справа (мм рт. ст.), Ме [LQ; UQ]	131,5 [117,0; 144,0]	131,0 [119,0; 141,0]	0,63
САД слева (мм рт. ст.), Ме [LQ; UQ]	130,0 [121,0; 144,0]	127,5 [118,0; 139,0]	0,43
ДАД справа (мм рт. ст.), Ме [LQ; UQ]	80,0 [76,0; 90,0]	80,0 [73,0; 84,0]	0,29
ДАД слева (мм рт. ст.), Ме [LQ; UQ]	78,0 [72,0; 86,0]	78,0 [73,0; 86,0]	0,83
ЧСС (мин), Ме [LQ; UQ]	59,0 [54,0; 65,0]	61,0 [55,0; 73,0]	0,12
CAVI справа, Ме [LQ; UQ]	8,5 [7,9; 10,4]	9,2 [7,6; 10,5]	0,614
CAVI слева, Ме [LQ; UQ]	8,3 [7,8; 9,3]	9,3 [7,6; 10,1]	0,252
CAVI > 9,0	12 (30,0)	24 (32,2)	0,192
ЛПИ справа, Ме [LQ; UQ]	1,02 [0,92; 1,16]	1,09 [0,96; 1,18]	0,53
ЛПИ слева, Ме [LQ; UQ]	1,01 [0,85; 1,13]	1,01 [0,92; 1,12]	0,61
ЛПИ < 0,9	13 (32,5)	19 (26,0)	0,563

Примечание. САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; CAVI – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (cardio-ankle vascular index); ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс.

ТАБЛИЦА 3
ПОКАЗАТЕЛИ ЭХОКАРДИОГРАФИИ В ЗАВИСИМОСТИ
ОТ НАЛИЧИЯ ТИПА ЛИЧНОСТИ Д

TABLE 3
ECHOCARDIOGRAPHY INDICATORS DEPENDING
ON THE PRESENCE OF THE TYPE D PERSONALITY

Показатели	Тип Д (n = 40)	Тип не Д (n = 73)	p
Ао (мм), Ме [LQ; UQ]	3,5 [3,3; 3,7]	3,5 [3,5; 3,9]	0,48
ЛП (мм), Ме [LQ; UQ]	4,4 [4,1; 4,7]	4,3 [3,9; 4,6]	0,21
КДР ЛЖ (мм), Ме [LQ; UQ]	5,2 [5,0; 5,5]	5,5 [5,1; 6,1]	0,197
КСР ЛЖ (мм), Ме [LQ; UQ]	3,3 [3,2; 3,5]	3,5 [3,2; 4,2]	0,129
КДО ЛЖ (мл), Ме [LQ; UQ]	124,0 [118,0; 147,0]	147,0 [124,0; 180,0]	0,079
КСО ЛЖ (мл), Ме [LQ; UQ]	44,0 [38,0; 51,0]	51,0 [41,0; 79,0]	0,067
ФВ ЛЖ (%), Ме [LQ; UQ]	62,0 [58,0; 65,0]	63,0 [51,0; 68,0]	0,73
УВ (мл), Ме [LQ; UQ]	85,0 [77,0; 96,0]	90,0 [77,0; 96,0]	0,14
Масса ЛЖ (г), Ме [LQ; UQ]	213,0 [181,0; 262,0]	247,0 [200,0; 287,0]	0,311
ИММ ЛЖ, Ме [LQ; UQ]	116,0 [100,5; 136,5]	118,0 [100,0; 151,0]	0,48
МЖПд (см), Ме [LQ; UQ]	1,1 [1,0; 1,3]	1,0 [1,0; 1,2]	0,68
ЗСЛЖд (см), Ме [LQ; UQ]	1,1 [1,0; 1,3]	1,0 [1,0; 1,2]	0,311
Показатели диастолической функции ЛЖ			
ВИР ЛЖ (мс), Ме [LQ; UQ]	88,5 [88,0; 90,0]	90,0 [88,0; 90,0]	0,162
Е (см/с), Ме [LQ; UQ]	65,0 [51,0; 78,0]	54,0 [47,0; 70,0]	0,43
А (см/с), Ме [LQ; UQ]	63,0 [56,0; 80,0]	67,0 [50,0; 88,0]	0,84
Е/А, Ме [LQ; UQ]	0,81 [0,68; 1,27]	0,77 [0,67; 1,31]	0,72
е' (см/с), Ме [LQ; UQ]	9,8 [7,5; 10,4]	10,6 [9,6; 12,5]	0,21
а' (см/с), Ме [LQ; UQ]	9,4 [8,0; 11,0]	10,0 [7,5; 11,0]	0,66
е'/а', Ме [LQ; UQ]	0,86 [0,7; 1,06]	1,32 [1,06; 1,59]	0,082
s' (см/с), Ме [LQ; UQ]	9,2 [8,4; 11,2]	10,4 [9,0; 12,0]	0,19
Е/е', Ме [LQ; UQ]	7,1 [6,48; 8,0]	5,0 [4,55; 5,74]	0,0038
Тей-индекс ЛЖ, Ме [LQ; UQ]	0,29 [0,23; 0,32]	0,27 [0,25; 0,35]	0,71
Показатели правого желудочка до АКШ			
ПЖ (мм), Ме [LQ; UQ]	2,0 [2,0; 2,2]	2,0 [1,9; 2,2]	0,81
ФВ ПЖ (%), Ме [LQ; UQ]	50,0 [46,0; 54,0]	50,0 [47,0; 55,0]	0,78
ПП (мм), Ме [LQ; UQ]	118,0 [109,0; 129,0]	122,0 [113,0; 131,0]	0,39
ДЛА ср. (мм рт. ст.), Ме [LQ; UQ]	13,0 [11,0; 17,0]	13,0 [12,0; 15,0]	0,68
Показатели диастолической функции			
Et (см/с), Ме [LQ; UQ]	41,0 [36,0; 48,0]	49,5 [45,0; 51,0]	0,013
At (см/с), Ме [LQ; UQ]	44,0 [34,0; 56,0]	36,0 [33,0; 39,0]	0,062
Et/At, Ме [LQ; UQ]	0,8 [0,66; 1,35]	1,38 [1,28; 1,63]	0,014
е't (см/с), Ме [LQ; UQ]	11,6 [10,6; 11,9]	9,8 [8,6; 11,3]	0,033
а't (см/с), Ме [LQ; UQ]	14,5 [12,5; 15,6]	12,5 [11,1; 15,2]	0,26
е't/а't, Ме [LQ; UQ]	0,82 [0,69; 0,95]	0,68 [0,58; 0,95]	0,06
s't (см/с), Ме [LQ; UQ]	13,0 [12,5; 14,6]	12,5 [11,6; 14,6]	0,43
Et/e't, Ме [LQ; UQ]	3,58 [3,19; 4,47]	5,0 [4,17; 5,81]	0,014
Тей-индекс ПЖ, Ме [LQ; UQ]	0,27 [0,24; 0,29]	0,27 [0,23; 0,29]	0,81

Примечание. Ао – аорта; ЛП – левое предсердие (диаметр); КДР – конечный диастолический размер; ЛЖ – левый желудочек; КСР – конечный систолический размер; КДО – конечный диастолический объём; КСО – конечный систолический объём; ФВ – фракция выброса; УВ – ударный выброс; ИММ – индекс массы миокарда; МЖПд – толщина межжелудочковой перегородки в диастолу; ЗСЛЖд – толщина задней стенки левого желудочка в диастолу; ВИР – время изоволюмической релаксации; Е – скорость раннего диастолического наполнения левого желудочка; А – скорость позднего диастолического наполнения левого желудочка; е' – скорость раннего диастолического движения кольца митрального клапана; а' – скорость позднего диастолического движения кольца митрального клапана; s' – скорость систолического движения кольца митрального клапана; ПЖ – правый желудочек; ПП – правое предсердие (диаметр); ДЛА ср. – среднее давление в лёгочной артерии; Et – скорость раннего диастолического наполнения правого желудочка; At – скорость позднего диастолического наполнения правого желудочка; е't – скорость раннего диастолического движения кольца трикуспидального клапана; а't – скорость позднего диастолического движения кольца трикуспидального клапана; s't – скорость систолического движения кольца трикуспидального клапана.

циентов без типа Д ($p < 0,001$). Также отмечено, что уровень личностной тревожности и уровень депрессии был выше в группе с типом личности Д ($p < 0,05$) (табл. 4).

При изучении корреляционных связей психологического статуса с клиническими показателями установлена отрицательная зависимость веса от наличия типа личности Д ($r = 0,197$; $p = 0,046$). Выявлены ассоциации сахарного диабета с типом личности Д ($r = 0,243$;

$p = 0,011$), выраженностью негативной возбудимости ($r = 0,253$; $p = 0,008$) и социального подавления ($r = 0,224$; $p = 0,020$). Компонент типа личности Д негативная возбудимость имел статистически значимую корреляцию с инсультом в анамнезе ($r = 0,211$; $p = 0,033$), уровнем САД ($r = 0,301$; $p = 0,028$), ЛПИ $< 0,9$ ($r = 0,393$; $p = 0,004$) и уровнем липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) ($r = -0,389$; $p = 0,034$). Установлена связь повышено-

ТАБЛИЦА 4
ПСИХОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС СРЕДИ БОЛЬНЫХ ИБС
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ТИПА ЛИЧНОСТИ Д

TABLE 4
PSYCHOLOGICAL STATUS OF PATIENTS WITH CORONARY
HEART DISEASE DEPENDING ON THE PRESENCE OF TYPE D
PERSONALITY

Показатели	Тип Д (n = 40)	Тип не Д (n = 73)	p
Шкалы опросника DS-14			
NA (баллы)	14,0 [12,0; 16,0]	8,0 [6,0; 9,0]	$< 0,001$
SI (баллы)	12,5 [11,0; 14,0]	8,0 [6,0; 9,0]	$< 0,001$
Шкала HADS			
Личностная тревожность (баллы)	7,0 [5,0; 10,0]	5,0 [3,0; 7,0]	$< 0,001$
Уровень депрессии (баллы)	5,0 [3,0; 9,0]	4,0 [2,0; 6,0]	0,0102

Примечание. NA – негативная возбудимость; SI – социальное подавление.

ТАБЛИЦА 5
КОРРЕЛЯЦИОННЫЕ СВЯЗИ ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО
СТАТУСА С КЛИНИЧЕСКИМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ

TABLE 5
CORRELATIONS OF PSYCHOLOGICAL STATUS
WITH CLINICAL INDICATORS

Показатели	Тип Д		NA		SI		Тревожность		Депрессия	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Возраст (лет)	0,059	0,550	-0,009	0,921	0,107	0,282	0,215	0,029	-0,009	0,930
Вес (кг)	-0,197	0,046	-0,057	0,567	-0,051	0,616	-0,159	0,109	-0,036	0,716
ИМТ (кг/м ²)	-0,128	0,195	-0,018	0,854	-0,119	0,229	-0,136	0,172	0,059	0,550
Курение	0,008	0,935	0,071	0,474	0,148	0,134	0,141	0,155	0,115	0,249
ИМ в анамнезе	-0,119	0,229	-0,016	0,876	0,069	0,489	0,047	0,662	-0,029	0,768
Инсульт в анамнезе	0,073	0,466	0,211	0,033	0,091	0,363	-0,097	0,328	0,093	0,350
АГ в анамнезе	-0,018	0,855	0,072	0,467	0,106	0,283	-0,117	0,239	-0,014	0,890
СД в анамнезе	0,243	0,011	0,253	0,008	0,224	0,020	0,075	0,435	0,018	0,851
САД	0,153	0,274	0,301	0,028	0,051	0,716	0,144	0,303	0,263	0,057
ДАД	0,186	0,182	0,122	0,383	0,006	0,962	0,295	0,032	0,103	0,461
ЛПИ $< 0,9$	0,266	0,054	0,393	0,004	0,414	0,002	0,181	0,897	0,089	0,526
CAVI $> 9,0$	-0,104	0,456	0,086	0,539	0,171	0,220	0,058	0,678	-0,009	0,947
ЛПВП	0,246	0,185	0,331	0,073	0,001	0,999	0,144	0,448	0,462	0,01
ЛПНП	-0,133	0,481	-0,389	0,034	-0,228	0,226	-0,062	0,745	-0,189	0,315
Креатинин	-0,107	0,573	-0,011	0,995	-0,039	0,834	-0,124	0,506	0,122	0,521
Глюкоза	-0,051	0,792	0,215	0,252	-0,105	0,579	-0,081	0,667	-0,047	0,804

Примечание. NA – негативная возбудимость; SI – социальное подавление; ИМТ – индекс массы тела; ИМ – инфаркт миокарда; АГ – артериальная гипертензия; СД – сахарный диабет; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; CAVI – сердечно-лodyжечный сосудистый индекс (cardio-ankle vascular index); ЛПИ – лodyжечно-плечевой индекс; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности.

го уровня тревожности с возрастом ($r = 0,215$; $p = 0,029$) и уровнем ДАД ($r = 0,295$; $p = 0,032$). С повышенным уровнем депрессии имел статистически значимую корреляцию уровень липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) ($r = 0,462$; $p = 0,01$) (табл. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании показано, что у больных хроническим коронарным синдромом с типом личности Д чаще выявляется сопутствующий сахарный диабет, а также нарушения наполнения левого и правого желудочка. При корреляционном анализе выявлены ассоциации сахарного диабета с типом личности Д и его подшкалами; уровень ЛПИ был ассоциирован с подшкалами NA и SI, но не с уровнем тревожности и депрессии.

В проведённых ранее исследованиях было показано, что при типе личности Д у больных ИБС чаще встречаются не только проявления психологического дистресса (тревожность и депрессия) и снижение качества жизни, но и определённые изменения, связанные с выраженностью процесса в сердечно-сосудистой системе. Так, у больных ИБС при проведении коронароангиографии выявлена большая степень поражения коронарных артерий по шкале при типе личности Д по сравнению с больными без типа Д ($26,21 \pm 12,03$ и $15,49 \pm 8,89$ соответственно; $p < 0,001$) [23]. У больных с типом личности Д при оптической когерентной томографии коронарных артерий были выявлены более выраженные признаки нестабильности атеросклеротических бляшек [24]. В когорте больных ИБС перед проведением коронарного шунтирования наличие типа личности Д было ассоциировано с большей распространённостью атеросклеротического процесса, что проявлялось более частым выявлением мультифокального атеросклероза [20]. В популяционной когорте исследования ЭССЕ у лиц с типом личности Д был выявлен более выраженный кальциноз коронарных артерий [25]. В настоящем исследовании нам не удалось выявить ассоциации типа личности ни с числом поражённых коронарных артерий, ни с проявлениями периферического атеросклероза (значения ЛПИ и частота стенозов внутренней сонной артерии в группах не различались). Тем не менее, нами выявлены более выраженные изменения показателей наполнения как левого, так и правого желудочка у больных с типом личности Д. Это согласуется с данными V.R. Enatescu и соавт. [23], выявившими у больных с типом Д возрастание отношения E/e' ($13,49 \pm 4,15$ и $10,24 \pm 3,25$; $p = 0,03$) и объёма левого предсердия ($85,79 \pm 34,4$ и $71,03 \pm 26,49$ мл; $p = 0,012$) по сравнению с больными без типа Д. В отличие от настоящего исследования, в данной работе ухудшение наполнения левого желудочка сопровождалось систолической дисфункцией (снижение фракции выброса левого желудочка и показателя s'), по-видимому, за счёт более частого наличия постинфарктного атеросклероза в этой группе. Ухудшение наполнения желудочков сердца в нашем исследовании объясняется более частым выявлением сахарного диабета у больных с типом личности Д, что со-

провождалось снижением эластичности миокарда, но не приводило к снижению насосной функции сердца.

Наличие соматических проявлений у лиц с типом личности Д может опосредовать влияние различных поведенческих факторов и биомаркеров на прогноз больных ИБС. Так, Y. Wang и соавт. показали, что у больных ИБС с типом личности Д были выше уровни фактора некроза опухоли α , интерлейкина 6, суммарных показателей воспаления (с дополнительным включением высокочувствительного С-реактивного белка), кинуренина и отношения кинуренин/триптофан (активированный кинурениновый путь метаболизма триптофана ассоциирован с MACE (major adverse cardiac events) у больных ИБС). Кроме того, при проспективном наблюдении отмечено, что повышенные суммарные показатели воспаления и уровень отношения кинуренин/триптофан опосредовали влияние личности типа Д на уязвимые коронарные бляшки и прогноз больных ИБС [17]. Той же группой авторов выявлено, что для больных с типом Д не только был характерен низкий уровень потребления овощей и фруктов, но и это было в значительной степени связано с высокой частотой развития рестеноза стента после ЧКВ. Также было показано, что именно питательные вещества фруктов и овощей, включая витамин С, витамин Е и клетчатку, опосредовали влияние личности типа личности на развитие рестеноза стента [19].

Каково клиническое значение полученных данных? Выявленные отличия в клинических проявлениях больных ИБС с типом личности Д подчёркивает предположение N. Kupper и J. Denollet [16] о том, что имеется не цепь событий во влиянии типа Д на прогноз, а сеть потенциальных биологических и поведенческих механизмов, а также разнообразие патофизиологических «маршрутов», которые могут реализоваться у них. Поскольку ИБС является многофакторной по своей природе, то неудивительно, что и тип Д оказывает своё влияние через группу взаимодействующих механизмов, каждый из которых вносит свой вклад.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У больных хроническим коронарным синдромом с типом личности Д по сравнению с лицами без него чаще выявляются сопутствующий сахарный диабет (35 % и 15 % соответственно; $p = 0,018$), признаки диастолической дисфункции левого (отношение $E/e' - 7,1$ [6,48; 8,0] и 5,0 [4,55; 5,74] соответственно; $p = 0,0038$) и правого (отношение $Et/At - 0,8$ [0,66; 1,35] и 1,38 [1,28; 1,63] соответственно; $p = 0,014$) желудочка. При корреляционном анализе выявлены ассоциации сахарного диабета с типом личности Д ($r = 0,243$; $p = 0,011$), выраженностью негативной возбудимости ($r = 0,253$; $p = 0,008$) и социального подавления ($r = 0,224$; $p = 0,020$), а также ассоциации ЛПИ с выраженностью негативной возбудимости ($r = 0,393$; $p = 0,004$) и социального подавления ($r = 0,414$; $p = 0,002$). Данные результаты следует учитывать в программах реабилитации при психологических проблемах, влияющих на течение ИБС.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

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).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Солoduхин А.В., Малева О.В., Кухарева И.Н., Серый А.В., Трубникова О.А. Поведенческие особенности пациентов, планируемых на коронарное шунтирование. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2017; 6(4): 14-20. [Solodukhin AV, Maleva OV, Kukhareva IN, Seryy AV, Trubnikova OA. Behavioral patterns in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2017; 6(4): 14-20. (In Russ.)]. doi: 10.17802/2306-1278-2017-6-4-14-20
2. Grassi L, Caruso R, Murri MB, Fielding R, Lam W, Sabato S, et al. Association between type D personality and affective (anxiety, depression, post-traumatic stress) symptoms and maladaptive coping in breast cancer patients: A longitudinal study. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*. 2021; 17(1): 271-279. doi: 10.2174/1745017902117010271
3. Sumin AN, Prokashko IY, Shcheglova AV. Evaluation of coping strategies among students with type D personality. *Int J Environ Res Public Health*. 2022; 19(8): 4918. doi: 10.3390/ijerph19084918
4. Vancheri F, Longo G, Vancheri E, Henein MY. Mental stress and cardiovascular health – Part I. *J Clin Med*. 2022; 11(12): 3353. doi: 10.3390/jcm11123353
5. JiW, Sang C, Zhang X, Zhu K, Bo L. Personality, preoperative anxiety, and postoperative outcomes: A review. *Int J Environ Res Public Health*. 2022; 19(19): 12162. doi: 10.3390/ijerph191912162
6. Denollet J. DS14: Standard assessment of negative affectivity, social inhibition, and type D personality. *Psychosom Med*. 2005; 67(1): 89-97. doi: 10.1097/01.psy.0000149256.81953.49
7. Tunheim K, Dammen T, Baardstu S, Moum T, Munkhaugen J, Papageorgiou C. Relationships between depression, anxiety, type D personality, and worry and rumination in patients with coronary heart disease. *Front Psychol*. 2022; 13: 929410. doi: 10.3389/fpsyg.2022.929410
8. Nho JH, Kim SR, Choi WK. Relationships among sexual function, marital intimacy, type D personality and quality of life in patients with ovarian cancer, with spouses. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2022; e13760. doi: 10.1111/ecc.13760
9. Cho KH, Oh K, Kim S, Kim SR. Relationships among symptoms, disability, type D personality, and quality of life in patients with migraine: A cross-sectional study in South Korea. *Pain Manag Nurs*. 2022; S1524-9042(22)00154-0. doi: 10.1016/j.pmn.2022.08.001
10. Park YM, Kim HY, Kim JY, Kim SR, Choe YH. Relationship between type D personality, symptoms, cancer stigma, and quality of life among patients with lung cancer. *Eur J Oncol Nurs*. 2022; 57: 102098. doi: 10.1016/j.ejon.2022.102098
11. Yao J, Wu H, Ma Y, Xie W, Lian X, Chen X. The negative affectivity dimension of type D personality associated with increased risk for acute ischemic stroke and white matter hyperintensity. *J Psychosom Res*. 2022; 160: 110973. doi: 10.1016/j.jpsychores.2022.110973
12. Kauw D, Schoormans D, Sieswerda GT, Van Melle JP, Vliegen HW, Van Dijk APJ, et al. Type D personality associated with increased risk for mortality in adults with congenital heart disease. *J Cardiovasc Nurs*. 2022; 37(2): 192-196. doi: 10.1097/JCN.0000000000000747
13. Denollet J, Sys SU, Stroobant N, Rombouts H, Gilbert TC, Brutsaert DL. Personality as independent predictor of long-term mortality in patients with coronary heart disease. *Lancet*. 1996; 347(8999): 417-421. doi: 10.1016/s0140-6736(96)90007-0
14. Wang Y, Gao X, Zhao Z, Li L, Liu G, Tao H, et al. The combined impact of type D personality and depression on cardiovascular events after acute myocardial infarction. *Psychol Med*. 2021; 53(4): 1-11. doi: 10.1017/S0033291721002932
15. Raykh OI, Sumin AN, Korok EV. The influence of personality type D on cardiovascular prognosis in patients after coronary artery bypass grafting: Data from a 5-year-follow-up study. *Int J Behav Med*. 2022; 29(1): 46-56. doi: 10.1007/s12529-021-09992-y
16. Kupper N, Denollet J. Type D personality as a risk factor in coronary heart disease: A review of current evidence. *Curr Cardiol Rep*. 2018; 20(11): 104. doi: 10.1007/s11886-018-1048-x
17. Wang Y, Liu G, Zhao Z, Li L, Yin S, Sun X, et al. The relationship between type D personality with atherosclerotic plaque and cardiovascular events: The mediation effect of inflammation and kynurenine/tryptophan metabolism. *Front Cardiovasc Med*. 2022; 9: 986712. doi: 10.3389/fcvm.2022.986712
18. Yi H, Li L, Wang Y, Tao H, Yu X, Yu B, et al. The potential mediating effects of inflammation on the association between type D personality and coronary plaque vulnerability in patients with coronary artery disease: An optical coherence tomography study. *Psychosom Med*. 2022; 84(4): 468-477. doi: 10.1097/PSY.0000000000001068
19. Wang Y, Zhang S, Zhang G, Yu B, Gao X, Dai Z, et al. Association between type D personality and in-stent restenosis in patients treated with percutaneous coronary intervention: A mediation analysis of dietary patterns. *J Psychosom Res*. 2020; 138: 110244. doi: 10.1016/j.jpsychores.2020.110244
20. Сумин А.Н., Райх О.И., Карпович А.В., Корок Е.В., Безденежных А.В., Барбараш О.Л., и др. Тип личности у больных атеросклерозом разной локализации: распространенность и клинические особенности. *Клиническая медицина*. 2012; 90(4): 43-49. [Sumin AN, Raikh OI, Karpovich AV, Korok EV, Bezdenezhnykh AV, Barbarash OL, et al. Personality type in patients with atherosclerosis of different localization: Prevalence and clinical features. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2012; 90(4): 43-49. (In Russ.)].
21. Пушкарев Г.С., Кузнецов В.А., Ярославская Е.И., Бессонов И.С. Надежность и валидность русскоязычной версии шкалы DS14 у больных ишемической болезнью сердца. *Российский*

кардиологический журнал. 2016; 6(134): 50-54. [Pushkarev GS, Kuznetsov VA, Yaroslavskaya EI, Bessonov IS. Reliability and validity of Russian version of DS14 score for ischemic heart disease patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2016; (6): 50-54. (In Russ.]. doi: 10.15829/1560-4071-2016-6-50-54

22. Андриященко А.В., Дробизhev М.Ю., Добровольский А.В. Сравнительная оценка шкал CES-D, BDT и HADS в диагностике депрессий в общемедицинской практике. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2003; 5: 7-11. [Andryushchenko AV, Drobizhev MYu, Dobrovolsky AV. Comparative assessment of the CES-D, BDT and HADS scales in the diagnosis of depression in general medical practice. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2003; 5: 7-11. (In Russ.)].

23. Enatescu VR, Cozma D, Tint D, Enatescu I, Simu M, Giurgi-Onu C, et al. The Relationship between type D personality and the complexity of coronary artery disease. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2021; 17: 809-820. doi: 10.2147/NDT.S303644

24. Wang Y, Zhao Z, Gao X, Li L, Liu G, Chen W, et al. Type D personality and coronary plaque vulnerability in patients with coronary artery disease: An optical coherence tomography study. *Psychosom Med*. 2016; 78(5): 583-592. doi: 10.1097/PSY.0000000000000307

25. Raykh OI, Sumin AN, Kokov AN, Indukaeva EV, Artamonova GV. Association of type D personality and level of coronary artery calcification. *J Psychosom Res*. 2020; 139: 110265. doi: 10.1016/j.jpsychores.2020.110265

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>

Анчикова Мария Ивановна – студентка лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: masha.anchkova@icloud.com, <https://orcid.org/0000-0001-7975-2173>

Федорова Дарина Николаевна – студентка лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: fedorova.darina.2001@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0308-8760>

Шабалина Ксения Алексеевна – студентка лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: ksyu.shabalina.01@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6401-7803>

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>

Maria I. Anchkova – Student at the Medical Faculty, Kemerovo State Medical University, e-mail: masha.anchkova@icloud.com, <https://orcid.org/0000-0001-7975-2173>

Darina N. Fedorova – Student at the Medical Faculty, Kemerovo State Medical University, e-mail: fedorova.darina.2001@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0308-8760>

Ksenia A. Shabalina – Student at the Medical Faculty, Kemerovo State Medical University, e-mail: ksyu.shabalina.01@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6401-7803>

ЛЕКЦИИ LECTURES

АКТУАЛЬНЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О БОЛЕЗНИ ПЕЙРОНИ (КЛИНИЧЕСКАЯ ЛЕКЦИЯ)

РЕЗЮМЕ

Лелявин К.Б.

Иркутская государственная
медицинская академия последипломного
образования – филиал ФГБОУ ДПО
«Российская медицинская академия
непрерывного профессионального
образования» Минздрава России
(664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100,
Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Лелявин Кирилл Борисович,
e-mail: Lelyavink@rambler.ru

Статья представлена в формате лекционного материала. Болезнь Пейрони (фибропластическая индурация полового члена) представляет собой прогрессирующее фиброзное заболевание белочной оболочки полового члена, которое приводит к образованию фиброзных бляшек и может приводить к пенильной деформации. В лекции с современных позиций рассмотрены вопросы этиологии, патогенеза, клиники и диагностики болезни Пейрони (БП). БП часто сочетается с болью в половом члене, эректильной дисфункцией и вторичным тревожно-депрессивным состоянием. Несмотря на то, что эта проблема сохраняется не одно столетие, на сегодняшний день в литературе нет единой концепции патогенеза. Растущий объём исследований показывает, что БП представляет собой хроническое нарушение локального процесса заживления ран в белочной оболочке и простатстве Смита. За последние 40 лет многочисленные доказательства указывают на генетический фактор, предрасполагающий некоторых мужчин к развитию БП. Лечение мужчин с БП остаётся сложной проблемой, стоящей перед клиницистами, работающими в области урологии. Методы лечения БП разнообразны и включают пероральную, местную, внутривагinalную и тракционную терапию, оперативное лечение. Действующие стандарты клинической помощи при БП направлены на устранение симптомов, поскольку в настоящее время не разработаны методы лечения, направленные на ликвидацию причин, вызывающих её и способствующих прогрессированию заболевания. Коллагеназа *Clostridium histolyticum* показала свою эффективность в лечении БП, но её эффективность и безопасность остаются спорными. Хирургия остаётся наиболее эффективным методом лечения БП и считается золотым стандартом. Выбор хирургической техники зависит от длины полового члена, степени деформации, эректильной функции, ожиданий пациентов и предпочтений хирурга. Для закрытия дефекта белочной оболочки после частичного иссечения или разреза бляшки можно использовать различные хирургические методики и трансплантационные материалы (аутологичные и неаутологичные).

Ключевые слова: фибропластическая индурация полового члена, болезнь Пейрони, искривление полового члена, эректильная дисфункция, заместительная корпоропластика, буккальный трансплантат

Статья поступила: 05.12.2022
Статья принята: 04.08.2023
Статья опубликована: 28.09.2023

Для цитирования: Лелявин К.Б. Актуальные представления о болезни Пейрони (клиническая лекция). *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(4): 136-146. doi: 10.29413/ABS.2023-8.4.15

CURRENT CONCEPTS OF PEYRONIE'S DISEASE (CLINICAL LECTURE)

Lelyavin K.B.

Irkutsk State Medical Academy
of Postgraduate Education –
Branch Campus of the Russian Medical
Academy of Continuing Professional
Education (Yubileyniy 100, Irkutsk 664049,
Russian Federation)

Corresponding author:

Kirill B. Lelyavin,
e-mail: LelyavinK@rambler.ru

ABSTRACT

The article is presented in the format of a lecture. Peyronie's disease (induratio penis plastica) is a progressive fibrotic disorder of the penile tunica albuginea that results in fibrotic penile plaques and can cause penile deformity. The issues of etiology, pathogenesis, clinical picture and diagnosis of Peyronie's disease (PD) are reviewed in the lecture from the modern points of view. PD is frequently associated with penile pain, erectile dysfunction, and a secondary anxiety-depressive state. Despite the existence of this problem for several centuries, no unified concept of the Peyronie's disease pathogenesis can be found in literature. A growing amount of research has shown that PD is a chronic disorder of local wound healing process within the tunica albuginea and the Smith's space. Over the past 40 years, multiple lines of evidence have pointed to a genetic factor that predisposes some men to the development of Peyronie's disease. Treating men with PD remains a challenging problem for clinicians working in urology. Given the high prevalence of PD and its significant impact on affected men, its better understanding is essential. Treatment methods for PD are varied and include oral, local, intralesional and traction therapy, and surgical treatment. Current clinical care standards for PD are aimed at the symptom suppression, as there are currently no treatment for PD that can eliminate its causes or progression. Clostridium histolyticum collagenase has shown its effectiveness in treating PD, but its efficacy and safety remain controversial. Surgery remains the most effective method for PD treatment and is considered to be "gold standard". The choice of the surgical technique depends on the length of the penis, degree of deformity, erectile function, patients' expectations and surgeon's preferences. Various surgical techniques and grafting materials (autologous and non-autologous) can be used for the coverage of the tunica albuginea defect after partial plaque excision or incision.

Key words: fibroplastic penile induration, Peyronie's disease, curvature of the penis, erectile dysfunction, substitutive corporoplasty, buccal graft

Received: 05.12.2022

Accepted: 04.08.2023

Published: 28.09.2023

For citation: Lelyavin K.B. Current concepts of Peyronie's disease (clinical lecture). *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(4): 136-146. doi: 10.29413/ABS.2023-8.4.15

Стратегия сохранения мужского здоровья в Российской Федерации является важной и неотъемлемой частью, составляющей здоровье нации. В условиях современной жизни всё больше внимания в научной литературе уделяется заболеваниям, приводящим к значительному снижению качества жизни больных и их социальной дезадаптации. В настоящей клинической лекции представлены общепринятые, доказавшие свою эффективность методы диагностики и лечения актуальной проблемы современной уроандрологии, вызывающей патологическое нарушение функции полового члена; в ней также описаны новые стратегии, используемые в лечении данного заболевания, успешно зарекомендовавшие себя в клинической практике. Болезнь Пейрони (БП), равно как эректильную дисфункцию и преждевременную эякуляцию, относят к нарушениям мужской сексуальной функции. Имя французского хирурга, лейб-медика Людовика XV Франсуа Жиго де Ла Пейрони (François Gigot de La Peyronie, 1678–1747) присвоено довольно загадочному, хотя и не редкому заболеванию [1]. Следует признать, что проблеме фибропластической индукции полового члена уделяется большое внимание уже несколько столетий, однако она далека от своего разрешения, оставляет много нерешённых вопросов, связанных не только с нарушением внешнего вида эрегированного полового члена, но и с изменениями, затрагивающими различные сферы жизни мужчины (интимную, психосоциальную, функциональную). Распространённость эректильной дисфункции среди больных БП колеблется от 40 до 60 % [2]. Ещё одним аспектом, на который следует обратить внимание, является сексуальное неблагополучие, негативно влияющее на качество жизни не только самих пациентов, но и их партнёров.

В своей книге, посвящённой нарушению эякуляции (1743), один из основателей французской академии хирургии Ф.Ж. де Ла Пейрони написал об «уплотнениях» пещеристых тел в виде «чётков», приводящих к искривлению полового члена. Однако за несколько столетий до публикации де Ла Пейрони патологическое искривление полового члена наблюдали и описывали многие хирурги и анатомы: Теодорикус Боргоньони (Theodoricus Borgognoni, 1205–1298), Гильельм из Саличето (Guilielmus of Saliceto, 1210–1276), Габриэле Фаллоппио (Gabriele Falloppio, 1523–1562), Андреас Везалий (Andreas Vesalius, 1514–1564), Джулио Чезаре Аранци (Giulio Cesare Aranzi, 1530–1589), Клаас Питерсун Тульп (Claas Pieterzoon Tulp, 1593–1674) и Антон Фредерик Рюйш (Anton Frederik Ruysch, 1638–1731). Последние, как предполагается, оставили первую «посмертную» иллюстрацию данного патологического состояния на медной гравюре (1691). Из всех перечисленных предшественников Ф.Ж. де Ла Пейрони только Гильельмус из Саличето и Фаллоппио занимались лечением заболевания.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ И ТЕРМИНОЛОГИЯ

Под фибропластической индукцией полового члена (induratio penis plastica), или болезнью Пейрони, пони-

мают относительно распространённое приобретённое, прогрессирующее, доброкачественное заболевание соединительной ткани, связанное с неконтролируемым образованием на белочной оболочке и прилегающей к ней кавернозной ткани полового члена (ПЧ) фиброзных/кальцифицированных неэластичных бляшек, сопровождающееся деформацией (искривлением, укорочением) ПЧ в эрегированном или полужэрегированном состоянии, болезненной эрекцией, с последующим развитием эректильной дисфункции (ЭД) и снижением качества жизни мужчины. В большинстве случаев БП развивается в результате повторяющихся, часто нераспознанных и незначительных микроповреждений ПЧ во время полового акта. Прогрессирование состояния может происходить в течение нескольких лет. В ряде случаев может протекать как спонтанно самоизлечивающееся состояние (13 %) [3]. Клинически БП проявляется наличием пальпируемой бляшки, искривлением или укорочением/сужением ПЧ, возникновением болевого дискомфорта при эрекции или половом акте, ЭД, различными психологическими расстройствами. В настоящее время патологическое состояние принято рассматривать как локальное проявление системного коллагеноза.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

На сегодняшний день нет когортных данных, чётко описывающих заболеваемость и/или распространённость БП в общей популяции, а эпидемиологические данные о заболевании в разных странах ограничены и неоднозначны. Различного уровня эпидемиологические исследования проводились в США, Германии, Италии, Австралии, Турции и Японии, в то время как в Восточной Европе, включая Россию, эпидемиологических данных о БП очень мало. Показатель распространённости БП, по данным первого исследования, проведённого в США в 1991 г., составляет 0,38 % (388,6 на 100 000 населения), а средний возраст пациентов, обратившихся за медицинской помощью, достигал 53 лет с диапазоном от 19 до 83 лет [4, 5]. Результаты первого крупномасштабного перекрёстного исследования, опубликованного в 2001 г. в Британском урологическом журнале, позволили установить распространённость фибропластической индукции ПЧ в выборке ($n = 8000$) анкетированных немецких мужчин в возрасте 30–80 лет на уровне 3,2 %, что намного выше, чем указывалось в предыдущих исследованиях [6]. Обобщённая распространённость БП в общей популяции взрослого мужского населения, по данным M.G. Manka и соавт. (2021), колебалась в диапазоне от 3 % до 9 %, а в определённых группах взрослого населения – от 0,39 % до 22,5 % [7]. Современные научные данные позволяют считать, что фактическое количество больных достигает более высоких значений, а саму БП принято относить к недодиагностированной патологии. Установлено, что в популяции населения США она составляет от 0,5 % до 13 % [8], Италии – 7,1 % [9], Германии – 2,7 % [10], Японии – 0,6 % [11], Турции – 5,3 % [12]. По данным П.А. Щеплева и соавт., распространённость БП в Рос-

сийской Федерации достигает 3–8 % по обращаемости за урологической помощью и до 25 % – по результатам патологоанатомических вскрытий [13]. БП регистрируется повсеместно, но количество случаев в популяции варьирует в зависимости от континента, расовой принадлежности, возраста. Заболевание чаще встречается в популяции мужчин старшей возрастной группы – как правило, 50–60 лет. В то же время личный опыт показывает, что БП встречается и в более раннем возрасте: так, распространённость в зрелом возрасте составляет около 8 %, отличается острым началом и сопровождается более низкой частотой развития ЭД [14, 15]. Распространённость в четырёх возрастных группах взрослых мужчин (30–39, 40–49, 50–59 и 60–69 лет) составляла 1,5 %, 3 %, 3 % и 4 % соответственно, а её пик приходился на мужчин старше 70 лет (6,5 %) [14, 15].

ФАКТОРЫ РИСКА

Ведущими факторами риска развития БП являются сахарный диабет, нарушение обмена липидов, артериальная гипертензия, ЭД, курение, злоупотребление спиртным, андрогенный дефицит и операции на органах мочеполовой системы (радикальная простатэктомия, трансуретральная резекция), ишемическая кардиомиопатия, аутоиммунные заболевания [16]. БП выявляют в 8 % случаев у больных сахарным диабетом (СД) 2-го типа и у 20 % пациентов, имеющих гипергликемию и ЭД. Риск развития БП увеличивается на 16 % среди мужчин европеоидной расы после радикальной простатэктомии [17]. При скрининге рака предстательной железы в когорте 534 мужчин о наличии искривления ПЧ сообщили 6 % пациентов, а у 8,9 % при физикальном осмотре обнаружена бляшка Пейрони [18]. Курение тесно связано с БП, установлена связь между частотой возникновения заболевания и количеством потребляемых сигарет в день [19], ранним началом табакокурения и его продолжительностью [20]. Достаточно веским аргументом в пользу причинной связи, указывающей на генетическую предрасположенность заболевания, является выявление особенностей распространения БП среди разных этнических групп. БП чаще встречается у мужчин европеоидной расы, чем у представителей других национальностей, что предполагает наличие эффекта мутации «основателя» (потеря генетической изменчивости). У пациентов с БП часто встречается контрактура Дюпюитрена (8,3–39 %), а БП выявляется у 4–26 % больных с контрактурой Дюпюитрена. В то же время генетические изменения у мужчин как с БП, так и с контрактурой Дюпюитрена являются независимыми факторами, поддерживающим риск развития рака мочеполовой системы и желудочно-кишечного тракта по сравнению с мужчинами того же возраста только с ЭД и контрольной группой [21, 22]. Эти данные свидетельствуют о том, что мужчины с БП должны находиться под тщательным наблюдением не только после диагностики, но и после лечения заболевания [22]. Мужчины с БП имели повышенный риск развития рака желудка (отношение рисков

(HR, hazard ratio) – 1,43; 95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 1,06–1,14), рака яичка (HR = 1,39; 95% ДИ: 1,05–1,84) и меланомы (HR = 1,19; 95% ДИ: 1,02–1,38) за счёт генетических аномалий, способствующих развитию БП: дупликации хромосом 7 и 8, делеции Y-хромосомы и структурных изменений, таких как реципрокные транслокации 46XY,t(11;12)(q11,p11), 46XY,t(1;5)(q25;q11) и др. [23]. Однако специфические генетические факторы, которые предрасполагают пациентов с БП к развитию не только ряда наследственных заболеваний, но и злокачественных новообразований, окончательно не установлены.

Негонококковый уретрит, воспалительные заболевания мочеполовой системы у партнёра, а также фиброматозные поражения гениталий относятся к модифицируемым факторам риска, на которые можно влиять. Изучение роли гормональных сдвигов как фактора, способствующего развитию БП, не привело к получению убедительных доказательств даже несмотря на то, что низкий уровень тестостерона обнаружен у 74,4 % больных с БП [23]. В 2022 г. японскими учёными была выявлена корреляция между группами крови АВ0 и развитием БП: у японских мужчин с группой крови 0 был высокий риск развития БП, а у мужчин с группой В – низкий [24].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Этиология БП многофакторная, а механизмы развития заболевания продолжают оставаться недостаточно изученными. Провоцирующими БП событиями в большинстве случаев считаются половой акт и интродомиссия влагалища при полуэрегированном ПЧ. В настоящее время многие исследователи разделяют мнение о существовании нескольких теорий патогенеза БП: микротравматической (посттравматической), эндокринной, генетической, патологии соединительной ткани, химической и вегетативной. Из многочисленных предложенных теорий постулируется микро/макротравма белочной оболочки и повреждение микроциркуляторного русла ПЧ у генетически предрасположенных мужчин. Травма ПЧ может быть вызвана острыми и хроническими состояниями, такими как несчастные случаи или хирургические вмешательства, но также она может быть связана с повторяющимися микротравмами во время полового акта. Несмотря на то, что все мужчины в той или иной степени подвергаются микротравмам ПЧ во время секса, лишь у очень немногих развивается БП. Интересным фактом, свидетельствующим о многофакторности заболевания, являются наблюдения БП у сексуально неактивных мужчин, у которых никогда не было полового акта с проникновением [25]. Анатомическое расположение сосудов, пересекающих белочную оболочку ПЧ, уникально. Повторяющееся травматическое повреждение микрососудов белочной оболочки вызывает локальное асептическое воспаление с разрушением эластических волокон и отложением фибрина. Отложение фибрина является одним из начальных последствий повреждения микрососудов в ПЧ. Длительный воспалительный ответ приво-

дит к ремоделированию соединительной ткани в плотные фиброзные бляшки, а формирование последних вызывает искривление, которое при тяжёлой степени может препятствовать осуществлению копулятивной функции мужчины. Артерии защищены манжетой из рыхлой ареолярной ткани, в то время как вены непосредственно контактируют с фиброзной оболочкой. Если волокна белочной оболочки ПЧ повреждены микро/макротравмой с экстравазацией, то отёк и клеточная инфильтрация сдавливают соседние венозные сосуды и формируют «ловушку» для воспалительной реакции. Выработка межклеточного матрикса и коллагеновых волокон в дальнейшем стимулируется секрецией лейкоцитов и макрофагов, а также высвобождением цитокинов. Поскольку воспаление ограничено, то цитокины не могут рассеиваться и разрушаться, стимулируя выработку ещё большего количества цитокинов, которые последовательно провоцируют выработку межклеточного матрикса и коллагена [26]. Все вышесказанное позволяет рассматривать БП как аномальный процесс заживления ран в ответ на локальное асептическое воспаление (генетически aberrантный процесс заживления), которое ограничено слоями белочной оболочки (пространством Смита, фасцией Бака). Запущенный механизм с накоплением воспалительных клеток и образованием активных форм кислорода, активацией фибробластов и миофибробластов, избыточной продукцией коллагена между слоями белочной оболочки приводит к нарушению функции и структурного баланса – активному росту коллагеновых волокон, фрагментации эластичных волокон, сопровождающейся гистологическими изменениями воспалительного характера, что в финале приводит к повторному накоплению коллагена и формированию фиброзной бляшки Пейрони. Окислительный стресс в виде свободных радикалов, таких как супероксид, пероксинитрит и образующиеся пероксиды, приводит к перекисному окислению липидов и дальнейшему повреждению тканей [26]. Пероксинитрит, профиброзное соединение, оказывает цитотоксический эффект через различные механизмы перекисного окисления липидов, фрагментации ДНК, повреждения и нитрования белков непосредственно на гладкомышечную ткань кавернозной части ПЧ [26]. Фибрин является мощным хемоаттрактантом – химическим веществом, направляющим миграцию чувствительных к ним клеток. Окончательный процесс замещения фибрина в белочной оболочке ПЧ длится от 12 до 18 месяцев, полностью формируется искривление ПЧ, проходя семь последовательных этапов: от травмы белочной оболочки, выпадения фибриногена, усиления локального воспаления, роста миофибробластов с аномальным расположением, формирования коллагена и депозитов, патологического отложения фибрина и до формирования бляшки [26]. Регуляция синтеза коллагена многими эндогенными и экзогенными пептидами играет ключевую роль в патогенезе БП. Фактор роста опухоли-бета (TGF- β , tumor growth factor β) в недавних исследованиях заинтересовал учёных как цитокин, влияющий на отложение внутриклеточного матрикса и индуцирующий фиброз в белочной оболочке ПЧ [27]. TGF- β также является

причиной различных хронических фиброзных состояний. Сверхэкспрессия TGF- β наблюдается и в бляшках при БП. Некоторые исследования показали, что травма сосудов приводит к образованию остеонидов через остеобластоподобные клетки, происходящие из просвета сосудов [28]. В более поздних сообщениях было акцентировано внимание на активации определённых генов, а именно фактора 1, специфичного для остеобластов, которые могут быть ответственные за кальцификацию бляшек [29]. В начале патологического процесса воспаление и отёк раздражают нервные окончания, вызывая боль. По мере стихания воспалительной реакции нервные волокна могут ишемизироваться и некротизироваться. В хронической фазе формирования бляшки Пейрони фиброз ускоряется и препятствует развитию эрекции, что часто приводит к ЭД. Считается, что артериальная недостаточность, вызванная прямой обструкцией фиброзными бляшками близлежащих кавернозных артерий, препятствует кровотоку [30]. В хронической фазе БП, когда бляшка стабильна, она часто проникает в архитектуру гладкой мускулатуры ПЧ, что приводит к веноокклюзионной дисфункции.

Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что существует генетический вклад, который предрасполагает мужчин к развитию БП: изменения экспрессии генов в бляшках; кариотипическая аномалия; однонуклеотидный полиморфизм; частая выявляемость антигенов II класса системы HLA – HLA-DR3 и HLA-DQW2 [26, 31]. В то же время, несмотря на достигнутый прогресс в понимании роли генетических факторов при БП, данные остаются крайне противоречивыми, а гены, отвечающие за развитие заболевания, не идентифицированы.

Клинические и экспериментальные исследования свидетельствуют о важной роли в формировании патологической девиации ПЧ патологии соединительной ткани: контрактуры Дюпюитрена, болезни Леддерхоза, плечелопаточного периартрита, склеродермии, дерматомиозита и склероза ушных раковин, а также гормонального дисбаланса (участие андрогенов в метаболизме коллагена и заживлении ран) [32].

ФАЗЫ ТЕЧЕНИЯ. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ. КЛАССИФИКАЦИЯ

Рассматривая БП с позиции динамического течения заболевания, крайне важно различать две фазы, сопровождающиеся различной симптоматикой, которые в дальнейшем определяют выбор метода лечения (консервативное или хирургическое). Согласно международным рекомендациям [33], выделяют первую (активную) или острую воспалительную фазу, которая характеризуется разнообразными, динамически меняющимися клиническими признаками и симптомами. Продолжительность активной фазы составляет от 12 до 18 месяцев. Первая фаза сопровождается пенильным болевым синдромом в незерегированном и эрегированном состоянии; на этой стадии формируются и начинают пальпи-

роваться мягкие узелки/бляшки; иногда она может одновременно сопровождаться развитием искривления ПЧ, в ряде случаев появляются признаки ЭД. Отличительной чертой первой фазы является наличие воспалительного инфильтрата в белочной оболочке ПЧ. Чаще всего первым проявлением БП является деформация ПЧ (52–94 %), далее идёт боль, которую на ранних стадиях заболевания отмечают от 20 до 70 % пациентов. Вторая фаза – фибротическая (хроническая, стабильная) – характеризуется формированием жёстких/твёрдых пальпируемых бляшек, которые в дальнейшем могут кальцифицироваться, приближая патологический процесс к стабилизации заболевания. Для этой фазы характерно исчезновение боли при эрекции и усиление искривления ПЧ на протяжении трёх месяцев. В некоторых случаях стабилизация процесса может начинаться раньше – на 5-м или 7-м месяце от начала заболевания. Со временем 21–48 % больных усиливается искривление ПЧ, а у 36–67 % пациентов оно остаётся стабильным [33]. Спонтанное улучшение заболевания встречается редко (3–13 %), в большинстве случаев наблюдаются прогрессирование (21–48 %) и стабилизация заболевания (36–67 %) [34]. Болевой синдром обычно присутствует на ранней стадии и в 90 % случаев проходит в течение первых 12 месяцев [34]. У 39 % пациентов вначале появляются пальпируемые бляшки, чаще всего расположенные по дорзальной поверхности ПЧ [34]. На более поздних сроках встречается отсутствие тумесценции дистальнее зоны поражения ПЧ. Кроме боли и болезненных эрекций, искривления ПЧ, эректильной дисфункции, наличия пальпируемых уплотнений в ПЧ, самым ужасным для мужчины является неспособность участвовать в половых отношениях с проникновением. В дополнение к физическим и сексуальным симптомам БП многие мужчины испытывают эмоциональные и психологические расстройства.

Согласно критериям кодирования Международной классификации болезней десятого пересмотра, фибропластическая индукция ПЧ и фиброз кавернозных тел были отнесены в одну нозологическую группу – пластическая индукция ПЧ. Стадийная классификация В.Е. Мазо (1984) подразделяет патологию на четыре стадии. На первой стадии бляшка Пейрони не пальпируется и не визуализируется, единственным клиническим проявлением становится боль при эрекции. Для второй стадии БП характерно появление на белочной оболочке ПЧ пальпируемого фиброэластического образования. При третьей стадии БП при проведении гистологического исследования обнаруживаются плотные фиброэластические волокна. Появление кальцинатов в бляшке Пейрони свидетельствует о четвёртой стадии процесса [35], которую подразделяют на два периода – болевой и функциональный. Для болевого периода характерно наличие только боли как при возбуждении, так и без него, а при функциональном появляется искривление ПЧ, препятствующее проведению полового акта, ЭД. Исследователи F. Iacono и соавт. (1993) предложили классификацию, основанную на длительности течения (до полугода; от 7 до 12 мес.; более года) заболевания [36]. Широкое распространение получила класси-

фикация А. Kelami (1983), которая подразумевает выделение трёх степеней (лёгкая, средняя, тяжёлая): так, угол искривления ПЧ до 30° и размер бляшки Пейрони 2 см относят к лёгкой степени; угол искривления от 30 до 60° и размер бляшки от 2 до 4 см – к средней; угол искривления ПЧ больше 60° и размер бляшки более 4 см – к тяжёлой [37]. Форма эрегированного ПЧ зависит от размеров бляшек Пейрони. Наиболее полной, сфокусированной на различных аспектах проявления, локализации бляшки, направлении искривления, осложнениях, сопутствующих заболеваниях, сбалансированной для выбора хирургической тактики является классификация БП, предложенная И.И. Горпинченко и Ю.Н. Гурженко [38]. По протеканию авторы дифференцируют БП на медленно и быстро прогрессирующие формы. Среди клинических проявлений выделяют: боль (0 – отсутствие; 1 – незначительная боль во время эрекции; 2 – значительная боль, затрудняющая половую жизнь; 3 – боль во время эрекции и без эрекции); искривление (0 – отсутствие; 1 – до 30° без ограничения половой жизни; 2 – до 60° с ограничениями половой жизни; 3 – больше 60° с невозможностью половой жизни); уплотнение (0 – отсутствует; 1 – до 1 см в диаметре; 2 – 1–3 см в диаметре; 3 – более 3 см в диаметре). По локализации бляшек Пейрони выделяют: 1 – у корня ПЧ; 2 – в области ствола ПЧ; 3 – у головки ПЧ; по направлению искривления – дорсальное, латеральное, дорсолатеральное, дорсолатеральное правое; по наличию осложнений – с сохранением и без сохранения эректильной функции; по наличию сопутствующих заболеваний – с наличием или их отсутствием.

ДИАГНОСТИКА

Лучшими диагностическими индикаторами заболевания по-прежнему являются подробный анамнез и физикальное обследование. Целью клинического обследования пациентов является установление правильного диагноза, необходимого для своевременного начала как консервативного, так и оперативного лечения, который является основным методом на поздней стадии (стабилизации) заболевания. В большинстве случаев пациент активно предъявляет жалобы на возникшее искривление и укорочение ПЧ, появление боли при эрекции, образование в ПЧ уплотнений/узелков, а также на невозможность интродукции, в некоторых случаях – отсутствие эрекций и появление психоэмоциональных нарушений. Не всегда вышеперечисленные жалобы являются причиной немедленного обращения за медицинской помощью. Опрос позволяет установить не только триггер, спровоцировавший появление жалоб, но и сроки их появления и исчезновения, особенно болевого синдрома, первых признаков ЭД, искривления и деформации ПЧ. Целесообразным является получение сведения о семейном анамнезе заболевания, случаях БП или иных фиброзных процессов (контрактура Дюпюитрена и болезнь Леддерхоза у близких родственников и др.).

Психометрический анализ позволяет оценить сексуальную функцию с использованием Международного индекса эректильной функции. Следует задать важный вопрос: «Смогли бы Вы совершить полноценный половой акт, если бы у Вас не было деформации полового члена?». Разработан инструмент для оценки наличия, прогрессирования и тяжести симптомов заболевания, известный как опросник БП (Peyronie's Disease Questionnaire), содержащий 15 вопросов [39]. При наличии депрессии рекомендуется использовать шкалу Beck Depressive Inventory [39]. Развитие ЭД и психологических изменений оказывает значительное влияние на выбор тактики лечения.

Целью физикального обследования является не только обнаружение деформирующих изменений в ПЧ, но и выявление контрактур, склеродермических изменений. С целью определения выраженности искривления используют вакуумные эректоры. Различают следующие виды деформации ПЧ: дорсальная (68 %) – искривление кверху; вентральная (1 %) – искривление книзу; латеральная (15 %) – искривление в сторону; дорсолатеральная – искривление кверху и в сторону; вентролатеральная – искривление книзу и в сторону; деформация по типу «шарнира» – искривление с локальным сужением и нестабильностью находящейся за сужением части ПЧ; сужение органа по окружности – деформация по типу «песочных часов» [39]. Определение размера, локализации бляшки Пейрони, её протяжённости, наличия/отсутствия сужения, вида искривления относят к основным задачам физикального осмотра. Множественные бляшки Пейрони, как правило, располагаются на противоположных сторонах ПЧ. Консистенция бляшек варьирует от мягкой, которая обнаруживается на ранних стадиях заболевания, до кальцифицированной или даже окостеневшей, которая обнаруживается позже при прогрессировании заболевания. Формирование хондроидной/остеоидной ткани является неблагоприятным прогностическим признаком заболевания, в связи с чем определение консистенции бляшек является важным диагностическим приёмом. В сочетании с другими диагностическими методами фотофиксация (аутофотофиксация) искривления ПЧ как в передней, так и в боковой плоскостях позволяет определить угол, поверхность искривления ПЧ (вентральная, дорсальная, боковая) и её локализацию относительно продольной оси ПЧ. Измерение степени искривления ПЧ можно выполнить и на стандартных фотографиях с использованием двух пересекающихся линий (А и В), проходящих через центры дистального и проксимального стержня ПЧ, а также используя специальное приложение для смартфона – University of Washington Peyronie's Examination Network [40]. У 70 % пациентов с БП объективно встречается укорочение ПЧ, которое может достигать и 10 см, наиболее часто оно не превышает 1 см [39].

При проведении дифференциальной диагностики необходимо распознать заболевания, в клинической картине которых присутствует искривление/деформация ПЧ. Если обратиться к списку заболеваний, то искривление ПЧ может встречаться при аномалиях развития, тромбо-

зе дорсальной вены, посттравматическом кавернозном фиброзе, вторичном сифилитическом поражении, эпителиальной саркоме, а иногда и при метастазах злокачественных опухолей из других органов и систем. Лабораторные исследования не требуются для диагностики БП, хотя, учитывая связь между БП и системными заболеваниями, включая гипогонадизм, хроническую гипергликемию и сердечно-сосудистые заболевания, скрининг и обследование этих состояний у мужчин могут быть оправданы. Также нужно получить информацию о ранее проводимых лечебных мероприятиях по поводу БП.

БП можно диагностировать при пальпации бляшек ПЧ, однако при этом нельзя обнаружить изменения в перегородке, интракавернозной и вентральной белочной оболочках кавернозных тел. Ультразвуковое исследование (УЗИ), в том числе с фармако-доплерографией сосудов ПЧ, является ценным методом в диагностике заболеваний ПЧ, позволяющим определить ранние их формы и идентифицировать непальпируемые поражения, степень фиброза и оценить состояние сосудов [41]. При БП метод используется не только для подтверждения диагноза; в некоторых случаях поражения ПЧ могут быть идентифицированы только с помощью УЗИ. Некальцифицированные бляшки Пейрони при ультразвуковом исследовании изоэхогенны или гиперэхогенны по сравнению с белочной оболочкой. При очаговом утолщении перикавернозной ткани бляшки гипоехогенны, что встречается редко. Ультрасонография в оттенках серого позволяет распознать вовлечение бляшек в перегородку ПЧ. УЗИ показывает 100%-ю чувствительность при обнаружении и измерении грубых кальцинатов в бляшке Пейрони. Бляшки Пейрони чаще располагаются на дорсальной стороне полового члена, но их также можно обнаружить вентрально или, реже, в других местах [41]. Фармако-доплерография ПЧ позволяет установить: угол искривления, форму деформации, функциональные параметры сосудистого кровотока и прогнозировать необходимое хирургическое вмешательство. Оценку состояния пенильного сосудистого русла с определением эректильного ответа на инъекцию фармакологического вазоактивного препарата (папаверина, простагландина или TriMix, включающего в себя папаверин, фентоламин и простагландин Е1) проводят после достижения полноценной эрекции [41]. При необходимости используется сдавление ПЧ у основания для увеличения ригидности пениса и пересмотр дозы вазоактивного препарата. У некоторых пациентов при прямом наблюдении может возникать значительное психогенное ингибирование эректильного ответа [41]. Минимальной дозой является введение 10 мкг простагландина Е1 (каверджект, альпростадил). На МРТ бляшки выглядят как гипоинтенсивные области утолщения в белочной оболочке как на T1-, так и на T2-взвешенных изображениях. На УЗИ кальцификация бляшек Пейрони проявляется лучше, чем на МРТ [41]. Магнитно-резонансная и компьютерная томография, как и соноэластография, кавернозография, сцинтиграфия, не являются рутинными методами, применяемыми в клинической практике для диагностики БП.

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

Адекватной общепризнанной схемы лечения БП не разработано, поэтому проблема эффективного лечения БП по-прежнему остаётся весьма сложной задачей. По мере расширения доказательной базы круг оперативных и неоперативных вариантов для пациентов с БП сужался. Консервативная терапия показана пациентам в первую фазу течения патологического процесса, при умеренно выраженной девиации ПЧ, небольших размерах бляшки Пейрони (до 1 см). Комплексная лекарственная терапия рассматривается как терапия первой линии в качестве дополнительного способа купирования боли, предотвращения прогрессирования заболевания у пациентов, имеющих противопоказания или нежелание проводить хирургическую коррекцию девиации. В этой ситуации пациентам предлагается несколько вариантов лечения, включая пероральную терапию, инъекции в бляшку Пейрони, низкоинтенсивную дистанционную ударно-волновую терапию и др. В связи с тем, что результаты научных исследований по консервативному лечению БП противоречивы, эксперты Европейской ассоциации урологов (EAU, European Association of Urology; 2021) и Американской ассоциации урологов (AUA, American Association of Urology; 2021) не дают рекомендаций по их использованию в рутинной клинической практике [39]. Рабочая группа EAU (2021) не поддерживает назначение пероральной терапии при БП, включая пентоксифиллин, витамин Е, тамоксифен, прокарабазин, калия парааминобензоат (potaba), омега-3 жирные кислоты, комбинацию витамина Е и L-карнитина, из-за отсутствия их доказанной эффективности [39]. Клиническая целесообразность назначения перечисленных препаратов пациентам с БП может быть ограничена проявлением побочных эффектов, в частности, высокие дозы витамина Е могут приводить к сердечно-сосудистым катастрофам. Даже при отсутствии нежелательных явлений от использования перечисленных препаратов неадекватное лечение может привести к более позднему назначению других более эффективных методов. К вариантам консервативного лечения в активной фазе заболевания, имеющим сильный доказательный уровень, относят только использование нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) (диклофенак, индометацин в свечах до 100 мг) с целью купирования болевого синдрома и низкоинтенсивную ударно-волновую терапию (НУВТ) [39]. НУВТ может применяться только в острую фазу, когда отсутствует бляшка: она не приводит к лизису бляшки Пейрони, способствует только более быстрому купированию болевого синдрома.

В научной литературе опубликованы положительные результаты эффективного применения в лечении болезни Пейрони НПВП, ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа, ферментов (коллагеназы и т. п.), верапамила, никардипина, интерферона (ИФН) альфа-2b, гиалуроновой кислоты, ботулотоксина [40]. Внутриочаговые инъекции могут быть предложены пациентам, отказывающимся от хирургического лечения. Даже сам Ф.Ж. де Ла Пейрони был первым, кто использовал местно ртуть и термальную минеральную воду (holy

water of Bareges) для лечения бляшек, в конечном итоге сообщив об эффективности при регулярном использовании минеральной воды [41]. В 1901 г. W.J. Walsham и W.G. Spencer были первыми, кто вводил ртуть и йодид непосредственно в бляшки на ПЧ, пытаясь растворить их [42]. Современные инъекционные агенты можно разделить на две группы, а именно противовоспалительные/пролиферативные агенты и литические агенты. Кроме перечисленного выше, имеются сведения о положительном влиянии внутриочагового введения клостридиальных коллагеназ, очищенной коллагеназы *Clostridium histolytica* (0,58 мг с разницей 24–72 часа каждые 6 недель на протяжении 4 циклов) на уменьшение степени девиации ПЧ (у 32–42,9 %) [43]. Клостридиальная коллагеназа стала первым одобренным Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA, Food and Drug Administration) средством лечения БП в 2013 г. [41]. Коллагеназу вводят непосредственно в первичную бляшку в точке максимального изгиба ПЧ, используя только одну точку прокола для доставки препарата. Инъекции в бляшку (5×10^6 единиц ИФН- α -2b в 10 мл физраствора 2 раза в неделю в течение 12 недель) позволяют уменьшить искривление ПЧ, размер бляшки и её плотность, а также болевой синдром по сравнению с плацебо, поэтому ИФН- α -2b рекомендован для лечения БП во второй стабильной фазе [39].

Тракционная терапия ПЧ (> 5 часов в день на протяжении 6 месяцев) или устройства для вакуумной эрекции (способствует расширению кавернозных синусов) могут быть использованы в качестве монотерапии или в сочетании с другими методами лечения для уменьшения девиации ПЧ, однако «многообещающую» эффективность ещё предстоит доказать [43].

Хирургическая коррекция БП с протезированием или без него остаётся основным методом лечения БП и золотым стандартом коррекции деформации ПЧ [44]. В качестве стандарта медицинской помощи не выделен ни один хирургический метод. Хирургические операции, выполняемые с целью коррекции пенильной девиации, подразделяют на вмешательства, выполняемые без сохранения (операции с резекцией на выпуклой стороне белочной оболочки ПЧ – Nessbit, Essed – Schroeder, STAGE и др.) и с сохранением длины ПЧ (операции на вогнутой стороне белочной оболочки с использованием графта), а также операции с одномоментной установкой пенильных имплантов с удлинением/без удлинения ПЧ при наличии ЭД [44]. Пациент должен понимать, что цель операции состоит в том, чтобы сделать его ПЧ «функционально выпрямленным»; в клинической практике после выполнения большинства вмешательств сохраняется остаточная девиация ПЧ более или менее 20°. Все хирургические процедуры коррекции связаны с некоторой потерей длины. Основываясь на мнении экспертов Российской и Европейской ассоциаций урологов, рекомендовано клиницистам оценивать и приступать к хирургическому лечению пациентов с БП только в том случае, если они обладают достаточным опытом, а лечебное учреждение имеет соответствующие технологические возможности [45, 46]. В стабильной стадии

заболевания формирование дальнейшей тактики оперативного вмешательства зависит от наличия/отсутствия ЭД, эффективности ранее проведённой консервативной терапии, исходного эректильного статуса пациента, исходной длины/толщины ПЧ, угла и наличия сложных форм девиации ПЧ. Важными критериями, влияющими на выбор хирургической операции при БП, являются опыт хирурга и предпочтение пациента [45, 46].

К укорачивающим методам хирургической коррекции относят операции со вскрытием и без вскрытия белочной оболочки (пликирующие методики). К первому методу (со вскрытием белочной оболочки) относятся операции Nesbit, Nesbit – Saalfeld (продольные разрезы не более 1 см длиной на выгнутой стороне белочной оболочки ПЧ и ушивание в поперечном направлении), Nesbit – Lemberger (продольный разрез на выгнутой стороне белочной оболочки ПЧ с ушиванием в поперечном направлении), Nesbit – Hellstrom (иссечение нескольких лоскутов в зависимости от степени искривления), Nesbit – Yachia. Ко второму методу (без вскрытия белочной оболочки или пликирующие методики) относятся операции Nesbit – Щеплева, Essed – Schroder (инвагинация белочной оболочки с применением вворачивающих швов), Nesbit – Lue [45].

К преимуществам перечисленных операций следует отнести выпрямление ПЧ (удаётся достичь у 80 % пациентов), низкую частоту рецидивов искривления, ЭД и снижения чувствительности [45]. Существенный недостаток – у 85 % пациентов после операции Nesbit наблюдается укорочение ПЧ; в то же время оно не превышает 1–1,5 см и не приводит к значимому нарушению сексуальной функции. Укорачивающие методики должны быть методом выбора и проводиться у пациентов с БП и углом искривления менее 45° [45].

Операции по удлинению белочной оболочки предпочтительны у пациентов с сильным укорочением ПЧ, выраженным искривлением и/или сложными деформациями (по типу «песочных часов» или винта), но без исходной ЭД. Выраженным считается искривление более 60°. Важным аспектом при проведении удлиняющих операций на ПЧ является рассечение бляшки Пейрони по линии максимального угла искривления. Полное удаление или иссечение бляшки Пейрони связано с высокой частотой ЭД из-за развития венозной утечки, но в случае выраженной кальцификации допустимо частичное иссечение. Необходимо информировать пациентов о значительном риске развития ЭД до 50 % после операции [45]. Риск укорочения удаётся минимизировать при вытяжении ПЧ. Не менее значимой является характеристика материала, используемого для замещения дефекта белочной оболочки. Традиционно основным материалом являются графты. Различают четыре типа графтов: аутологичные трансплантаты от самого пациента (дерма, вена, височная фасция, широкая фасция, белочная оболочка и слизистая щеки); аллогraftы от трупного донора (перикард, широкая фасция и твёрдая мозговая оболочка); ксенографты (забирают из различных тканей животных – бычий перикард, подслизистый слой кишечника свиньи, бычья и свиная дерма, матрикс конского кол-

лагена); синтетические графты [47, 48]. Синтетические графты не рекомендованы к использованию при БП [39]. На протяжении более сорока лет в качестве аутологичного материала при проведении реконструктивных урологических операций предложено использовать слизистую щеки, в то числе и при коррекции деформации ПЧ при БП [47, 48]. Заместительная корпоропластика позволяет достичь удовлетворительных эстетических и функциональных результатов у 90 % пациентов и является предпочтительным методом при угле искривления более 45–90° и значительных размерах бляшки Пейрони.

Пациентам с болезнью Пейрони и ЭД при неэффективности фармакотерапии и сильной деформации ПЧ показана имплантация пенильных протезов с дополнительными техниками (моделирование, пликация, рассечение или иссечение бляшки с пластикой трансплантатом) [39, 49]. Строгая программа послеоперационной реабилитации позволяет снизить риск рецидива искривления и укорочения ПЧ.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ ЛЕКЦИИ

Болезнь Пейрони преследует человечество на протяжении веков.

Ключом к успешному лечению болезни являются знания, лежащие в основе её патофизиологии, которая по-прежнему остаётся не до конца изученной, и отсутствие таких знаний приводит к неспособности предотвратить начало и прогрессирование заболевания, что делает фибропластическую индукцию ПЧ сложным для лечения заболеванием. Возможно, жизненно важная часть лежащего в основе механизма всё ещё ускользает от нас, и когда она будет обнаружена, это позволит нам дифференцировать пациентов, у которых болезнь может разрешиться спонтанно, от тех, чья болезнь может прогрессировать.

Основное внимание в лечении должно уделяться купированию острой боли и восстановлению сексуальной функции за счёт уменьшения искривления полового члена и связанной с ним эректильной дисфункции.

Многие из предложенных вариантов консервативного лечения либо потерпели неудачу, либо дали противоречивые результаты. НПВП и НУВТ показаны для лечения пенильного болевого синдрома, но не должны использоваться для устранения деформации/искривления ПЧ или бляшки Пейрони.

Инъекционная внутриочаговая терапия ИФН-α-2b и клостридиальная коллагеназа рекомендованы для лечения БП во второй стабильной фазе у специально отобранных пациентов.

Хирургия коррекции деформации ПЧ при БП с акцентом на предотвращение потери длины органа по-прежнему остаётся сложной задачей, несмотря на то, что за последние несколько лет появились различные техники. Реконструктивная хирургия ПЧ преимущественно основывается на восстановлении функционального состояния органа, то есть его выпрямлении с сохранением достаточной жёсткости и возможности проведения полового акта.

Конфликт интересов

Автор данной статьи заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Малей М. Франсуа Пейрони – лейб-медик короля, заложивший фундамент будущего урологии. *Медицинские аспекты здоровья мужчин*. 2014; 4(15): 61-63. [Maley M. François Peyronie – a surgeon in ordinary to the King who laid the foundation for the future of urology. *Medical Aspects of Man's Health*. 2014; 4(15): 61-63. (In Russ.)].
2. Lopez JA, Jarow JP. Penile vascular evaluation of men with Peyronie's disease. *J Urol*. 1993; 149: 53-55. doi: 10.1016/s0022-5347(17)35997-9
3. Shenoy-Bhangle A, Perez-Johnston R, Singh A. Penile imaging. *Radiol Clin North Am*. 2012; 50(6): 1167-1181. doi: 10.1016/j.rcl.2012.08.009
4. Lindsay MB, Schain DM, Grambsch P, Benson RC, Beard CM, Kurland LT. The incidence of Peyronie's disease in Rochester, Minnesota, 1950 through 1984. *J Urol*. 1991; 146(4): 1007-1009. doi: 10.1016/s0022-5347(17)37988-0
5. Flores JM, Salter CA, Nascimento B, Terrier JE, Taniguchi H, Bernie HL, et al. The prevalence and predictors of penile pain in men with Peyronie's disease. *Sex Med*. 2021; 9(4): 100398. doi: 10.1016/j.esxm.2021.100398
6. Schwarzer U, Sommer F, Klotz T, Braun M, Reifenrath B, Engelmann U. The prevalence of Peyronie's disease: Results of a large survey. *BJU Int*. 2001; 88(7): 727-730. doi: 10.1046/j.1464-4096.2001.02436.x
7. Manka MG, White LA, Yafi FA, Mulhall JP, Levine LA, Ziegelmann MJ. Comparing and contrasting Peyronie's disease guidelines: Points of consensus and deviation. *J Sex Med*. 2021; 18(2): 363-375. doi: 10.1016/j.jsxm.2020.11.013
8. Dibenedetti DB, Nguyen D, Zografos L, Ziemiacki R, Zhou X. A population-based study of Peyronie's disease: Prevalence and treatment patterns in the United states. *Adv Urol*. 2011; 2011: 282503. doi: 10.1155/2011/282503
9. La Pera G, Pescatori ES, Calabrese M, Boffini A, Colombo F, Andriani E, et al. Peyronie's disease: Prevalence and association with cigarette smoking. A multicenter population-based study in men aged 50–69 years. *Eur Urol*. 2001; 40(5): 525-530. doi: 10.1159/000049830
10. Sommer F, Schwarzer U, Wassmer G, Bloch W, Braun M, Klotz T, et al. Epidemiology of Peyronie's disease. *Int J Impot Res*. 2002; 14(5): 379-383. doi: 10.1038/sj.ijir.3900863
11. Shiraishi K. The prevalence of Peyronie's disease in Japan: A study in men undergoing maintenance hemodialysis and routine health checks. *J Sex Med*. 2012; 9(10): 2716-2723. doi: 10.1111/j.1743-6109.2012.02868.x
12. Kadioglu A, Dincer M, Salabas E, Culha MG, Akdere H, Cileliz NC. A population-based study of Peyronie's disease in Turkey: Prevalence and related comorbidities. *Sex Med*. 2020; 8(4): 679-685. doi: 10.1016/j.esxm.2020.09.002
13. Щеплев П.А., Данилов И.А., Колотинский А.Б., Гвасалия Б.Р., Гарин Н.Н. Клинические рекомендации. Болезнь Пейрони. *Андрология и генитальная хирургия*. 2007; 8(1): 55-58. [Shcheplev PA, Danilov IA, Kolotinsky AB, Gvasalia BR, Garin NN.

Clinical guidelines. Peyronie's disease. *Andrology and Genital Surgery*. 2007; 8(1): 55-58. (In Russ.)].

14. Ostrowski KA, Gannon JR, Walsh TJ. A review of the epidemiology and treatment of Peyronie's disease. *Res Rep Urol*. 2016; 8: 61-70. doi: 10.2147/RRU.S65620

15. Levine LA. Standard operating procedures for Peyronie's disease. *J Sex Med*. 2013; 10(1): 230-244. doi: 10.1111/j.1743-6109.2012.03003.x

16. Anderson D, Laforge J, Ross MM, Vanlangendonck R, Hassoon J, Viswanath O, et al. Male sexual dysfunction. *Health Psychol Res*. 2022; 10(3): 37533. doi: 10.52965/001c.37533

17. Tal R. Peyronie's disease following radical prostatectomy: incidence and predictors. *J Sex Med*. 2010; 7(3): 1254-1261. doi: 10.1111/j.1743-6109.2012.03003.x

18. Mulhall JP. Subjective and objective analysis of the prevalence of Peyronie's disease in a population of men presenting for prostate cancer screening. *J Urol*. 2004; 171(6): 2350-2353. doi: 10.1097/01.ju.0000127744.18878.f1

19. Paulis G, De Giorgio G, Paulis L. Role of oxidative stress in Peyronie's disease: Biochemical evidence and experiences of treatment with antioxidants. *Int J Mol Sci*. 2022; 23(24): 15969. doi: 10.3390/ijms232415969

20. El-Sakka AI. Peyronie's disease in diabetic patients being screened for erectile dysfunction. *European Urol*. 2006; 49: 564-569.

21. Lo EM, Hotaling JM, Pastuszak AW. Urologic conditions associated with malignancy. *Urol Oncol*. 2020; 38(1): 23-30. doi: 10.1016/j.urolonc.2018.12.018

22. Pastuszak AW, Thirumavalavan N, Kohn TP, Lipshultz LI, Eisenberg ML. Increased risk of cancer in men with Peyronie's disease: A cohort study using a large united states insurance claims database. *Sex Med*. 2019; 7(4): 403-408. doi: 10.1016/j.esxm.2019.08.007

23. Kirby EW, Verges D, Matthews J, Carson CC, Coward RM. Low testosterone has a similar prevalence among men with sexual dysfunction due to either Peyronie's disease or erectile dysfunction and does not correlate with Peyronie's disease severity. *J Sex Med*. 2015; 12(3): 690-696. doi: 10.1111/jsm.12805

24. Mitsui Y, Kobayashi H, Yamabe F, Nakajima K, Nagao K. ABO blood type and risk of Peyronie's disease in Japanese males. *World J Mens Health*. 2022; 40(3): 509-516. doi: 10.5534/wjmh.210126

25. Babu A, Kayes O. Recent advances in managing Peyronie's disease. *F1000Res*. 2020; 9: F1000 Faculty Rev-381. doi: 10.12688/f1000research.20557

26. Krakhotkin DV, Chernylovskiy VA, Motttrie A, Greco F, Bugaev RA. New insights into the pathogenesis of Peyronie's disease: A narrative review. *Chronic Dis Transl Med*. 2020; 6(3): 165-181. doi: 10.1016/j.cdtm.2020.06.001

27. El-Sakka AI, Hassoba HM, Pillarisetty RJ, Dahiya R, Lue TF. Peyronie's disease is associated with an increase in transforming growth factor-beta protein expression. *J Urol*. 1997; 158: 1391-1394. doi: 10.1016/S0022-5347(01)64223-X

28. Devine CJ Jr. International conference on Peyronie's disease advances in basic and clinical research. March 17–19, 1993. Introduction. *J Urol*. 1997; 157: 272-275.

29. Gonzalez-Cadavid NF, Magee TR, Ferrini M, Qian A, Vermet D, Rajfer J. Gene expression in Peyronie's disease. *Int J Impot Res*. 2002; 14: 361-374. doi: 10.1038/sj.ijir.3900873

30. Campbell J, Alzubaidi R. Understanding the cellular basis and pathophysiology of Peyronie's disease to optimize treatment

for erectile dysfunction. *Transl Androl Urol*. 2017; 6(1): 46-59. doi: 10.21037/tau.2016.11.01

31. Gabrielsen JS. Peyronie's disease: Is it genetic or not? *Transl Androl Urol*. 2020; 9(2): 262-268. doi: 10.21037/tau.2019.10.21

32. Moreno SA, Morgentaler A. Testosterone deficiency and Peyronie's disease: Pilot data suggesting a significant relationship. *J Sex Med*. 2009; 6(6): 1729-1735. doi: 10.1111/j.1743-6109.2009.01250.x

33. Hatzimouratidis K, Giuliano F, Moncada I, Muneer A, Salonia A, Verze P. *EAU guidelines on erectile dysfunction, premature ejaculation, penile curvature and priapism*. Arnhem: European Association of Urology; 2018.

34. Moisés da Silva GV, Dávila FJ, Rosito TE, Martins FE. Global perspective on the management of Peyronie's disease. *Front Reprod. Health*. 2022; 4: 863844. doi: 10.3389/frph.2022.863844

35. Мазо В.Е. Консервативное лечение фибропластической индурации полового члена болезни Пейрони. *Урология и нефрология*. 1984; 3: 35-37. [Mazo VE. Conservative treatment of penile fibroplastic induration in Peyronie's disease. *Urologiia i nefrologiia*. 1984; 3: 35-37. (In Russ.)].

36. Iacono F, Barra S, De Rosa G, Boscaino A, Lotti T. Microstructural disorders of tunica albuginea in patients affected by Peyronie's disease with or without erection dysfunction. *J Urol*. 1993; 150(6): 1806-1809. doi: 10.1016/s0022-5347(17)35901-3

37. Kelâmi A. Classification of congenital and acquired penile deviation. *Urol Int*. 1983; 38: 229-233. doi: 10.1159/000280897

38. Москалева Ю.С., Остапченко А.Ю., Корнеев И.А. Болезнь Пейрони. *Урологические ведомости*. 2015; 5(4): 30-35. [Moskaleva YS, Ostapchenko AY, Korneyev IA. Peyronie's disease. *Urology Reports (St.-Petersburg)*. 2015; 5(4): 30-35. (In Russ.)].

39. *Guidelines of European Association of Urology (EAU)*. 2021. URL: <http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines> [date of access: 04.12.2022].

40. Hsi RS, Hotaling JM, Hartzler AL, Holt SK, Walsh TJ. Validity and reliability of a smartphone application for the assessment of penile deformity in Peyronie's disease. *J Sex Med*. 2013; 10(7): 1867-1873. doi: 10.1111/jsm.12136

41. Liu Y, Zheng D, Liu X, Shi X, Shu S, Li J. Ultrasound on erect penis improves plaque identification in patients with Peyronie's disease. *Front Pharmacol*. 2019; 10: 312. doi: 10.3389/fphar.2019.00312

42. Walsham WJ, Spencer WG. Sores on the penis. In: Spencer WG. *Surgery: Its theory and practice*; 8th ed. London: J. & A. Churchill; 1903.

43. Chong W, Tan RB. Injectable therapy for Peyronie's disease. *Transl Androl Urol*. 2016; 5(3): 310-317. doi: 10.21037/tau.2016.03.15

44. Wayne GF, Cordon BH. Contemporary surgical and non-surgical management of Peyronie's disease. *Transl Androl Urol*. 2018; 7(4): 603-617. doi: 10.21037/tau.2018.04.06

45. Osmonov D, Ragheb A, Ward S, Blecher G, Falcone M, Soave A, et al. ESSM position statement on surgical treatment of Peyronie's disease. *Sex Med*. 2022; 10(1): 100459. doi: 10.1016/j.esxm.2021.100459

46. Павлов В.Н., Бакиров А.А., Казихинуров Р.А., Казихинуров А.А., Агавердиев М.А., Папоян А.О., и др. Корпоропластика при болезни Пейрони: обзор литературы. *Креативная хирургия и онкология*. 2021; 11(3): 209-219. [Pavlov VN, Bakirov AA, Kazikhinurov RA, Kazikhinurov AA, Agaverdiev MA, Papoyan AO, et al. Corporoplasty in Peyronie's disease: A literature review. *Creative Surgery and Oncology*. 2021; 11(3): 209-219. (In Russ.)].

47. Повелица Э.А., Дорошевич Р.В., Доста Н.И., Пархоменко О.В. Корпоропластика при болезни Пейрони с использованием ксенографта и синтетического графта. *Андрология и генитальная хирургия*. 2019; 20(2): 48-55. [Povelitsa EA, Darashevich RV, Dosta NI, Parhomenko OV. The corporoplasty of Peyronie's disease with the xenograft and the synthetic graft. *Andrology and Genital Surgery*. 2019; 20(2): 48-55. (In Russ.)].

48. Котов С.В., Юсуфов А.Г., Семенов М.К. Трансплантат слизистой щеки – концепция «идеального графта» в хирургическом лечении болезни Пейрони. *Урология*. 2017; 7(4): 68-72. [Kotov SV, Yusufov AG, Semenov MK. Buccal mucosa transplant – the concept of «ideal graft» in surgical management of Peyronie's disease. *Urologiia*. 2017; 7(4): 68-72. (In Russ.)].

49. Ахвледиани Н.Д., Пушкарь Д.Ю., Берников А.Н., Чернушенко А.С., Рева И.А. Фаллопротезирование через завенечный доступ с безграфтинговой корпоропластикой при эректильной дисфункции, сочетанной с болезнью Пейрони. *Урология*. 2019; 3: 124-127. [Akhvlediani ND, Pushkar DYU, Bernikov AN, Chernushenko AS, Reva IA. Penile prosthesis implantation through subcoronal approach with graft-free corporoplasty in patients with Peyronie disease with concomitant erectile dysfunction. *Urologiia*. 2019; 3: 124-127. (In Russ.)].

Сведения об авторе

Лелявин Кирилл Борисович – доктор медицинских наук, доцент кафедры скорой медицинской помощи и медицины катастроф, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, e-mail: LelyavinK@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9278-9739>

Information about the author

Kirill B. Lelyavin – Dr. Sc. (Med.), Associate Professor at the Department of Emergency Medical Care and Disaster Medicine, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, e-mail: LelyavinK@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9278-9739>

МОРФОЛОГИЯ, ФИЗИОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ MORPHOLOGY, PHYSIOLOGY AND PATHOPHYSIOLOGY

АВТОМАТИЗИРОВАННЫЕ МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ КОЛЛАГЕНОВЫХ ВОЛОКОН КАК ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЙ СПОСОБ ДИАГНОСТИКИ ХОЛОДОВОЙ ТРАВМЫ

Груздева О.С.¹,
Груздев Р.В.²,
Рыльский И.А.³,
Шаповалов К.Г.¹

¹ ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (672000, г. Чита, ул. Горького, 39а, Россия)

² ООО «НН Технические сервисы» (672014, г. Чита, ул. Тракторная, 35б, Россия)

³ ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» (119991, г. Москва, Ленинские горы, 1, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Груздева Ольга Сергеевна,
e-mail: lolgas18@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Холодовая травма является одной из наиболее значимых проблем для северных регионов нашей страны. Отморожения определяются как комплекс изменений, возникающих вследствие действия низких температур, которые приводят к морфологическим сдвигам в повреждённых тканевых структурах. В результате повреждаются кожа с подлежащими тканями и межклеточный матрикс, компонентами которого являются коллагеновые волокна, что в конечном итоге приводит к ремоделированию и затяжному течению раневого процесса. Морфометрические исследования в комплексе с количественным анализом микрофотографий (гистологических препаратов) с помощью ГИС-технологий позволяют отличить изменённые коллагеновые волокна под действием низких температур от относительно здоровых тканей.

Цель исследования. Оценить возможность применения компьютерного анализа микрофотографий в комплексе морфометрических исследований коллагеновых волокон при местной холодовой травме.

Материалы и методы. В исследование включены 84 больных с отморожениями нижних конечностей III и IV степени тяжести. Морфологическое изучение тканей и микрофотосъёмка выполнялись на микроскопе Leica DM2500 (Leica, Германия). Измерение толщины коллагеновых волокон выполнено на основе визуальных измерений характерных участков микрофотографии. Компьютерный анализ микрофотографий тканей зоны криповреждения выполнен в программе ArcINFO (Esri, США). Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ SPSS Statistics (IBM Corp., США). Построение графиков и диаграмм выполнено с помощью пакета MS Office Excel (Microsoft Corp., США).

Результаты. При отморожениях происходит выраженное повреждение тканей, сопровождающееся деструктивными процессами компонентов внеклеточного матрикса. Низкие температуры способствуют изменению ширины и ориентации коллагеновых волокон в зоне повреждения. В этой связи изменение текстуры изображения гистологического препарата приводит к изменению численных характеристик стандартного отклонения коэффициента кривизны в исследуемой области микрофотографии. Таким образом, в позднем реактивном периоде описанный комплекс морфометрических исследований позволяет отнести ту или иную микрофотографию к числу имеющих патологические признаки либо к образцу здоровых тканей.

Ключевые слова: морфометрия, коллагеновые волокна, криотравма, отморожения, стандартное отклонение, коэффициент кривизны, растровое изображение

Для цитирования: Груздева О.С., Груздев Р.В., Рыльский И.А., Шаповалов К.Г. Автоматизированные морфометрические исследования коллагеновых волокон как вспомогательный способ диагностики холодовой травмы. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(4): 147-154. doi: 10.29413/ABS.2023-8.4.16

Статья поступила: 15.12.2022

Статья принята: 08.09.2023

Статья опубликована: 28.09.2023

AUTOMATED MORPHOMETRIC STUDIES OF COLLAGEN FIBERS AS AN AUXILIARY METHOD FOR DIAGNOSING COLD INJURY

Gruzdeva O.S.¹,
Gruzdev R.V.²,
Rylskiy I.A.³,
Shapovalov K.G.¹

¹ Chita State Medical Academy
(Gorkogo str. 39A, Chita 672000,
Russian Federation)

² NN Technical Services LLC
(Traktovaya str. 35B, Chita 672014,
Russian Federation)

³ Lomonosov Moscow State University
(Leninskie Gory 1, Moscow 119991,
Russian Federation)

Corresponding author:
Olga S. Gruzdeva,
e-mail: lolgas18@gmail.com

ABSTRACT

Background. Cold injury is one of the most significant problems for the northern regions of the Russian Federation. Frostbite is defined as a complex of changes caused by the action of low temperatures, which lead to morphological changes in damaged tissue structures. As a result, the skin with underlying tissues and the intercellular matrix, the components of which are collagen fibers, are damaged, which eventually leads to remodeling and a protracted course of the wound process. Morphometric studies in combination with quantitative analysis of microphotographs (histological specimens) using GIS technologies make it possible to distinguish altered collagen fibers under the influence of low temperatures from relatively healthy tissues.

The aim of the study. To assess the possibility of using computer analysis of microphotographs in a complex of morphometric studies of collagen fibers in local cold injury.

Materials and methods. The study included 84 patients with III and IV degree frostbite of the lower extremities. Morphological study of tissues and microphotography were performed using Leica DM2500 microscope (Leica, Germany). The thickness of collagen fibers was measured based on visual measurements of characteristic areas of the microphotograph. Computer analysis of tissue microphotographs of the zone of cryoinjury was performed using the ArcINFO software (Esri, USA). Statistical processing of the study results was carried out using the SPSS Statistics software package (IBM Corp., USA). Graphs and diagrams were constructed using MS Office Excel (Microsoft Corp., USA).

Results. With frostbite, severe tissue damage occurs, accompanied by the destructive processes of the extracellular matrix components. Low temperatures contribute to changes in the width and orientation of collagen fibers in the damaged area. In this regard, a change in the texture of the histological specimen image leads to a change in the numerical characteristics of the standard deviation of the curvature coefficient in the studied area of the microphotograph. Thus, in the late reactive period, the described complex of morphometric studies makes it possible to classify particular microphotograph as having pathological signs or as a sample of healthy tissue.

Key words: morphometry, collagen fibers, cryoinjury, frostbite, standard deviation, curvature coefficient, raster image

Received: 15.12.2022
Accepted: 08.09.2023
Published: 28.09.2023

For citation: Gruzdeva O.S., Gruzdev R.V., Rylskiy I.A., Shapovalov K.G. Automated morphometric studies of collagen fibers as an auxiliary method for diagnosing cold injury. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(4): 147-154. doi: 10.29413/ABS.2023-8.4.16

ВВЕДЕНИЕ

Отморожения являются одними из тяжёлых видов холодовой травмы и зачастую приводят к высокому уровню инвалидизации и летальному исходу пострадавших [1]. При холодовой альтерации после отогревания тканей развиваются тяжёлые дистрофические, воспалительные, некротические изменения, которые способствуют повреждению клеток, межклеточного вещества, соединительной ткани [2, 3].

Одним из наиболее характерных признаков развития патологических процессов в тканях является изменение структуры коллагеновых волокон. В общем случае изменения включают в себя изменение толщины волокон и переход от мелкодисперсной тонковолокнистой структуры к крупнодисперсной, с утолщёнными линейными структурами. Перечисленные изменения коллагеновых волокон визуально фиксируются при проведении морфометрических исследований.

С целью снижения субъективной составляющей при оценке образцов тканей представляется целесообразным применить некоторые численные оценки микрофотографий, в частности исследование текстуры образца. Данный подход позволил бы снизить время при массовой оценке образцов и устранить особенности, вносимые уровнем подготовки специалиста, производящего диагностику. Общей целью данного подхода является разработка комплекса численных характеристик, позволяющих отнести тот или иной образец к числу имеющих патологические признаки либо к образцу здоровых тканей. Подобные исследования известны в работе по оценке структуры и состояния коллагена по сигналу генерации второй гармоники, где приводятся результаты численной характеристики волокон коллагена в пучке и взаимной организации пучков коллагеновых волокон [4]. Также следует отметить, что универсального метода количественной оценки микрофотографий, подходящих для любой структуры коллагена, не существует [4].

Любое растровое изображение, в частности микрофотографию коллагеновых волокон, можно представить в виде поверхности, высота которой соответствует численной характеристике яркости [5]. В этом случае чёрному пикселу (яркость 0) будет соответствовать высота 0 м, а белому (яркость 255) – высота 255 м. Приняв размер пиксела за некую фиксированную пространственную величину (например, также за 1 м), получим трёхмерную поверхность. Следует отметить, что непосредственная оценка спектральных характеристик образцов (цвет) не является надёжным источником классифицирующих признаков. Цвет может меняться в зависимости от использованных реактивов и характеристик подсветки. Поэтому оценка именно текстуры является наиболее надёжным и перспективным подходом.

Для анализа поверхностей существует довольно большой инструментарий геоинформационных технологий [6–8], традиционно применяемых при пространственном анализе (вне зависимости от пространственного охвата). Оправданным является использование та-

кой характеристики поверхности, как коэффициент кривизны в данной точке.

Изменение организации пучков коллагеновых волокон, их ширины и протяжённости сопровождается большим количеством ярких изменений, то есть (в представлении, описанном выше) локальных перегибов поверхности в пределах некоторой исследуемой площади. Чем больше перегибов имеет подобная поверхность, тем выше будет суммарное и среднее значение величин коэффициента кривизны (КК). Ожидается, что для изображения гистологического препарата (преобразованного в поверхность) с большим числом тонких контрастных волокон значение КК будет значимо выше, чем для изображения с меньшим числом более толстых волокон. В связи с этим авторами статьи предложен алгоритм, позволяющий использовать значение КК в качестве надёжного численного критерия отнесения образца к классу имеющих патологии либо свободного от таковых.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить возможность применения компьютерного анализа микрофотографий в комплексе морфометрических исследований коллагеновых волокон при холодовой травме.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включены 84 больных с отморожениями нижних конечностей III и IV степени тяжести в периоде гранулирования и эпителизации (30-е сутки). Возраст пострадавших находился в пределах от 25 до 45 лет. Мужчины составляли большую часть группы больных – 78 %, женщины – 22 %. Всем пострадавшим с местной холодовой травмой дистальных сегментов стоп выполнялось хирургическое лечение в краевом центре термической травмы на базе ГУЗ «Городская клиническая больница № 1» (Чита) в период с 2016 по 2020 г. Все пациенты, участвовавшие в исследовании, дали на это письменное добровольное информированное согласие. Фрагменты ткани размером 1 × 1 × 0,5 см забирались скальпелем под местной анестезией при проведении хирургической обработки в зоне поражения на границе повреждённых и здоровых тканей (в зоне демаркации). Исследование выполнено в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (в ред. 2013 г.)

В качестве контроля использовался аутопсийный материал. Забор тканей с нижних конечностей производился не позднее 24 часов с момента биологической смерти пациентов. Контрольную группу составили 50 пациентов, умерших от острой травмы, без тяжёлых сопутствующих заболеваний, аналогичной возрастной категории.

Критерии исключения: возраст менее 18 лет и более 50 лет; туберкулёз; кахексия различной этиологии; сепсис; хроническая обструктивная болезнь лёгких; са-

харный диабет; заболевания сосудов и нервов конечностей; ревматизм; преморбидные нарушения сердечного ритма; острые воспалительные заболевания; атеросклероз; острое нарушение мозгового кровообращения.

Гистологические препараты изготавливались по общепринятой методике. Срезы толщиной 5–10 мкм окрашивались гематоксилином и эозином, а также пикрофуксином по Ван Гизону. Исследование гистологических микропрепаратов тканей пациентов с местной холодовой травмой и тканей пациентов контрольной группы проводилось на микроскопе Olympus CX21 (Olympus, Япония), микрофотосъёмка – на микроскопе Leica DM2500 (Leica, Германия), на кафедре патологической анатомии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России.

Морфометрические исследования по определению толщины коллагеновых волокон выполнены для группы контроля и пациентов с отморожениями на 30-е сутки при местной холодовой травме. Измерение толщины коллагеновых волокон выполнено на основе визуальных измерений характерных участков микрофотографии, участки для измерений выбраны исходя из диагностического опыта. Для каждой микрофотографии при одинаковом увеличении микроскопа ($\times 5$) выполнялось не менее 10 измерений толщины коллагеновых волокон. В комплекс морфометрических исследований включён компьютерный анализ изображений коллагеновых волокон, в котором предлагается авторская методика оценки микрофотографии в поле зрения. Для обработки микрофотографий была принята следующая последовательность действий:

Шаг 1. Создание поверхностей. Для этого RGB-изображение в формате JPG подвергалось преобразованию в градации серого методом поканального осреднения (численные значения яркостей каждого пиксела в каналах R, G, B складываются и делятся на 3). Операции контрастирования, коррекции гаммы, гистограммы и прочие цифровые способы коррекции яркостей не применялись с целью обеспечения максимально однородных, не зависящих от содержимого изображений спектральных яркостей образцов. Полученное серое изображение преобразовано в поверхность типа ArcINFO GRID (матрица со значениями высоты), где каждой ячейке сопоставлена высота, численно равная яркости серого изображения по шкале от 0 до 255.

Шаг 2. Фильтрация поверхности. Полученное изображение может содержать в себе дефекты оцифровки (технические особенности микроскопа) и сжатия (дефекты алгоритма JPG). Образцы разных исследователей могут иметь различные виды артефактов. С этой целью итоговая поверхность была подвергнута фильтрации. Для фильтрации использован метод скользящего окна с радиусом 2 пиксела, форма окна – круг. Суть алгоритма фильтрации – вокруг текущей ячейки поверхности строится круг радиусом 2 пиксела, яркости всех пикселей внутри круга складываются и делятся на число ячеек. Полученное среднее значение присваивается текущей ячейке. Далее окно анализа смещается на один пиксел в сторону.

Шаг 3. Расчёт поверхности кривизны. Поверхность рассчитывается с использованием пакета ArcGIS с использованием функции Curvature. Расчёт численной характеристики кривизны идёт по участку размером 3×3 ячейки, итоговые результаты присваиваются центральной ячейке. Рассчитанный коэффициент кривизны для удобства использования умножается на 100 – это позволяет работать с целыми, а не дробными числами. Результат – поверхность значений КК, диапазон значений – от 0 до 1800.

Шаг 4. Расчёт статистики Curvature. Для каждого изображения была сформирована блочная структура в виде квадратов размером 100×100 пикселей (что соответствует ячейке матрицы 64×64 мкм). Размер блока обусловлен размерами цифрового изображения поля зрения и размерами коллагеновых волокон. Необходимо соблюдение принципа, когда размер блока хотя бы на порядок больше средней толщины волокна и когда поле зрения хотя бы на порядок больше блока. Размер 100×100 пикселей удовлетворяет этим условиям.

Для каждого изображения и для каждого блока была рассчитана статистика значений КК. Значение величины «Среднее» не является репрезентативным, так как у всех блоков и изображений оно близко к 0 – это следствие особенностей работы самого алгоритма. Однако значение стандартного отклонения для величин КК показывает наличие двух хорошо выраженных классов, коррелирующих с наличием или отсутствием патологий на изображениях. Расчёт значений стандартных отклонений не для изображений целиком, а для блоков (с их последующей фильтрацией) позволяет исключить из рассмотрения образцы тканей и структур, присутствующие на образцах тканей, но не являющиеся предметом анализа (фон, посторонние включения, сопутствующие ткани и прочее).

Шаг 5. Отображение результатов. Результаты компьютерного анализа микрофотографий представляются в виде классифицированных изображений по классам: Контроль → Переходный класс → Больные.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ SPSS Statistics v. 25.0 (IBM Corp., США). Результаты исследования представлены в виде медианы, первого и третьего квартилей – Me (Q1; Q3). Учитывая численность исследуемых групп, оценка нормальности распределения количественных признаков проводилась с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Оценка статистической значимости различий показателей проводилась за счёт сравнения рассчитанного и критического значений критерия Краскела – Уоллиса с последующим определением уровня значимости p .

Оформление результатов выполнено в виде боксплотов толщины коллагеновых волокон и значений стандартных отклонений КК в исследуемой области микрофотографии для групп (Контроль, Больные) на рисунках. Изображение результатов компьютерного анализа микрофотографий представлено в формате классифицированных изображений по классам: Контроль → Переходный класс → Больные на рисунках.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведённого исследования выявлено значительное увеличение толщины коллагеновых волокон у группы больных с холодовой травмой в поздние сроки криоповреждения относительно группы контроля. На рисунке 1 показан пример результатов определения толщины коллагеновых волокон для микрофотографий из группы контроля и группы больных.

В поле зрения микрофотографии наблюдаются существенные различия в виде изменения толщины и ориентации коллагеновых волокон зоны криоповреждения. Этот факт подтверждает значительное повреждение тканей зоны отморожения в поздние сроки (на 30-е сутки). Деструктивные процессы в коллагеновых волокнах проявляются в виде изменения их толщины и ориентации. Происходит так называемая дезорганизация тканей зоны криоповреждения.

В позднем реактивном периоде у пациентов с криоповреждением толщина волокон в 2,8 раза выше относительно группы контроля ($p < 0,001$).

Дезорганизация коллагена имеет ферментативные и неферментативные механизмы. Ферментативные механизмы осуществляются взаимодействием коллагеназ и их ингибиторов, обеспечивающих регуляцию интенсивности катаболических процессов. Неферментативные механизмы связаны с образованием дополнительных межмолекулярных связей под действием конечных продуктов гликирования ультрафиолетового облучения или механического давления (отёк), а также в результа-

те канцерогенеза. Различные регуляторные пути и механизмы деградации пересекаются друг с другом на разных этапах, а не работают независимо друг от друга [9–11].

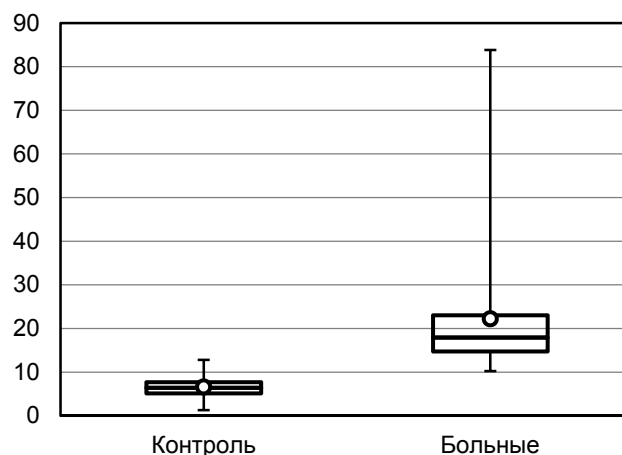


РИС. 2.

Толщина волокон (мкм) у группы контроля и больных при местной холодовой травме

FIG. 2.

Fiber thickness (microns) in control group and patients with local cold injury

Таким образом, вторичные дистрофические и воспалительные изменения в тканях при действии низких температур приводят к повреждению коллагена и его де-

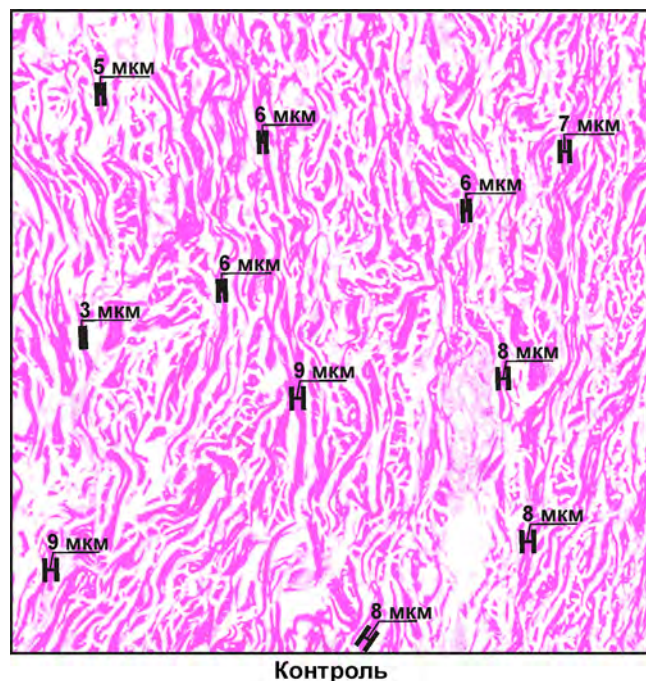


РИС. 1.

Толщина коллагеновых волокон у группы контроля и больных при отморожениях. Окраска пикрофуксином по Ван Гизону. Увеличение для окуляра при микрофотосъемке $\times 5$. Фото автора

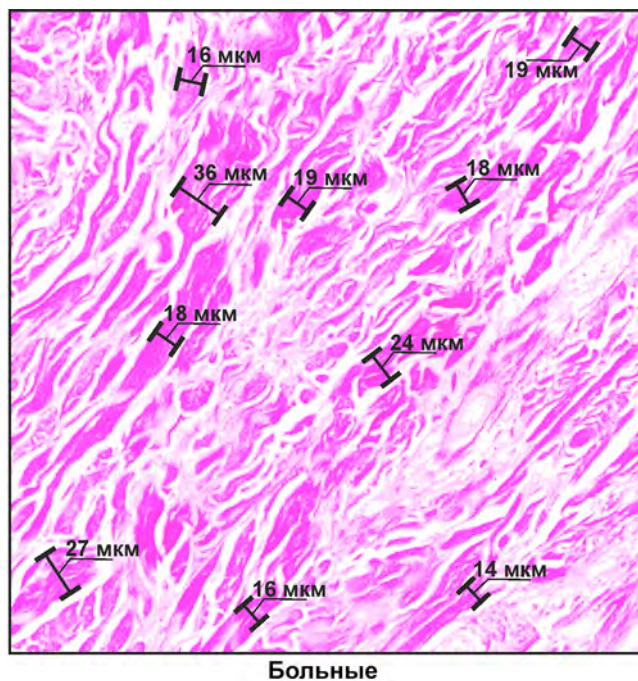


FIG. 1.

Thickness of collagen fibers in the control group and in the group of patients with frostbite. Van Gieson picrofuchsin staining. Magnification during microphotography $\times 5$. Photo made by the author

зорганизации. Данный феномен патогенетически объясняет большое количество поздних осложнений у пациентов с отморожениями и характерное затяжное течение репаративных процессов.

В результате компьютерного анализа снимков коллагеновых волокон для группы контроля и группы больных определено стандартное отклонение коэффициента кривизны в исследуемой области микрофотографии.

В позднем реактивном периоде у пациентов с криповреждением стандартное отклонение КК в исследуемой области микрофотографии в 1,8 раза ниже относительно группы контроля ($p < 0,001$).

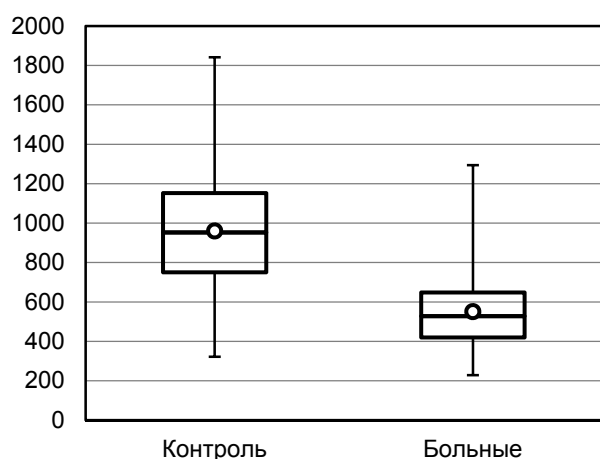


РИС. 3.

Стандартное отклонение КК (усл. ед.) в исследуемой области микрофотографии

FIG. 3.

Standard deviation of the curvature coefficient (standard units) in the studied area of microphotograph

При значительном криповреждении тканей происходят изменения толщины и ориентации коллагеновых волокон, что хорошо сопоставляется в поле зрения микрофотографии. В этой связи изменение текстуры микрофотографии приводит к изменению численных характеристик стандартного отклонения КК в исследуемой области. Это подтверждается сильной обратной корреляционной связью между измеренной толщиной коллагеновых волокон и показателем стандартного отклонения КК в исследуемой области микрофотографии ($r_s = -0,75$; $p < 0,001$).

Таким образом, характеристика стандартного отклонения КК позволяет отнести ту или иную микрофотографию к числу имеющих патологические признаки либо к образцу здоровых тканей. Этот факт позволяет на основе полученных статистических показателей стандартного отклонения КК классифицировать область исследования микрофотографии по классам: Контроль → Переходный класс → Больные (рис. 4).

На основе полученной классификации наглядно продемонстрировано отличие микрофотографии тканей

пациентов с отморожением III–IV степени на 30-е сутки от контрольной группы (рис. 4).

Количество окрашенных блоков в каждом классе характеризует площадь повреждения коллагеновых волокон в поле зрения микрофотографии.

ВЫВОДЫ

Низкие температуры приводят к качественным изменениям коллагеновых волокон и способствуют изменению их ширины и ориентации в зоне повреждения. При отморожениях происходят выраженные изменения структуры тканей, сопровождающиеся деструктивными процессами компонентов внеклеточного матрикса. Изменения структуры волокон и их организации имеют значение для морфологической характеристики тканей при различных физиологических состояниях и патологии, включая холодовую травму.

Компьютерный анализ микрофотографий позволяет по значению КК классифицировать изображение гистологического препарата и отнести ту или иную микрофотографию к числу имеющих патологические признаки либо к образцу здоровых тканей. Таким образом, характерные изменения коллагеновых волокон при местной холодовой травме в позднем реактивном периоде являются фактором, позволяющим выполнить автоматизированную компьютерную диагностику микрофотографий с помощью ГИС-технологий.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Алексеев Р.З., Томский М.И., Гольдерова А.С., Потопов А.Ф., Алексеев Ю.Р., Семенова С.В., и др. Предупреждение развития некроза при отморожениях с оледенением тканей. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2015; (8-1): 35-41. [Alekseev RZ, Tomskey MI, Goldero-va AS, Potapov AF, Alekseev YuR, Semenova SV, et al. Prevention of necrosis in frostbite with tissue glaciation. *International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2015; (8-1): 35-41. (In Russ.)].
2. Груздева О.С., Михайличенко М.И., Шаповалов К.Г. Морфологические особенности изменения тканей при отморожениях конечностей. *Забайкальский медицинский вестник*. 2022; (1): 104-113. [Gruzdeva OS, Mikhailichenko MI, Shapovalov KG. Morphological features of tissue changes during limb frostbite. *The Transbaikal Medical Bulletin*. 2022; (1): 104-113. (In Russ.)]. doi: 10.52485/19986173_2022_1_104
3. Груздева О.С. Патологическая анатомия отморожений. *Забайкальский медицинский вестник*. 2020; (4): 137-144. [Gruzdeva OS. Pathological anatomy of frostbite. *The Transbaikal Medical Bulletin*. 2020; (4): 137-144. (In Russ.)]. doi: 10.52485/19986173_2020_4_137
4. Дуденкова В.В., Ширманова М.В., Лукина М.М., Фельдштейн Ф.И., Виткин А., Загайнова Е.В. Оценка структуры и со-

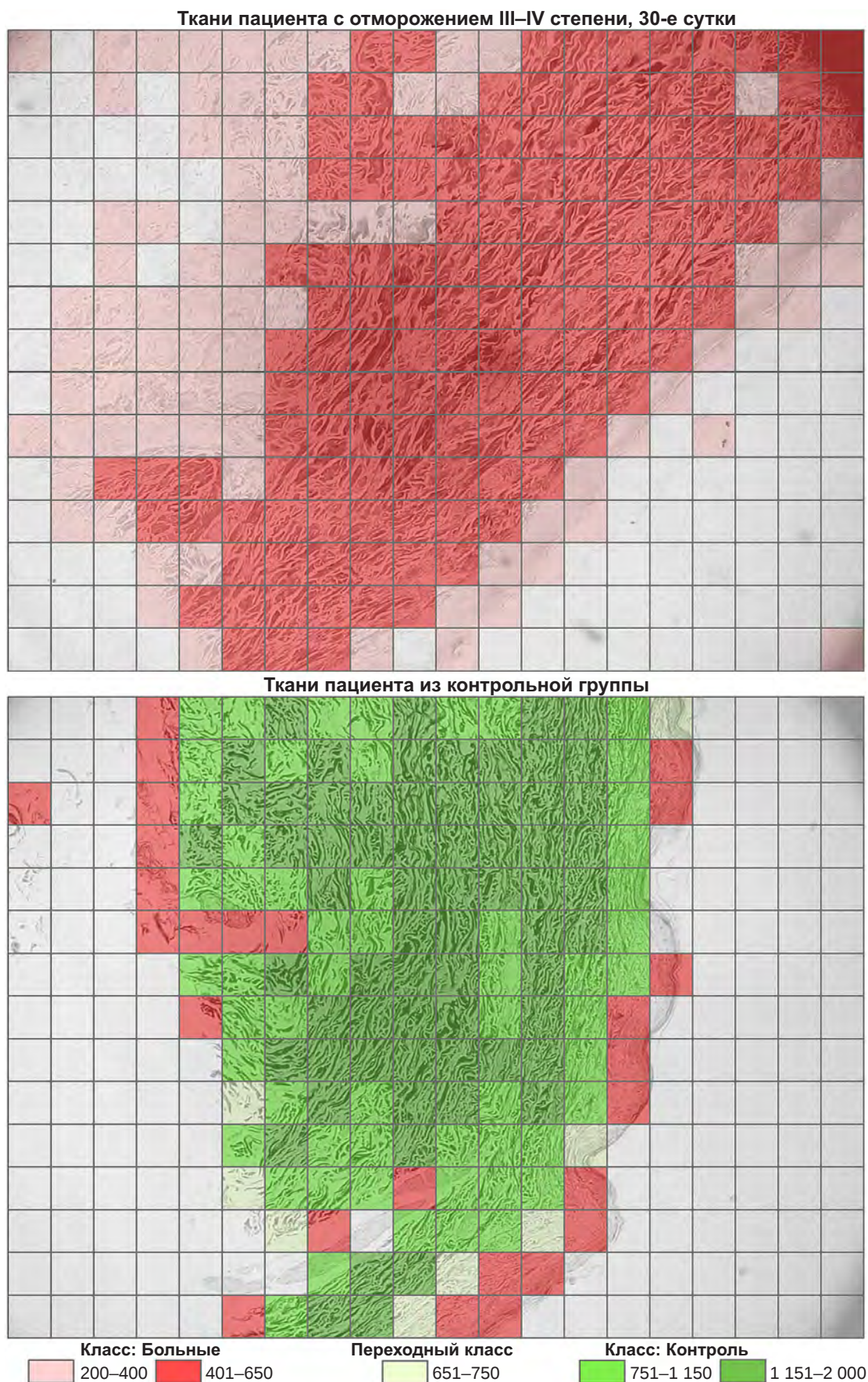


РИС. 4.
Классификация микрофотографий по значениям стандартного отклонения КК. Фото автора

FIG. 4.
Classification of microphotographs according to the values of the standard deviation of the curvature coefficient. Photo made by the author

стояния коллагена по сигналу генерации второй гармоники. *Успехи биологической химии*. 2019; (59): 181-218. [Dudenkova VV, Shirmanova MV, Lukina MM, Fedelstein FI, Vitkin A, Zagaynova EV. Evaluation of the structure and condition of collagen by the second harmonic generation signal. *Biological Chemistry Reviews*. 2019; (59): 181-218. (In Russ.)].

5. Капралов Е.Г., Кошкарёв А.В., Тикунов В.С. *Основы геоинформатики: учебное пособие для студентов вузов*; в 2 кн. М.: Академия; 2004. [Kaprlov EG, Koshkarev AV, Tikunov VS. *Fundamentals of geoinformatics: textbook for university students*; in 2 books. Moscow: Akademia; 2004. (In Russ.)].

6. Курлович Д.М. *ГИС-анализ и моделирование*. Минск; 2016. [Kurlovich DM. *GIS analysis and modeling*. Minsk; 2016. (In Russ.)].

7. Савельев А.А., Мухарамова С.С., Чижикова Н.А. *Основы пространственного анализа в растровых ГИС: учебно-методическое пособие*. Казань; 2015. [Savelyev AA, Mukharamova SS, Chizhikova NA. *Fundamentals of spatial analysis in raster GIS: study guide*. Kazan; 2015. (In Russ.)].

8. Шихов А.Н., Черепанова Е.С., Пьянков С.В. *Геоинформационные системы: методы пространственного анализа*.

Пермь, Издательство ПГНИ; 2017. [Shikhov AN, Cherepanova ES, Pyankov SV. *Geoinformation systems: Methods of spatial analysis*. Perm: Izdatelstvo PGNI; 2017. (In Russ.)].

9. Кистенев Ю.В., Вражнов Д.А., Николаев В.В., Сандыкова Е.А., Кривова Н.А. Исследование пространственной структуры коллагена с применением методов многофотонной микроскопии и машинного обучения. *Успехи биологической химии*. 2019; (59): 219-252. [Kistenev YuV, Vrazhnov DA, Nikolaev VV, Sandykova EA, Krivova NA. Investigation of the spatial structure of collagen using methods of multiphoton microscopy and machine learning. *Biological Chemistry Reviews*. 2019; (59): 219-252. (In Russ.)].

10. Потехина Ю.П. Структура и функции коллагена. *Российский остеопатический журнал*. 2016; 1-2(32-33): 87-99. [Potekhina YuP. Structure and functions of collagen. *Russian Osteopathic Journal*. 2016; 1-2(32-33): 87-99. (In Russ.)].

11. Aziz J, Shezali HA, Radzi Z, Yahya NA, Abu Kassim NH, Czernuszka J, et al. Molecular mechanisms of stressresponsive changes in collagen and elastin networks in skin. *Skin Pharmacol. Physiol*. 2016; (29): 190-203. doi: 10.1159/000447017

Сведения об авторах

Груздева Ольга Сергеевна – заведующая кафедрой патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: lolgas18@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-1738-0850>

Груздев Роман Викторович – кандидат геолого-минералогических наук, старший геофизик, ООО «НН Технические сервисы», e-mail: rogruzdev@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1748-864X>

Рылский Илья Аркадьевич – кандидат географических наук, старший научный сотрудник, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», e-mail: rilskiy@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7675-4621>

Шаповалов Константин Геннадьевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реанимации, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: shkg26@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3485-5176>

Information about the authors

Olga S. Gruzdeva – Head of the Department of Pathological Anatomy, Chita State Medical Academy, e-mail: lolgas18@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-1738-0850>

Roman V. Gruzdev – Cand. Sc. (Geol. Mineral.), Senior Geophysicist, NN Technical Services LLC, e-mail: rogruzdev@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1748-864X>

Ilya A. Rylskiy – Cand. Sc. (Geog.), Senior Research Officer, Lomonosov Moscow State University, e-mail: rilskiy@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7675-4621>

Konstantin G. Shapovalov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Chita State Medical Academy, e-mail: shkg26@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3485-5176>

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕДПОСЫЛКИ ЛОКАЛЬНОГО ГЕМОСТАТИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА ЭКЗОГЕННОГО ФИБРИН-МОНОМЕРА ПРИ ЕГО СИСТЕМНОМ ВВЕДЕНИИ ПОСЛЕ ТРАВМЫ ПРИ ПОДАВЛЕНИИ АГРЕГАЦИОННОЙ ФУНКЦИИ ТРОМБОЦИТОВ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

РЕЗЮМЕ

Вдовин В.М.¹,
Сузопов Е.В.¹,
Шахматов И.И.¹,
Бобров И.П.¹,
Орехов Д.А.²,
Долгатов А.Ю.¹,
Момот А.П.^{1,3}

¹ ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России (656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40, Россия)

² КГБУЗ «Алтайский краевой кардиологический диспансер» (656055, г. Барнаул, ул. Малахова, 46, Россия)

³ Алтайский филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России (656045, г. Барнаул, ул. Ляпидевского, 1/2, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Вдовин Вячеслав Михайлович,
e-mail: erytrab@gmail.com

Обоснование. В опубликованных нами ранее исследованиях была продемонстрирована высокая гемостатическая активность низкой дозы экзогенного фибрин-мономера (ФМ) при его системном введении на модели дозированной травмы печени при предварительном угнетении агрегационной функции тромбоцитов. Однако анализ участия тромбоцитов в механизмах локального фибринообразования не анализировался.

Цель исследования. Провести сравнительный анализ клеточного состава венозной и раневой крови, а также крови в прираневаемых сосудах для оценки вклада тромбоцитов в обеспечение гемостатического эффекта экзогенно введённого ФМ при дозированной травме печени в условиях фармакологически обусловленной тромбоцитопатии.

Методы. На модели дозированной травмы печени у кроликов после угнетения агрегационной функции тромбоцитов ацетилсалициловой кислотой в сочетании с клопидогрелом оценивали влияние введения ФМ в сравнении с применением транексамовой кислоты (ТК). Изучали количество тромбоцитов в мазках венозной и раневой крови, а также в содержимом прираневаемых сосудов.

Результаты. Установлено, что при системном введении экзогенного ФМ количество тромбоцитов в мазках, полученных из раневой крови, снижается на 17,2 % в сравнении со свободно циркулирующей венозной кровью. Тромбоциты в раневой крови образуют агрегаты и находятся в активированном состоянии. В прираневаемых сосудах количество этих клеток было максимальным (150 в поле зрения) по сравнению с числом этих клеток в группах плацебо и с применением ТК (55 и 84 в поле зрения соответственно). Также в раневой крови встречались эритроциты с изменёнными формами – эхиноциты, шизоциты, стоматоциты и овалоциты.

Заключение. Системное введение экзогенного ФМ влияет на перераспределение тромбоцитов между системным кровотоком, прираневаемыми сосудами и раневой кровью, определяя его гемостатический эффект и локальное прираневаемое фибринообразование при дозированной травме печени. Предполагается наличие рецепторно-опосредованного привлечения тромбоцитов за счёт ФМ в прираневаемых сосудах с участием повреждённых эритроцитов.

Ключевые слова: фибрин-мономер, ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, транексамовая кислота, тромбоциты, остановка кровотечения

Для цитирования: Вдовин В.М., Сузопов Е.В., Шахматов И.И., Бобров И.П., Орехов Д.А., Долгатов А.Ю., Момот А.П. Морфологические предпосылки локального гемостатического эффекта экзогенного фибрин-мономера при его системном введении после травмы при подавлении агрегационной функции тромбоцитов в эксперименте. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(4): 155-164. doi: 10.29413/ABS.2023-8.4.17

Статья поступила: 16.01.2023

Статья принята: 13.07.2023

Статья опубликована: 28.09.2023

MORPHOLOGICAL DETERMINANTS FOR THE LOCAL HEMOSTATIC EFFECT OF EXOGENOUS FIBRIN MONOMER IN ITS SYSTEMIC ADMINISTRATION AFTER INJURY WITH INHIBITION OF PLATELET AGGREGATION IN THE EXPERIMENT

Vdovin V.M.¹,
Suzopov E.V.¹,
Shakhmatov I.I.¹,
Bobrov I.P.¹,
Orekhov D.A.²,
Dolgov A.Yu.¹,
Momot A.P.^{1,3}

¹ Altai State Medical University
(Lenina Ave. 40, Barnaul 656038,
Russian Federation)

² Altai Regional Cardiology Health Center
(Malakhova str. 46, Barnaul 656055,
Russian Federation)

³ Altai Branch, National Medical Research
Center for Hematology
(Lyapidevskogo str. 1/2, Barnaul 656045,
Russian Federation)

Corresponding author:
Viacheslav M. Vdovin,
e-mail: erytrab@gmail.com

ABSTRACT

Background. In our previously published studies, we demonstrated a high hemostatic activity of a low dose of exogenous fibrin monomer during its systemic administration in a model of dosed liver injury with preliminary inhibition of platelet aggregation. However, the analysis of platelet involvement in the mechanisms of local fibrin formation has not been analyzed.

The aim of the study. To conduct a comparative analysis of the cellular composition of venous and wound blood, as well as blood in the wound vessels to assess the contribution of platelets to the hemostatic effect of exogenously administered fibrin monomers in dosed liver injury under conditions of pharmacologically determined thrombocytopathy.

Methods. In a model of dosed liver injury in rabbits after inhibition of platelet aggregation by acetylsalicylic acid in combination with clopidogrel, the effect of the administration of fibrin monomer was evaluated in comparison with the use of tranexamic acid. We studied the number of platelets in venous and wound blood smears, as well as in the contents of wound vessels.

Results. It has been established that with the systemic administration of exogenous fibrin monomer, the number of platelets in wound blood smears decreases by 17.2 % in comparison with free circulating venous blood. Platelets in wound blood form aggregates and are in an activated state. In the wound vessels, the number of these cells was maximum (150 per lower field) compared with the number of platelets in the placebo and tranexamic acid groups (55 and 84 per lower field, respectively). Also in the wound blood, erythrocytes with altered forms (echinocytes, schistocytes, stomatocytes and ovalocytes) were found.

Conclusion. Systemic administration of exogenous fibrin monomer affects the redistribution of platelets between the systemic circulation, wound vessels and wound blood, determining its hemostatic effect and local wound fibrin formation in dosed liver injury. The presence of receptor-mediated platelets recruitment due to fibrin monomer in the wound vessels with the participation of damaged erythrocytes is assumed.

Key words: fibrin monomer, acetylsalicylic acid, clopidogrel, tranexamic acid, platelets, hemorrhage control

For citation: Vdovin V.M., Suzopov E.V., Shakhmatov I.I., Bobrov I.P., Orekhov D.A., Dolgov A.Yu., Momot A.P. Morphological determinants for the local hemostatic effect of exogenous fibrin monomer in its systemic administration after injury with inhibition of platelet aggregation in the experiment. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(4): 155-164. doi: 10.29413/ABS.2023-8.4.17

Received: 16.01.2023
Accepted: 13.07.2023
Published: 28.09.2023

ОБОСНОВАНИЕ

Представления о системе гемостаза как о многокомпонентной каскадной реакции, направленной на образование нитей фибрина, с участием факторов свёртывания, клеток эндотелия и форменных элементов крови претерпевают в последние годы определённые изменения. Прежде всего, это касается вопросов регуляции данного сложного процесса.

В основу современных подходов к изучению регуляции свёртывания крови легли исследования пространственного тромбогенеза в условиях *in vitro* [1], а также «клеточная теория» М. Hoffman и D.M. Monroe [2–4], в рамках развития которой могут быть рассмотрены новые данные, полученные при анализе влияния одного из производного фибриногена – дез-ААВВ-фибриногена (фибрин-мономер (ФМ)) – на систему гемостаза в физиологических условиях, а также при фармакологически обусловленном подавлении реакций свёртывания крови. Ранее выполненные исследования в нашей лаборатории показали наличие уникальных гемостатических и гемостазиологических эффектов при системном введении ФМ без активации реакций свёртывания крови и патологического тромбообразования [5, 6].

С нашей точки зрения, обнаруженные регуляторные эффекты ФМ реализуются вне множества коагуляционных реакций, приводящих к образованию тромбина, но предшествующих фибринообразованию. На это указывают исследования, проведённые в условиях опосредованного ингибирования тромбина нефракционированным гепарином [7, 8], а также при прямом подавлении дабигатраном [9]. В обеих экспериментальных моделях ФМ продемонстрировал эффект минимизации посттравматической кровопотери. При этом он способствовал локальному фибринообразованию без коррекции гипокоагуляции, обусловленной введением антикоагулянтов.

Опираясь на представленные выше результаты, нашей исследовательской группой было выдвинуто предположение о том, что механизмы гемостатического эффекта ФМ реализуются с участием клеток крови, прежде всего, тромбоцитов, несмотря на фармакологическое подавление их функциональной активности. На последнее указывают результаты проведённых исследований с применением двойной антитромбоцитарной терапии и коррекцией посттравматического кровотечения транексамовой кислотой (ТК) или ФМ [10]. В данной работе была продемонстрирована высокая локальная гемостатическая активность ФМ, сравнимая с эффектами ТК, при сопутствующем 16-кратном снижении интенсивности АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов в сравнении с контрольными значениями. В этой же серии экспериментов проводился морфологический анализ тканей в области нанесения травмы, где была выявлена высокая активность прираневого фибринообразования [11]. В приведённых выше материалах не было уделено достаточного внимания оценке закономерности перераспределения тромбоцитов между венозной и раневой кровью, что представляется необходимым для

возможной расшифровки механизмов гемостатического эффекта ФМ *in vivo*.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести сравнительный анализ клеточного состава венозной и раневой крови, а также крови в приранных сосудах для оценки вклада тромбоцитов в обеспечение гемостатического эффекта экзогенно введённого фибрин-мономера при дозированной травме печени в условиях фармакологически обусловленной тромбоцитопатии.

МЕТОДЫ

Исследование было проведено на 48 здоровых половозрелых кроликах-самцах породы «Шиншилла» массой 3,0–4,5 кг. Эксперименты на животных проводили в соответствии с Европейской конвенцией и директивами по охране позвоночных животных, используемых в эксперименте 86/609/EEC, а также Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации и «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных». Работа была одобрена локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 12 от 12.11.2015).

Для подавления агрегационной функции тромбоцитов всем животным *per os* вводилась смесь растворённых в воде ацетилсалициловой кислоты (Тромбо АСС®; Ланнахер Хайльмитель ГмбХ, Австрия) в дозе 2,0 мг/кг и клопидогреля (Плавикс®; Санофи Винтроп Индустрия, Франция) в дозе 8,0 мг/кг. Как известно, ацетилсалициловая кислота вызывает угнетение циклооксигеназы-1 тромбоцитов и последующее уменьшение продукции тромбоксана А₂. Клопидогрел же, в свою очередь, представляет собой про-лекарство, посредством метаболизма в печени трансформируется в свою активную форму и выступает антагонистом P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов [12].

Далее все животные были разделены на три группы при помощи метода случайных чисел. По истечении 1 часа после приёма указанных антиагрегантов животным в краевую вену уха внутривенно (в/в) вводили водные растворы следующих препаратов: в группе № 1 ($n = 13$) – раствор плацебо (3,75 М раствор мочевины, соответствующий её концентрации в растворе ФМ) объёмом 0,5 мл; в группе № 2 ($n = 22$) – раствор транексамовой кислоты (Транексам®; ФГУП «Московский эндокринный завод», Россия) в дозе 15 мг/кг; в группе № 3 ($n = 13$) – ФМ в дозе 0,25 мг/кг (ООО «Технология-Стандарт», Россия). Животным групп № 1 и № 3 через 1 час после введения плацебо и ФМ, а животным группы № 2 – через 30 мин – под общей анестезией препаратом «Телазол» (Зоэтикс, Россия; в/в 10 мг/кг) выполняли стандартную травму печени в соответствии с имеющимися рекомендациями [13]. Как было показано ранее, ФМ максимально проявлял свои эффекты при его введе-

нии за 1 час до нанесения травмы [6]. По данным производителя, при высоком риске развития кровотечения транексамовую кислоту вводят в системный кровоток за 20–30 мин до вмешательства (Инструкция по применению, ЛСР-001709/07).

Для определения морфологии эритроцитов, количества и агрегационной функции тромбоцитов у животных получали кровь после надреза краевой вены уха (самотёком) дважды – до введения препаратов гемостатического действия или плацебо и перед нанесением травмы печени. Для оценки агрегационной функции тромбоцитов кровь помещали в пластиковые пробирки, содержащие 0,11 М (3,8 %) раствор цитрата натрия (соотношение крови и стабилизатора 9:1). Получение обогащённой тромбоцитами плазмы крови проводили по общепринятой методике. Оценка агрегации в ней тромбоцитов проводилась на агрегометре Chronolog 490-2D (CHRONOLOG Corporation, США) при использовании в качестве агониста агрегации аденозиндифосфата (АДФ) в исходной концентрации 10 мкМ.

Для подсчёта числа тромбоцитов и оценки морфологии эритроцитов получали мазки крови, забранной из краевой вены уха, а также крови, выделяющейся на раневой поверхности спустя 3–5 мин после нанесения травмы. Мазки окрашивали по Романовскому – Гимзе с последующим иммерсионным масляным микрофотографированием на бинокулярном микроскопе Nikon Eclipse E-200/F с камерой Nikon Digital Sight 1000 (Nikon, Япония) при суммарном оптическом увеличении $\times 1000$. В мазках оценивались количество тромбоцитов по Фонио ($\times 10^9/\text{л}$), их морфологические характеристики (форма, наличие гранул и включений), а также наличие агрегатов этих клеток. Наряду с этим оценивалась морфология эритроцитов (размер и форма).

После спонтанной остановки посттравматического кровотечения в рамках гистологических исследований забиралась ткань печени, включая раневую её часть и фрагмент неповреждённой поверхности, с последующей фиксацией в 10%-м растворе нейтрального формалина по Лилли. Проводку материала осуществляли по изопропиловому спирту с помощью автомата проводки карусельного типа TISSUE-TEK VI PTM6 (Sakura,

Япония). Парафинизацию проводили при помощи станции парафиновой заливки TISSUE-TEK TEC 5 (Sakura, Япония). Гистологические срезы толщиной 4–5 мкм получали с использованием полуавтоматического роторного микротомы Accu-Cut SRM (Sakura, Япония), препараты окрашивали гематоксилином и эозином в автомате для окраски микропрепаратов TISSUE-TEK Prisma с заключением под плёнку в автомате TISSUE-TEK Film (Sakura, Япония). Подсчёт количества тромбоцитов (число в поле зрения) осуществляли в микропрепаратах, включающих крупные сосуды венозного или артериального типов, в пяти полях зрения при увеличении $\times 1000$, под масляной иммерсией с последующим расчётом среднего числа клеток в полях зрения. Микрофотографию проводили при помощи микроскопа Leica DM 750 E200 с цифровой видеокамерой Leica EC3 (Leica Microsystems CMS GmbH, Германия). Анализ изображения проводили с помощью программы «Image Tool 3.0».

Распределение признаков в выборках оценивали по критерию Шапиро – Уилка. В зависимости от распределения признаков применяли t-критерий Стьюдента, U-критерий Манна – Уитни или W-критерий Вилкоксона. Различия уровня летальности животных в группах устанавливали с помощью точного критерия Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Обработку экспериментальных данных проводили с использованием статистической программы MedCalc 17.9.7 (лицензия BU556-P12YT-BBS55-YAH5M-UBE51). Полученные данные представлены в виде медианы (Me), 25-го и 75-го перцентилей (Q): Me [$Q_{25} \div Q_{75}$].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Применение двойной антиагрегантной терапии у животных приводило к ожидаемому снижению интенсивности АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов венозной крови в группах наблюдений № 1, № 2 и № 3 – в 4,5, 3,0 и 16,6 раза соответственно (табл. 1).

Наряду с этим в группе контроля (группа № 1) число тромбоцитов в системном кровотоке после введения ан-

ТАБЛИЦА 1
ПОКАЗАТЕЛИ АГРЕГАЦИОННОЙ ФУНКЦИИ ТРОМБОЦИТОВ В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ГРУППАХ ЖИВОТНЫХ, ME [$Q_{25} \div Q_{75}$]

Показатели	Группа № 1 Антиагреганты и плацебо		Группа № 2 Антиагреганты и ТК		Группа № 3 Антиагреганты и ФМ	
	до введения (1а)	после введения (1б)	до введения (2а)	после введения (2б)	до введения (3а)	после введения (3б)
АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов, %	20,1 [18,4÷45,9]	4,5 [0,6÷7,0] $p_{1a-1b} = 0,001$; $\Delta_{1a-1b} = -4,5$ раза	24,0 [19,0÷46,5]	8,0 [4,9÷10,1] $p_{2a-2b} < 0,001$; $\Delta_{2a-2b} = -3,0$ раза	19,9 [13,3÷20,1]	1,2 [1,0÷2,0] $p_{3a-3b} = 0,001$; $\Delta_{3a-3b} = -16,6$ раза

Примечание. p – уровень статистической значимости различий сравниваемых показателей; Δ – разница показателей.

TABLE 1
INDICATORS OF PLATELET AGGREGATION IN THE EXPERIMENTAL ANIMAL GROUPS, ME [$Q_{25} \div Q_{75}$]

тиагрегантов и плацебо умеренно снижалось (на 19,8 %) в сравнении с исходным значением (табл. 2).

Данные клетки находились, как правило, в неактивном состоянии, их агрегаты отсутствовали (рис. 1а). В редких случаях встречались единичные активированные тромбоциты (до 1–3 в поле зрения). Внешний вид эритроцитов в системной циркуляции был без осо-

бенностей. В раневой крови число тромбоцитов оказалось на 32,8 % меньше, чем в циркулирующей венозной крови перед травматическим воздействием, и на 46,0 % меньше аналогичного показателя перед введением антиагрегантов. В крови из раны тромбоциты визуализировались в активированном, частично агрегированном состоянии. Гранулы кровяных пластинок были плотно

ТАБЛИЦА 2

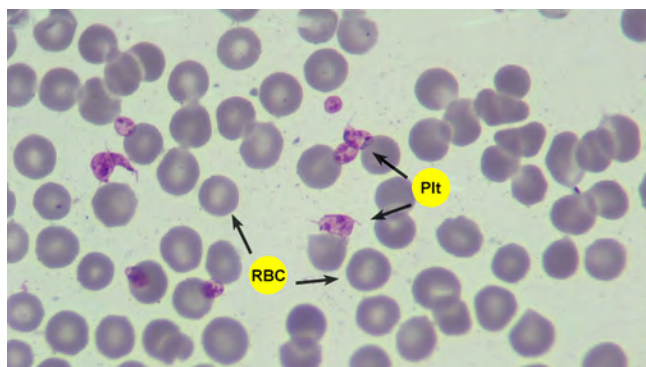
ПОКАЗАТЕЛИ ЧИСЛА ТРОМБОЦИТОВ В СИСТЕМНОМ КРОВОТОКЕ, РАНЕВОЙ КРОВИ И В СОСУДАХ РЯДОМ С РАНЕВОЙ ПОВЕРХНОСТЬЮ, МЕ $[Q_{25} \div Q_{75}]$

TABLE 2

INDICATORS OF PLATELET COUNT IN SYSTEMIC BLOOD, INJURY BLOOD AND IN THE VESSELS NEAR THE WOUND SURFACE, ME $[Q_{25} \div Q_{75}]$

Группы	Число тромбоцитов в венозной крови (в мазке)		Число тромбоцитов в раневой крови (в мазке), число/п. з. (в)	Число тромбоцитов в крупных сосудах вблизи раневой поверхности (морфометрия на срезе), число/п. з. (г)
	до введения препаратов, число/п. з. (а)	после введения препаратов, число/п. з. (б)		
Группа № 1 Антиагреганты и плацебо	605,0 [571,3÷648,5]	485,0 [436,0÷540,0] $p_{1a-1b} = 0,028$; $\Delta = -19,8 \%$	327,0 [273,0÷419,5] $p_{16-1b} = 0,008$; $\Delta = -32,6 \%$ $p_{1a-1b} = 0,028$; $\Delta = -46,0 \%$	55,0 [50,8÷60,0]
Группа № 2 Антиагреганты и транексамовая кислота	574,5 [531,3÷648,5]	597,0 [451,8÷708,5] $p_{2a-2b} = 0,754$ $p_{16-2b} = 0,109$	602,0 [403,0÷841,5] $p_{26-2b} = 0,695$ $p_{2a-2b} = 0,388$	84,0 [82,0÷89,5] $p_{1r-2r} = 0,0003$; $\Delta = +52,7 \%$
Группа № 3 Антиагреганты и фибрин-мономер	514,0 [477,8÷560,5]	530,0 [470,5÷546,0] $p_{3a-3b} = 0,756$ $p_{16-3b} = 0,403$	439,0 [427,0÷443,0] $p_{36-3b} = 0,021$; $\Delta = -17,2 \%$ $p_{3a-3b} = 0,028$; $\Delta = -13,8 \%$	150,0 [113,5÷201,0] $p_{1r-3r} = 0,001$; $\Delta = +172,7 \%$ $p_{2r-3r} = 0,029$; $\Delta = +78,5 \%$

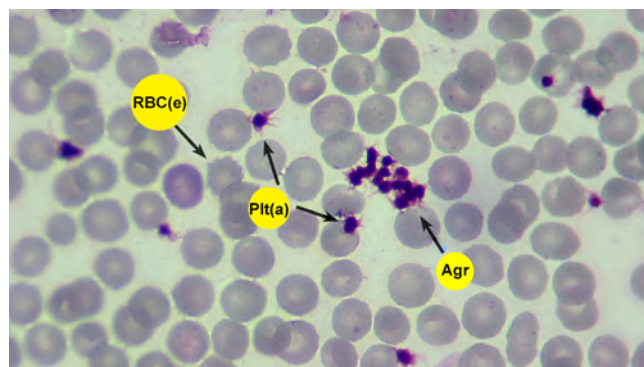
Примечание. p – уровень статистической значимости различий сравниваемых показателей; п. з. – поле зрения; Δ – разница показателей.



а

РИС. 1.

Визуализация крови кролика из группы № 1 (антиагреганты и плацебо): а – мазок крови из системного кровотока после введения препаратов (в наличии неизменённые эритроциты и тромбоциты; Plt – неактивированные тромбоциты; RBC – нормальные эритроциты); б – мазок из раневой крови (в наличии изменённая морфология клеток: Agr – агрегат тромбоцитов; Plt(a) – активированные тромбоциты; RBC(e) – эритроцит изменённой формы (эхиноцит)). Здесь и далее: окраска мазков по Романовскому – Гимзе; световая микроскопия, ув. $\times 100$.



б

FIG. 1.

Visualization of rabbit blood from group No. 1 (antiplatelets and placebo): а – systemic blood smear after drug administration (non-lysed red blood cells and platelets; Plt – non-activated platelets; RBC – normal red blood cells); б – injury blood smear (modified cell morphology: Agr – platelet aggregate; Plt(a) – activated platelets; RBC(e) – lysed red blood cell (echinocyte)). Herein after: Romanovsky – Giemsa staining; light microscopy, magnification $\times 100$.

«конденсированными» (плотное прилегание друг к другу), что также свидетельствовало об активации этих клеток. Количество тромбоцитов в агрегатах варьировало в пределах от 6 до 10 клеток (рис. 16). В ходе оценки морфологии эритроцитов в раневой крови отмечалось наличие эхиноцитов до 5–8 штук (в поле зрения), единичных шизоцитов, стоматоцитов и овалоцитов. При гистологическом анализе печеночной паренхимы было выявлено, что в сосудах рядом с раневой поверхностью количество тромбоцитов составляло порядка 55 клеток в поле зрения.

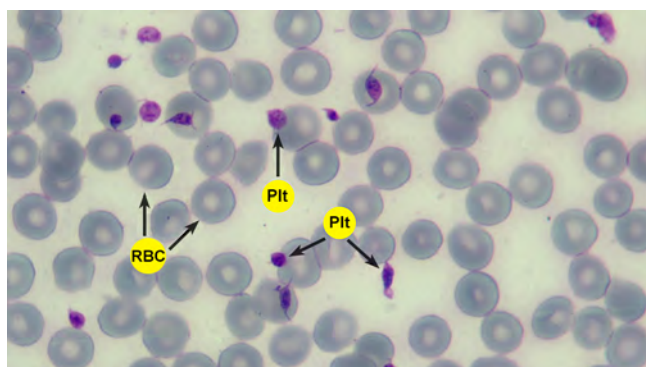
В группе животных, получивших наряду с антиагрегантами ингибитор фибринолиза (группа № 2), в системном кровотоке число тромбоцитов оставалось стабильным как до, так и после применения ТК (табл. 2). Тромбоциты при микроскопии находились преимущественно в неактивном состоянии, без видимой агрегации (рис. 2а). Внешний вид эритроцитов также соответствовал физиологической норме, хотя присутствовали единичные эхиноциты в поле зрения. В раневой крови число тромбоцитов статистически значимо не отличалось от количества кровяных пластинок в циркулирующей венозной крови, взятой перед травмой. При визуализации в раневой крови наблюдались активированные тромбоциты, а их гранулы были плотно «конденсированными». Наряду с этим выявлялись тромбоцитарные агрегаты, включающие в себя от 2 до 20 клеток (рис. 2б). Изменения со стороны морфологии эритроцитов касались образования большого количества эхиноцитов (25–30 клеток в поле зрения). При морфометрии ткани печени было найдено, что в сосудах рядом с раневой поверхностью количество тромбоцитов составляло порядка 84 клеток в поле зрения.

В группе животных, получивших наряду с антиагрегантами экзогенный фибрин-мономер (группа № 3), количество тромбоцитов в системном кровотоке оставалось неизменным вне зависимости от фармакологических воздействий (табл. 2). Они находились преимущественно в неактивном состоянии, агрегаты кровяных пластинок не наблюдались (рис. 3а). Внешний вид эритроцитов в системном кровотоке практически не отличался от физиологической нормы, хотя среди эритроцитов встречались эхиноциты по 10–15 в поле зрения. В системном кровотоке число тромбоцитов было на 17,2 % больше, чем в раневой крови. Там же были найдены активированные и агрегированные тромбоциты с плотно «конденсированными» гранулами. Число тромбоцитов в агрегатах варьировало в пределах от 5 до 9 клеток (рис. 3б). Среди эритроцитов встречались единичные эхиноциты, овалоциты и шизоциты (до 3 в поле зрения). При микроскопии гистологических препаратов внутри прираневых сосудов содержалось около 150 тромбоцитов в поле зрения.

ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведённого исследования нами была воспроизведена модель коагулопатии, вызванная пероральным приёмом двух антиагрегантов с разным механизмом действия. Подтверждением тому служило снижение АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов у животных во всех экспериментальных группах.

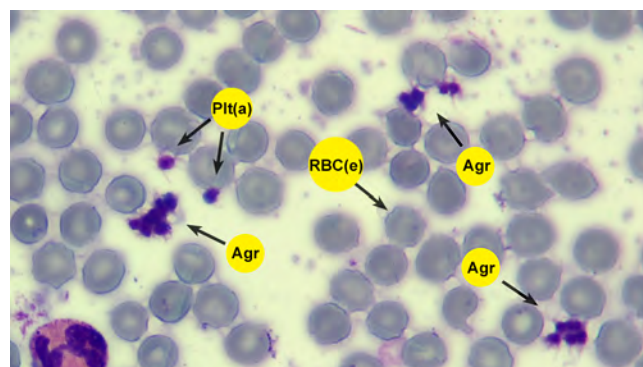
После применения антиагрегантов количество тромбоцитов в системном венозном кровотоке у живот-



а

РИС. 2.

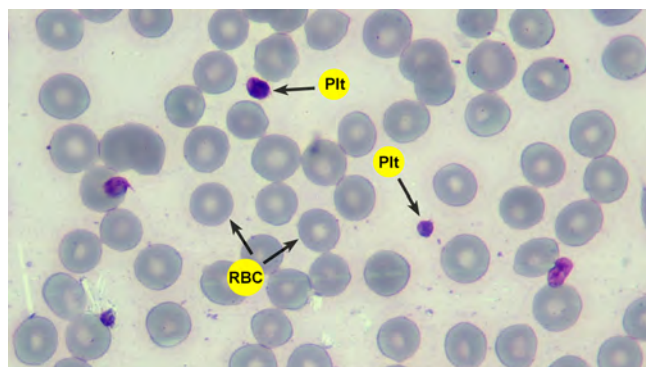
Визуализация крови кролика из группы № 2 (антиагреганты и транексамовая кислота): **а** – мазок крови из системного кровотока после введения препаратов (в наличии неизменённые эритроциты и тромбоциты: Plt – не активированные тромбоциты; RBC – нормальные эритроциты); **б** – мазок из раневой крови (в наличии изменённая морфология клеток: Agr – агрегат тромбоцитов; Plt(a) – активированные тромбоциты; RBC(e) – эритроцит изменённой формы (эхиноцит)).



б

FIG. 2.

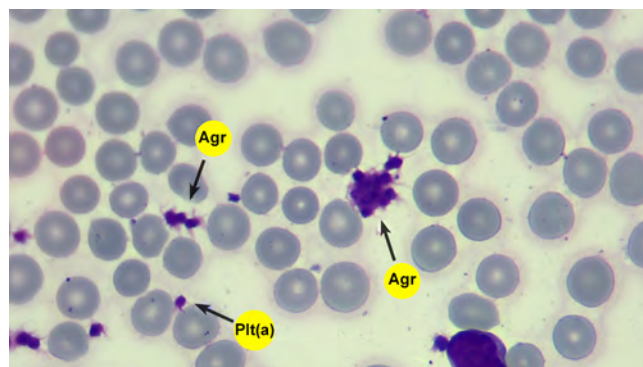
Visualization of rabbit blood from group No. 2 (antiplatelets and tranexamic acid): **а** – systemic blood smear after drug administration (non-lysed red blood cells and platelets: Plt – non-activated platelets; RBC – normal red blood cells); **б** – injury blood smear (modified cell morphology: Agr – platelet aggregate; Plt(a) – activated platelets; RBC(e) – lysed red blood cell (echinocyte))



a

РИС. 3.

Визуализация крови кролика из группы № 3 (антиагреганты и ФМ): **a** – мазок из системного кровотока после введения препаратов (в наличии неизменённые эритроциты и тромбоциты: Plt – не активированные тромбоциты; RBC – нормальные эритроциты); **б** – мазок из раневой крови (в наличии изменённая морфология клеток: Agr – агрегат тромбоцитов; Plt(a) – активированные тромбоциты).



б

FIG. 3.

Visualization of rabbit blood from group No. 3 (antiplatelets and FM): **a** – systemic blood smear after drug administration (non-lysed red blood cells and platelets: Plt – non-activated platelets; RBC – normal red blood cells); **б** – injury blood smear (modified cell morphology: Agr – platelet aggregate; Plt(a) – activated platelets).

ных, получивших ТК или ФМ, не изменялось. Напротив, в контрольной группе (без использования системных гемостатиков) число кровяных пластинок в системной циркуляции статистически значимо снижалось от исходного уровня, что соответствует данным, полученным в работе О.Д. Остроумовой и соавт. [14]. Причём тромбоциты системного кровотока во всех группах находились в неактивном состоянии, образования агрегатов в мазках не наблюдалось.

Важным аспектом, необходимым для изучения механизмов локального гемостаза при применении ФМ, на наш взгляд, стало исследование клеточного состава раневой крови и прираневых сосудов. Определено, что в группе с ТК количество тромбоцитов в раневой крови оставалось неизменным, в сравнении с числом этих клеток в системной циркуляции. Напротив, в группах с плацебо и ФМ раневая кровь в сравнении с системным кровотоком содержала меньшее количество кровяных пластинок. Тромбоциты раневой крови во всех наблюдаемых группах находились в активированном состоянии, с плотно «конденсированными» гранулами, и образовывали агрегаты, что естественно для травматического воздействия. Как известно, процесс сближения гранул (конденсация) тромбоцитов приводит к изменению формы тромбоцитов, уплощению их цитоплазмы и сигнализирует о готовности к образованию тромба [15]. Относительно большее количество клеток в агрегатах наблюдалось в группе с ТК.

С нашей точки зрения, число тромбоцитов в прираневых сосудах при гистологическом исследовании микропрепаратов раневой поверхности печени может отражать степень привлечения клеток из общей циркуляции к зоне травмы. Наименьшее количество кровяных пластинок в этих сосудах наблюдалось в группе контроля, тогда как максимальное их значение было зафиксировано в группе с ФМ – в 2,7 раза.

С другой стороны, снижение количества тромбоцитов в раневой крови может объясняться вовлечением их в процесс локального тромбообразования. Для объяснения этого явления можно обратиться к результатам ранее проведённых нами исследований [11]. Так, в группе с применением плацебо и антиагрегантов мы наблюдали малоинтенсивное образование тромботических масс в области нанесения травмы, состоящих из нитей фибрина и неизменённых эритроцитов. Напротив, использование ТК и ФМ на фоне фармакологически индуцированной тромбоцитопатии приводило к увеличению толщины тромботических раневых отложений (с максимальным значением в группе с ФМ) и нитей фибрина в их составе.

Таким образом, применение современных антиагрегантов не сопровождалось привлечением тромбоцитов к раневой поверхности и включением их в процесс локального образования тромба. Аналогичный вывод можно сделать в отношении группы, получившей ТК. Как известно, ТК применяется при повышенной кровоточивости, связанной с тромбоцитопатией/тромбоцитопенией [16, 17]. Известно также, что гемостатический эффект ТК опосредован изменением гемостатического равновесия в сторону тромбообразования в связи с нарушением процесса активации плазминогена в плазмин [18]. Следовательно, на фоне применения ТК роль тромбоцитов в локальном тромбообразовании (с учётом подавления их функции антиагрегантами) малозначительна. Об этом также свидетельствуют их стабильное содержание в раневой крови (в сравнении с системным кровотоком) и умеренное увеличение их числа в прираневых сосудах.

Новым результатом, полученным в ходе настоящего исследования, является факт перераспределения тромбоцитов в случае применения ФМ. Вероятно, снижение количества этих клеток в раневой крови при увеличении их числа в прираневых сосудах свидетельствует

об их целевом привлечении в место травмы при введении в кровотоки экзогенного ФМ.

В пользу предположения о включении тромбоцитов в раневое фибринообразование при введении ФМ указывают исследования, в которых продемонстрирована самостоятельная способность этого производного фибриногена усиливать агрегационную активность тромбоцитов [19–23], а также эритроцитов [24]. Как известно, ФМ является производным фибриногена со схожей молекулярной структурой, отличаясь лишь отсутствием четырёх фибринопептидов (2А и 2В), как результата действия тромбина. Фибриноген способен связываться с рецепторами тромбоцитов GP IIb/IIIa для формирования молекулярных связей между клетками в процессе их агрегации. Центры связывания с указанными рецепторами присутствуют в молекуле ФМ и локализованы на С-конце γ -цепи (консервативная последовательность Лиз-Гли-Ала-Гли-Асп-Вал в положении 400–411) [25, 26] и α -цепи (трипептид Арг-Гли-Асп в положении 572–574) [27, 28]. Следовательно, у ФМ, как и у фибриногена, существует возможность связываться с тромбоцитами через рецепторы GP IIb/IIIa и образовывать фибриноподобные мостики между клетками для стимуляции их агрегационной функции. Кроме того, известно, что тромбоциты в присутствии коллагена повреждённых сосудов и тромбина способны продуцировать микровезикулы, обогащённые большим количеством рецепторов, в том числе IIb/IIIa, необходимым для взаимодействия с фибрином, фибриногеном и фибронектином [29, 30].

Таким образом, мы предполагаем, что у животных с фармакологически обусловленной тромбоцитопатией применение экзогенного ФМ может сопровождаться рецепторно-опосредованным вовлечением кровяных пластинок в механизмы локального тромбообразования.

Ещё одним немаловажным аспектом данного исследования явилась оценка морфологии эритроцитов для определения вклада этих клеток в процесс гемокоагуляции. Внешний вид эритроцитов в системном кровотоке в группах наблюдения соответствовал физиологической норме. В случаях с применением ТК и ФМ отмечалось наличие единичных эхиноцитов, что может представляться артефактами, формирующихся при приготовлении мазков крови [31].

В раневой крови у животных встречались эритроциты с изменёнными формами – эхиноциты, а также шизоциты, стоматоциты и овалциты. После прохождения форменных элементов через повреждённые сосуды раневой поверхности наблюдается нарушение структуры их клеточной мембраны. Предыдущие исследования показали, что тромботические образования в группе плацебо включали в себя неизменённые эритроциты, формируя тромбы смешанного вида (фибрино-эритроцитарные) [11]. Напротив, тромботические массы в ране при использовании ТК и ФМ состояли из большого количества преимущественно гемолизированных эритроцитов. В целом можно полагать, что повреждение клеточных мембран эритроцитов, вплоть до гемолиза, создаёт дополнительное условие для активации процессов свёртывания крови, в том числе на фоне применения ТК и ФМ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты на модели фармакологически обусловленной тромбоцитопатии продемонстрировали эффект перераспределения тромбоцитов между системным кровотоком, прираневыми сосудами и раневой кровью при введении в кровотоки экзогенного ФМ. Предполагается, что целевое привлечение введённого ФМ к месту травмы имеет рецепторно-опосредованный механизм для локального тромбообразования, несмотря на действие антиагрегантов. Также в исследовании показан положительный вклад эритроцитов в формирование раневых тромботических масс. Подробные механизмы векторного накопления экзогенного ФМ на раневой поверхности предстоит уточнить в последующих исследованиях.

Финансирование

Исследование выполнено при финансовой поддержке ООО «Технология-Стандарт» (г. Барнаул) и ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Барнаул).

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Panteleev MA, Dashkevich NM, Ataullakhanov FI. Hemostasis and thrombosis beyond biochemistry: Roles of geometry, flow and diffusion. *Thromb Res*. 2015; 136(4): 699-711. doi: 10.1016/j.thromres.2015.07.025
2. Hoffman M, Monroe DM. Coagulation 2006: A modern view of hemostasis. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2007; 21(1): 1-11. doi: 10.1016/j.hoc.2006.11.004
3. Ho KM, Pavey W. Applying the cell-based coagulation model in the management of critical bleeding. *Anaesth Intensive Care*. 2017; 45(2): 166-176. doi: 10.1177/0310057X1704500206
4. Wang J, Changxin Yu, Zhuang J, Wenxin Qi, Jiawen J, Xu-anting L, et al. The role of phosphatidylserine on the membrane in immunity and blood coagulation. *Biomark Res*. 2022; 10(1): 4. doi: 10.1186/s40364-021-00346-0
5. Момот А.П., Вдовин В.М., Шахматов И.И., Толстокоров И.Г., Орехов Д.А., Шевченко В.О., и др. Системные гемостатические и протромботические эффекты фибрин-мономера в эксперименте при дозированной травме печени. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2019; 39(1): 6-12. [Momot AP, Vdovin VM, Shakhmatov II, Tolstokorov IG, Orekhov DA, Shevchenko VO, et al. Systemic hemostatic and prothrombotic effects of fibrin-monomer in experiment with dosed liver therapy. *Siberian Scientific Medical Journal*. 2019; 39(1): 6-12. (In Russ.)]. doi: 10.15372/SSMJ20190101
6. Вдовин В.М., Момот А.П., Орехов Д.А., Толстокоров И.Г., Шевченко В.О., Красюкова В.О., и др. Время-зависимые системные гемостатические эффекты фибрина-мономера при дозированной травме печени в эксперименте. *Казанский медицинский журнал*. 2019; 100(2): 257-263. [Vdovin VM, Momot AP, Orekhov DA, Tolstokorov IG, Shevchenko VO, Krasnyukova VO, et al.

Time-dependent systemic hemostatic effects of fibrin monomer in controlled liver injury in the experiment. *Kazan Medical Journal*. 2019; 100(2): 257-263. (In Russ.). doi: 10.17816/KMJ2019-257

7. Момот А.П., Вдовин В.М., Орехов Д.А., Лычёва Н.А., Толстоко́ров И.Г., Шевченко В.О., и др. Профилактика массивных интраоперационных кровотечений, ассоциированных с гепарином, при системном применении фибрин-мономера в эксперименте. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2019; 63(4): 48-55. [Momot AP, Vdovin VM, Orekhov DA, Lycheva NA, Tolstokorov IG, Shevchenko VO, et al. Prevention of heparin-associated massive intraoperative bleedings by systemic administration of fibrin monomer in experiment. *Pathological Physiology and Experimental Therapy*. 2019; 63(4): 48-55. (In Russ.). doi: 10.25557/0031-2991.2019.04.48-55

8. Вдовин В.М., Бобров И.П., Шахматов И.И., Момот А.П. Морфологические последствия системного применения фибрин-мономера в условиях подавления гемостатического и усиления фибринолитического потенциалов при дозированной травме печени в эксперименте. *Бюллетень медицинской науки*. 2021; 21(1): 74-87. [Vdovin VM, Bobrov IP, Shakhmatov II, Momot AP. Morphological consequences of systemic application of fibrin monomer in conditions of hemostatic potential suppression and fibrinolytic potential amplification in dosed liver injury in experiment. *Bulletin of Medical Science*. 2021; 21(1): 74-87. (In Russ.).]

9. Вдовин В.М., Момот А.П., Красюкова В.О., Толстоко́ров И.Г., Орехов Д.А., Шевченко В.О., и др. Системные гемостатические и гемостазологические эффекты фибрин-мономера при прямом ингибировании тромбина в эксперименте. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2019; 105(2): 207-215. [Vdovin VM, Momot AP, Krasnyukova VO, Tolstokorov IG, Orekhov DA, Shevchenko VO, et al. Systemic hemostatic and hemostasiological effects of fibrin monomer in direct thrombin inhibition in experiment. *Russian Journal of Physiology*. 2019; 105(2): 207-215. (In Russ.). doi: 10.1134/S0869813919020109

10. Вдовин В.М., Момот А.П., Орехов Д.А., Толстоко́ров И.Г., Лычёва Н.А., Шевченко В.О., и др. Системные гемостатические эффекты фибрин-мономера при ингибировании агрегационной функции тромбоцитов в эксперименте. *Бюллетень сибирской медицины*. 2020; 19(1): 36-42. [Vdovin VM, Momot AP, Orekhov DA, Tolstokorov IG, Lycheva NA, Shevchenko VO, et al. Experimental study of systemic hemostatic effects of fibrin monomer in inhibition of platelet aggregation function. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2020; 19(1): 36-42. (In Russ.). doi: 10.20538/1682-0363-2020-1-36-42

11. Вдовин В.М., Момот А.П., Шахматов И.И., Бобров И.П., Орехов Д.А., Теряев В.В., и др. Эффекты транексамовой кислоты и экзогенного фибрин-мономера в области травмы и в системном кровотоке при фармакологическом подавлении функции тромбоцитов в эксперименте. *Казанский медицинский журнал*. 2021; 102(5): 642-653. [Vdovin VM, Momot AP, Shakhmatov II, Bobrov IP, Orekhov DA, Terjaev VV, et al. Effects of tranexamic acid and exogenous fibrin monomer on the liver injury area and systemic circulation in pharmacological suppression of platelet function in an experiment. *Kazan Medical Journal*. 2021; 102(5): 642-653. (In Russ.). doi: 10.17816/KMJ2021-642

12. Зиганшин А.У. Новые антиагреганты – блокаторы тромбоцитарных P2-рецепторов. *Казанский медицинский журнал*. 2010; 91(1): 73-79. [Ziganshin AU. New antiaggregants – blockers

of platelet P2 receptors. *Kazan Medical Journal*. 2010; 91(1): 73-79. (In Russ.)]

13. Миронов А.Н. (ред.). *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*. Часть 1. М.: Гриф и К; 2012. [Mironov AN (ed.). *Guidelines for conducting preclinical studies of drugs*. Part 1. Moscow: Grif IK; 2012. (In Russ.).]

14. Остроумова О.Д., Кравченко Е.В., Кочетков А.И. Лекарственно-индуцированная тромбоцитопения. *Клиническая фармакология и терапия*. 2019; 28(4): 56-64. [Ostroumova OD, Kravchenko EV, Kochetkov AI. Drug-induced thrombocytopenia. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2019; 28(4): 56-64. (In Russ.). doi: 10.32756/0869-5490-2019-4-56-64

15. Holinstat M. Normal platelet function. *Cancer Metastasis Rev*. 2017; 36(2): 195-198. doi: 10.1007/s10555-017-9677-x

16. Чучалин А.Г., Хохлов А.Л. (ред.). *Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система)*. Выпуск XVIII. М.: Видокс; 2017. [Chuchalin AG, Khokhlov AL (eds). *Federal guidelines for the use of medicines (formulary system)*. Issue XVIII. Moscow: Vidoks; 2017. (In Russ.).]

17. Jia S, Hongwen J, Facheng R, Gang W, Meiying X, Yuliang X, et al. Protective effects of tranexamic acid on clopidogrel before coronary artery bypass grafting: A multicenter randomized trial. *JAMA Surg*. 2013; 148(6): 538-547. doi: 10.1001/jamasurg.2013.1560

18. Tengborn L, Blombäck M, Berntorp E. Tranexamic acid – an old drug still going strong and making a revival. *Thromb. Res*. 2015; 135(2): 231-242. doi: 10.1016/j.thromres.2014.11.012

19. Larrieu MJ. Action of fibrinogen degradation products and fibrin monomer soluble complexes on platelet aggregation. *Scand J Haematol Suppl*. 1971; 13: 273-279.

20. Пасторова В.Е., Ляпина Л.А., Кудряшов Б.А., Луговской Э.В. Агрегация тромбоцитов, вызываемая фибрин-мономером, и влияние комплексных соединений гепарина с адреналином или плазмином на этот процесс. *Гематология и трансфузиология*. 1990; 7: 5-7. [Pastorova VE, Lyapina LA, Kudryashov BA, Lugovskoy EV. Platelet aggregation caused by fibrin monomer and the effect of complex compounds of heparin with adrenaline or plasmin on this process. *Russian Journal of Hematology and Transfusiology*. 1990; 7: 5-7. (In Russ.).]

21. Момот А.П., Суханова Г.А. Агрегация тромбоцитов, индуцированная фибрин-мономером, и ее нарушения при внутрисосудистом свертывании крови. *Гематология и трансфузиология*. 1991; 11: 25-26. [Momot AP, Sukhanova GA. Platelet aggregation induced by fibrin monomer and its disturbances during intravascular coagulation. *Russian Journal of Hematology and Transfusiology*. 1991; 11: 25-26. (In Russ.).]

22. Васильева Т.М., Петрухина Г.Н., Макаров В.А., Момот А.П., Баркаган З.С. Агрегация тромбоцитов человека *in vitro* при одновременном воздействии фибрин-мономера и некоторых проагрегантов. *Проблемы гематологии и переливания крови*. 2002; 2: 23-26. [Vasilyeva TM, Petrukhina GN, Makarov VA, Momot AP, Barkagan ZS. *In vitro* aggregation of human platelets with simultaneous exposure to fibrin monomer and some proaggregants. *Russian Journal of Hematology and Transfusiology*. 2002; 2: 23-26. (In Russ.).]

23. Левин Г.Я., Егорихина М.Н., Тараненко И.А., Момот А.П. Влияние фибрин-мономера на спонтанную агрегацию тромбоцитов. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2011; 3: 39-42. [Levin GYa, Egorikhina MN, Taranenko IA, Momot AP. Effect of fibrin monomer on spontaneous platelet aggregation. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2011; 3: 39-42. (In Russ.).]

24. Levin GY, Egorihina MN. Aggregation of erythrocytes in burn disease. *Int J Burns Trauma*. 2011; 1(1): 34-41.
25. Зубаиров Д.М. Молекулярные основы свертывания крови и тромбообразования. Казань: Фэн; 2000. [Zubairov DM. *Molecular basis of blood coagulation and thrombosis*. Kazan: Fen; 2000. (In Russ.)].
26. Pierschbacher MD, Ruoslahti E. Cell attachment activity of fibronectin can be duplicated by small synthetic fragments of the molecule. *Nature*. 1984; 309(5963): 30-33. doi: 10.1038/309030a0
27. Farrell DH, Thiagarajan P, Chung DW, Davie EW. Role of fibrinogen alpha and gamma chain sites in platelet aggregation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1992; 89(22): 10729-10732. doi: 10.1073/pnas.89.22.10729
28. Weisel JW, Nagaswami C, Vilaire G, Bennett JS. Examination of the platelet membrane glycoprotein IIb-IIIa complex and its interaction with fibrinogen and other ligands by electron microscopy. *J Biol Chem*. 1992; 267(23): 16637-16643.
29. Зубаиров Д.М., Зубаирова Л.Д. Микровезикулы в крови. Функции и их роль в тромбообразовании. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. [Zubairov DM, Zubairova LD. *Microvesicles in the blood. Functions and their role in thrombosis*. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. (In Russ.)].
30. Зубаиров Д.М., Щербатенко-Лушникова Л.А., Андрушко И.А., Габитов С.З., Литвинов Р.И., Кальбина А.В., и др. Диагностика тромбопластинемии при инфаркте миокарда. *Терапевтический архив*. 1981; 53(8): 29-30. [Zubairov DM, Shcherbatenko-Lushnikova LA, Andrushko IA, Gabitov SZ, Litvinov RI, Kalbina AV, et al. Diagnostics of thromboplastinemia in myocardial infarction. *Terapevticheskii arhiv*. 1981; 53(8): 29-30. (In Russ.)].
31. Колесник Е.А., Дерхо М.А. Артефакты форменных элементов и плазмы крови птиц, их происхождение и диагностическое значение. *Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана*. 2021; 248(4): 129-135. [Kolesnik EA, Derkho MA. Artifacts of formed elements and plasma of bird blood, their genesis and diagnostic significance. *Scientific Notes Kazan Bauman State Academy of Veterinary Medicine*. 2021; 248(4): 129-135. (In Russ.)]. doi: 10.31588/2413-4201-1883-248-4-129-135

Сведения об авторах

Вдовин Вячеслав Михайлович – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой патологической физиологии, ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: erytrab@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4606-3627>

Сузопов Егор Валерьевич – преподаватель кафедры биохимии и клинической лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: suzopov1egor@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4730-5058>

Шахматов Игорь Ильич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии, ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: iish59@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0979-8560>

Бобров Игорь Петрович – доктор медицинских наук, профессор кафедры судебной медицины имени профессора В.Н. Крюкова и патологической анатомии с курсом ДПО, ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: ig.bobrov2010@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9097-6733>

Орехов Дмитрий Андреевич – хирург, КГБУЗ «Алтайский краевой кардиологический диспансер»; e-mail: orekhoffs@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0644-6313>

Долгатов Андрей Юрьевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры судебной медицины имени профессора В.Н. Крюкова и патологической анатомии с курсом ДПО, ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: adolgov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7677-4622>

Момот Андрей Павлович – доктор медицинских наук, профессор, директор, Алтайский филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России; заведующий лабораторией гемостаза Института клинической медицины, ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: xyzan@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8413-5484>

Information about the authors

Vyacheslav M. Vdovin – Cand. Sc. (Med.), Docent, Head of the Department of Pathological Physiology, Altai State Medical University, e-mail: erytrab@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4606-3627>

Egor V. Suzopov – Lecturer at the Department of Biological Chemistry and Clinical Laboratory Diagnostics, Altai State Medical University, e-mail: suzopov1egor@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4730-5058>

Igor I. Shakhmatov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Normal Physiology, Altai State Medical University, e-mail: iish59@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0979-8560>

Igor P. Bobrov – Dr. Sc. (Med.), Professor at the Department of Forensics Medicine named after V.N. Kryukov and Patological Anatomy with the Course of Further Vocational Education, Altai State Medical University, e-mail: ig.bobrov2010@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9097-6733>

Dmitry A. Orekhov – Surgeon, Altai Regional Cardiology Health Center, e-mail: orekhoffs@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0644-6313>

Andrey Yu. Dolgov – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor at the Department of Forensics Medicine named after V.N. Kryukov and Patological Anatomy with the Course of Further Vocational Education, Altai State Medical University, e-mail: adolgov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7677-4622>

Andrey P. Momot – Dr. Sc. (Med.), Professor, Director, Altai Branch, National Medical Research Center for Hematology; Head of the Laboratory of Hemostasis Pathology of the Institute of Clinical Medicine, Altai State Medical University, e-mail: xyzan@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8413-5484>

ОФТАЛЬМОЛОГИЯ OPHTHALMOLOGY

CORNEAL EDEMA CAUSED BY UNDIAGNOSED IRIDOCORNEAL ENDOTHELIAL SYNDROME AFTER SMILE

Iureva T.N.^{1, 2, 3},
Pisarevskaya O.V.¹

¹ Irkutsk Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution (Lermontova str. 337, Irkutsk 664033, Russian Federation)

² Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (Yubileyniy 100, Irkutsk 664049, Russian Federation)

³ Irkutsk State Medical University (Krasnogo Vosstaniya str. 1, Irkutsk 664003, Russian Federation)

Corresponding author:
Tatiana N. Iureva,
e-mail: tnyurieva@mail.ru

ABSTRACT

The aim. To present a clinical case of a patient with corneal edema caused by undiagnosed iridocorneal endothelial syndrome after SMILE surgery.

Iridocorneal endothelial syndrome is characterized by abnormal proliferation of the corneal endothelium beyond the Schwalbe line, blockade of the iridocorneal angle, specific changes in the shape of the pupil and the formation of synechiae between adjacent structures of the anterior chamber angle of the eye, which is accompanied by the development of pretrabecular retention of intraocular aqueous humour, increased intraocular pressure (IOP) and subsequent development of glaucoma in 46–82 % of patients. One of the forms of the disease is Chandler's syndrome, which clinically in the initial stages may be accompanied by the formation of only moderate ectropion. At the same time, endothelial dysfunction is characterized by a significant decrease in the number of cells, a change in their shape and the appearance of epithelioid cells with a hyper-reflective nucleus (the so-called "ICE (iridocorneal endothelial) cells"), with a violation of their natural pumping function. The article presents a clinical case of a patient who underwent a standard examination and symptomatic treatment after laser keratorefractive surgery for myopia correction. Low visual acuity, diffuse corneal edema, IOP decompensation of unclear genesis were observed in one operated eye.

Conclusion. Keratorefractive operations can act as a trigger that stimulates the transition of the latent form into a clinically developed pathological process, which causes a decrease in corrected visual acuity due to the formation of corneal edema and glaucoma optic neuropathy.

Key words: iridocorneal endothelial syndrome, keratorefractive surgery, corneal edema, postoperative complications

Received: 31.05.2023
Accepted: 15.08.2023
Published: 28.09.2023

For citation: Iureva T.N., Pisarevskaya O.V. Corneal edema caused by undiagnosed iridocorneal endothelial syndrome after SMILE. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(4): 165-169. doi: 10.29413/ABS.2023-8.4.18

ОТЁК РОГОВИЦЫ, ВЫЗВАННЫЙ НЕДИАГНОСТИРОВАННЫМ ИРИДОКОРНЕАЛЬНЫМ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫМ СИНДРОМОМ, ПОСЛЕ SMILE

Юрьева Т.Н.^{1, 2, 3},
Писаревская О.В.¹

¹ Иркутский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России (664033, г. Иркутск, ул. Лермонтова, 337, Россия)

² Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100, Россия)

³ ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1)

Автор для переписки:
Юрьева Татьяна Николаевна,
e-mail: tnyurieva@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Цель работы. Представить клинический случай отёка роговицы, вызванного недиагностированным иридокорнеальным эндотелиальным синдромом, у пациента после SMILE.

Иридокорнеальный эндотелиальный синдром характеризуется аномальной пролиферацией эндотелия роговицы за пределы линии Швальбе, блокадой иридокорнеального угла, специфическими изменениями формы зрачка и образованием синехий между соседними структурами угла передней камеры глаза, что сопровождается развитием претрабекулярной задержки внутриглазной водянистой влаги, повышением внутриглазного давления (ВГД) и последующим развитием глаукомы у 46–82 % пациентов. Одной из форм заболевания является синдром Чандлера, который клинически на начальных стадиях может сопровождаться формированием лишь умеренного эктропиона. В то же время эндотелиальная дисфункция характеризуется значительным уменьшением количества клеток, изменением их формы и появлением эпителиоидных клеток с гиперрефлексивным ядром (так называемые «клетки ICE» (iridocorneal endothelial)) с нарушением их естественной насосной функции.

В статье представлен клинический случай пациента, прошедшего стандартное обследование и симптоматическое лечение после лазерной кераторефракционной операции по коррекции близорукости. На одном прооперированном глазу наблюдались низкая острота зрения, диффузный отёк роговицы, декомпенсация ВГД неясного генеза.

Вывод. Кераторефракционные операции могут выступать в качестве триггера, стимулирующего переход скрытой формы в клинически развившийся патологический процесс, который вызывает снижение скорректированной остроты зрения из-за формирования отёка роговицы и глаукомной оптической нейропатии.

Ключевые слова: иридокорнеальный эндотелиальный синдром, кераторефракционная хирургия, отёк роговицы, послеоперационные осложнения

Статья получена: 31.05.2023
Статья принята: 15.08.2023
Статья опубликована: 28.09.2023

Для цитирования: Юрьева Т.Н., Писаревская О.В. Отёк роговицы, вызванный недиагностированным иридокорнеальным эндотелиальным синдромом, после SMILE. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(4): 165-169. doi: 10.29413/ABS.2023-8.4.18

Refractive surgery is a popular direction in ophthalmology, and its main task is to provide improved quality of life, safety, and high visual acuity. The results of keratorefractive surgeries are usually evaluated according to the following criteria: efficiency, predictability, stability and safety, determined by the resulting visual acuity and the presence of complications. Complications associated with surgery techniques, or with the peculiarities of the early and late postoperative period, become the main cause of patients' disappointment. The most common problems are the development of a dry eye syndrome, inadequate postoperative wound healing with fibroplasia, epithelial ingrowth, insufficient correction of ametropia, various valve adaptation disorders, etc. [1, 2]. The competent intraoperative tactics or adequate postoperative therapy can help to avoid many of the complications mentioned above.

However, in clinical practice there are situations caused by violations of the patients' preoperative examination algorithm. Thus, undiagnosed during the fundus ophthalmoscopy holes and peripheral degeneration of retinal tissue can lead to the development of retinal detachment. Lack of gonioscopy in the examination may lead to untimely detection of pathological changes in the outflow pathways of aqueous humour, the formation of ophthalmic hypertension and glaucoma in patients with congenital and acquired syndromes and diseases accompanied by disorders of the eye hydrodynamics. At the same time, keratorefractive operations may act as a trigger stimulating the transition of the disease from a latent form to a clinically developed pathological process.

The aim of this work is to present a clinical case of the corneal edema formation after SMILE (Small Incision Lenticule Extraction) myopia correction in a patient with an undiagnosed iridocorneal endothelial syndrome.

CLINICAL CASE

Patient B., 35 years old, applied to an ophthalmology clinic for myopia correction. Preoperative diagnostics revealed myopic refraction, SE (spherical equivalence) -4.5 D on both eyes, BCVA (best corrected visual acuity) -1.0 , IOP (intraocular pressure) $-14/14$ mmHg. No pathological changes during biomicroscopy and ophthalmoscopy. The patient underwent SMILE surgery on both eyes.

One day after surgery UCVA (uncorrected visual acuity) of the right eye -1.2 , of the left eye -0.1 , the refraction of both eyes was SE $= +0.5$ D, IOP $= 18$ mmHg. Insufficient visual acuity of the left eye was explained by the presence of diffuse corneal epithelial edema.

Optical coherence tomography (OCT) of the cornea of the left eye revealed insufficient adhesion of the walls of the intrastromal space that caused the necessity to wash it with a BSS solution and perform a tuffer massage. Positive dynamics has not been achieved.

The patient was consulted in the Irkutsk Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institu-

tion. During biomicroscopy, a local inversion of the pigment border (vascular ectropion) and segmental compaction of the iris stroma were determined at 6 o'clock position (Fig. 1), which could demonstrate the presence of iridocorneal endothelial (ICE) syndrome.



FIG. 1. Photorecording of the anterior segment of the left eye: vascular ectropion, segmental destruction of the iris stroma at 6 o'clock position

Gonioscopy revealed a high planar goniosynechia in the projection of the inversion of the pigment border, occupying 1 quadrant of the angle of the anterior chamber, confirmed by ultrasound biomicroscopy data.

OCT revealed significant differences in the postoperative corneal intrastromal interface: a linear stroma seal corresponding to the removed lenticule was determined in the right eye in the cornea, additional microcystic spaces, corresponding to the corneal hydration zones in the left eye (Fig. 2).

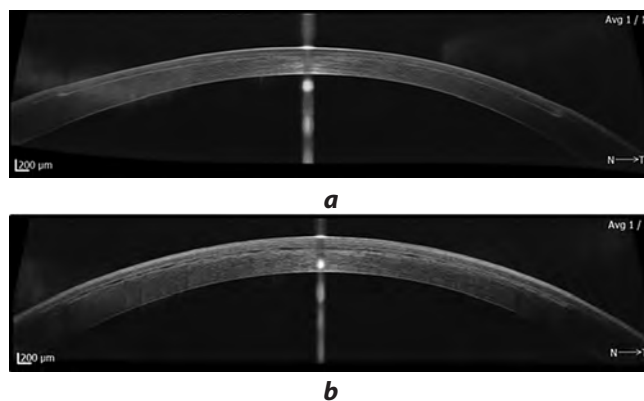


FIG. 2. OCT of the cornea: **a** – right eye, linear compression of the stroma corresponding to the removed lenticule; **b** – left eye, insufficient adhesion of the walls of the intrastromal space, small-cystic formations

Endothelial microscopy of the left eye showed the reduction of endothelial cells number up to $1209/\text{mm}^2$ (right $-2655/\text{mm}^2$), a change in their shape and the appearance of epithelioid cells with a hyper-reflective nucle-

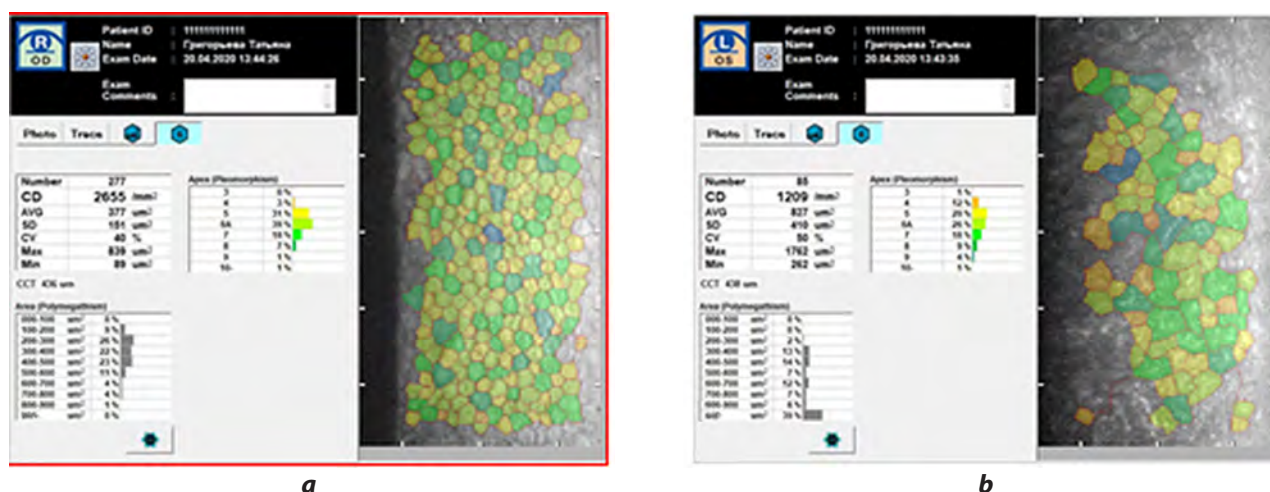


FIG. 3.

Endothelial microscopy protocol: **a** – right eye, the number of endothelial cells is 2655 per mm², the shape and size are not changed; **b** – left eye, the number of endothelial cells is 1209 per mm², polymegatism – cells with an area of more than 900 μm² make up 39 %

us (Fig. 3), the so-called “ICE cells”, which once again confirmed the preliminary diagnosis.

The results of the conducted examination allowed us to state the final diagnosis: iridocorneal endothelial syndrome (Chandler’s syndrome), secondary endothelial corneal dystrophy, the condition after SMILE

To reduce the hydrodynamic load on the corneal endothelium hypotensive therapy was prescribed as symptomatic therapy: drops suppressing the production of intraocular aqueous humour – a fixed combination of timolol 0.5 % and dorzolamide 1 % twice a day. After 1 month: IOP = 18/14 mmHg, UCVA = 1.2/1.0, transparent cornea, OCT showed complete adaptation of the walls of the intrastromal space (Fig. 4).

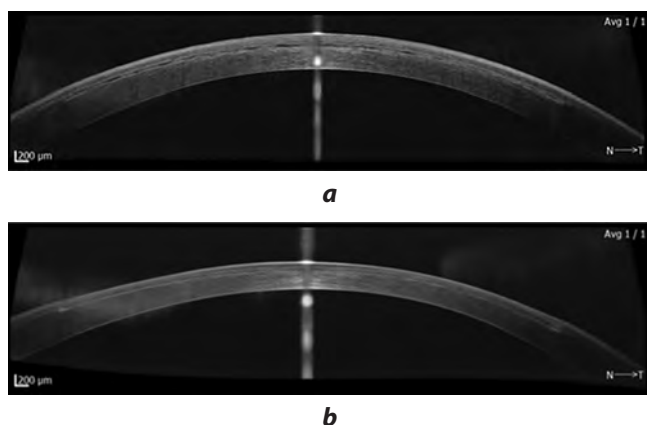


FIG. 4.

OCT of the cornea of the left eye: **a** – before hypotensive therapy, insufficient adhesion of the walls of the intrastromal space; **b** – after hypotensive therapy, complete adaptation of the walls of the intrastromal space, restoration of corneal transparency

DISCUSSION

In this clinical case, vascular ectropion, fibrous segmental changes in the iris stroma did not alert doctors

at the stage of preoperative diagnosis, and laser refractive surgery served as a trigger for the transition of the syndrome into a clinical form of the disease.

It is known that the pathogenetic mechanisms underlying the clinical changes observed in ICE are based on abnormal proliferation of the corneal endothelium [3, 4]. In post-natal age, endothelial cells are postmitotic and do not divide under normal conditions. The pathogenic trigger in IES causes endothelial cells to lose control of the cell cycle. With reduced regulation of expression of cyclin-dependent kinase inhibitors, endothelial cells can proliferate and behave like epithelial cells without undergoing malignant transformation. In this regard, the endothelial cells of the cornea are primarily affected by ICE, their proliferation begins, and the ability to migrate to surrounding tissues also appears [5, 6].

It is known that the appearance of corneal endothelial cells with morphological characteristics resembling the epithelial phenotype, called by E.S. Sherrard and his colleagues in 1985 “ICE cells”, which differ from the norm in pleomorphism, polymegatism and the presence of a hyperreflective nucleus, is characteristic of the ICE.

Regardless of the etiological factor, abnormal endothelial cells migrate posteriorly beyond the Schwalbe line, block the iridocorneal angle, move into the anterior chamber of the eye, cover the anterior surface of the iris, form an abnormal basement membrane, which eventually contracts, causing changes in the shape of the pupil, atrophic damage to the iris and the formation of synechiae between neighboring structures. The adhesive process in the corner of the anterior chamber is accompanied by the development of pretrabecular retention of intraocular moisture, an increase in intraocular pressure and the subsequent development of glaucoma in 46–82 % of patients [7].

To date, there are three clinical subtypes of ICE that have a single pathogenetic mechanism, but differ in the nature of pathological changes in the iris. Chandler’s syndrome is accompanied by the formation of vascular ectropion (inversion of the pigment border). With progressive atrophy of the iris (essential mesodermal atrophy), the formation of “stretching” or “melting” through ruptures occurs,

with Cogan – Reese syndrome, in addition to ectropion, nevus-like formations of the iris are visualized.

There is no true treatment for iridocorneal endothelial syndrome, so all measures can be attributed to symptomatic therapy [8]:

- 1) treatment of corneal decompensation and related complications;
- 2) solving the problem of iris atrophy and its cosmetic and visually significant defects;
- 3) control of glaucoma associated with ICE.

In the initial stages of the disease, corneal edema can be treated with hypertensive ophthalmic drugs, such as glucose solution 20–40 % or NaCl solution 3 %. A decrease in IOP, even at initially normal values of intraocular pressure, also improves the condition of the cornea. In advanced cases with stable corneal edema with well-controlled IOP, endothelial and descemet membrane transplantation is possible, which is considered today as a procedure of choice to achieve a better functional effect of vision, reduce immunological rejection of the graft and reduce pain [9].

Despite the positive effect of drug and surgical reduction of IOP, the prognosis for the preservation of visual functions is not favorable enough, taking into account the chronic progressive course of iridocorneal endothelial syndrome and its accompanying complications.

CONCLUSION

Manifest changes in the anterior segment of the eye in many syndromes accompanied by the formation of glaucoma make it possible to identify hydrodynamic disorders at the earliest stages and prevent the destructive effect of increased IOP. The diagnosis of a refractive patient should include standard examination approaches: a thorough assessment of changes in the iris, gonioscopy, ophthalmoscopy at maximum mydriasis with an assessment of the state of the optical disc, macular zone and peripheral parts of the retina. The complex and meaningful application of modern imaging methods provides an objective assessment of pathological changes in the eye, and also allows to determine indications and contraindications to refractive surgery.

Conflict of interests

The authors of this article declare the absence of a conflict of interest.

REFERENCES

1. Iureva TN, Pisarevskaya OV. Non-refractive complications of refractive surgery in patients with iridocorneal endothelial syndrome. *Ophthalmosurgery*. 2022; 2: 60-66. (In Russ.). [Юрьева Т.Н., Писаревская О.В. Нерифракционные осложнения рефракционной хирургии у больных с иридокорнеальным эндотелиальным синдромом. *Офтальмохирургия*. 2022; 2: 60-66.]. doi: 10.25276/0235-4160-2022-2-60-66
2. Romyantseva OA. Some problems of refractive and excimer laser surgery. Risk factors and causes of complications. *RMJ. Clinical Ophthalmology*. 2001; 3: 97. (In Russ.). [Румянцева О.А. Некоторые проблемы рефракционной и эксимерлазерной хирургии. Факторы риска и причины развития осложнений. *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2001; 3: 97.]
3. Buckley RJ. Pathogenesis of the ICE syndrome. *Br J Ophthalmol*. 1994; 78(8): 595-596. doi: 10.1136/bjo.78.8.595
4. Hirst LW, Bancroft J, Yamauchi K, Green WR. Immunohistochemical pathology of the corneal endothelium in iridocorneal endothelial syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1995; 36(5): 820-827.
5. Liu YK, Wang LJ, Hu FR, Hung PT, Chang HW. Clinical and specular microscopic manifestations of iridocorneal endothelial syndrome. *Jap J Ophthalmol*. 2001; 45(3): 281-287. doi: 10.1016/s0021-5155(00)00383-x
6. Iureva TN. Patterns and mechanisms of formation of iridocorneal endothelial syndrome. *Siberian Medical Journal*. 2009; 91(8): 53-55. (In Russ.). [Юрьева Т.Н. Закономерности и механизмы формирования иридокорнеального эндотелиального синдрома. *Сибирский медицинский журнал*. 2009; 91(8): 53-55.].
7. Walkden A, Au L. Iridocorneal endothelial syndrome: clinical perspectives. *Clin Ophthalmol*. 2018; 12: 657-664. doi: 10.2147/OPHT.S143132
8. Price MO, Price FW Jr. Descemet stripping with endothelial keratoplasty for treatment of iridocorneal endothelial syndrome. *Cornea*. 2007; 26(4): 493-497. doi: 10.1097/ICO.0b013e318030d274
9. DeBroff BM, Thoft RA. Surgical results of penetrating keratoplasty in essential iris atrophy. *J Refract Corneal Surg*. 1994; 10(4): 428-432.

Information about the authors

Tatiana N. Iureva – Dr. Sc. (Med.), Professor, Deputy Director for Science, Irkutsk Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution; Professor at the Department of Ophthalmology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; Professor at the Department of Eye Diseases, Irkutsk State Medical University, e-mail: tnyurieva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0547-7521>

Olesya V. Pisarevskaya – Dr. Sc. (Med.), Head of the Refractive Surgery Department, Irkutsk Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, e-mail: lesya_pisarevsk@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8071-2398>

Сведения об авторах

Юрьева Татьяна Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе, Иркутский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России; профессор кафедры офтальмологии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; профессор кафедры глазных болезней, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: tnyurieva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0547-7521>

Писаревская Олеся Валерьевна – доктор медицинских наук, врач-офтальмолог, заведующая рефракционным отделением, Иркутский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России, e-mail: lesya_pisarevsk@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8071-2398>

ДИССОЦИАЦИЯ БИОЛОГИЧЕСКОГО ВОЗРАСТА И ИНТЕРЛЕЙКИНОВ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ 45–59 ЛЕТ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИЕЙ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2-ГО ТИПА

Лев И.В.¹,
Агарков Н.М.^{2,3},
Копылов А.Е.¹

¹ Тамбовский филиал ФГАУ
«НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза»
имени академика С.Н. Фёдорова»
Минздрава России (392000, г. Тамбов,
Рассказовское шоссе, 1, Россия)

² ФГБОУ ВО «Юго-Западный
государственный университет»
(305040, г. Курск, ул. 50 лет Октября, 94,
Россия)

³ ФГАУ ВО «Белгородский
государственный национальный
исследовательский университет»
(308015, г. Белгород, ул. Победы, 85,
Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Агарков Николай Михайлович,
e-mail: vitalaxen@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Введение. Развитию диабетической ретинопатии способствуют иммунологические факторы, такие как интерлейкины (IL) и хемокины. Однако анализ интерлейкинов крови у пациентов 45–59 лет с диабетической ретинопатией при сахарном диабете 2-го типа, имеющих ускорение биологического возраста, до настоящего времени в публикациях не представлен.

Цель исследования. Изучение содержания интерлейкинов крови у пациентов 45–59 лет с диабетической ретинопатией при сахарном диабете 2-го типа, имеющих превышение биологического возраста над хронологическим.

Материалы и методы. В клинических условиях обследован 241 пациент 45–59 лет с диабетической ретинопатией при сахарном диабете 2-го типа, среди которых выявлено превышение биологического возраста над хронологическим у 148 пациентов, у 51 пациента – соответствие биологического и хронологического возраста. У всех пациентов изучено содержание интерлейкинов в крови иммуноферментным анализом.

Результаты. Концентрация интерлейкинов крови у пациентов, имеющих превышение биологического возраста над хронологическим, по сравнению с пациентами 45–59 лет с соответствием биологического и хронологического возраста статистически значимо различалась по большинству интерлейкинов крови и особенно по IL-6, концентрация которого составляла $20,8 \pm 1,2$ пг/мл против $3,9 \pm 0,6$ пг/мл соответственно ($p < 0,001$). Значительно повышенными среди пациентов с превышением биологического возраста над хронологическим были IL-13, IL-17, концентрация которых составила соответственно $2,1 \pm 0,4$ и $16,5 \pm 0,6$ пг/мл против $0,5 \pm 0,2$ и $7,9 \pm 0,7$ пг/мл в группе сравнения ($p < 0,001$). Напротив, уровни IL-4 и IL-10 были выше у пациентов 45–59 лет с диабетической ретинопатией при сахарном диабете 2-го типа с соответствием биологического и хронологического возраста.

Заключение. IL-6, IL-8, IL-13, IL-17, IL-4 и IL-10 могут служить маркерами диссоциации биологического возраста у пациентов 45–59 лет с диабетической ретинопатией при сахарном диабете 2-го типа.

Ключевые слова: биологический возраст, хронологический возраст, диабетическая ретинопатия, сахарный диабет 2-го типа, интерлейкины крови, зрелый возраст

Статья поступила: 13.04.2023
Статья принята: 18.09.2023
Статья опубликована: 28.09.2023

Для цитирования: Лев И.В., Агарков Н.М., Копылов А.Е. Диссоциация биологического возраста и интерлейкинов крови у пациентов 45–59 лет с диабетической ретинопатией при сахарном диабете 2-го типа. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(4): 170-176. doi: 10.29413/ABS.2023-8.4.19

DISSOCIATION OF BIOLOGICAL AGE AND BLOOD INTERLEUKINS IN PATIENTS AGED 45–59 YEARS WITH DIABETIC RETINOPATHY IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Lev I.V.¹,
Agarkov N.M.^{2,3},
Kopylov A.E.¹

¹ Tambov Branch of the S. Fyodorov
Eye Microsurgery Federal State Institution
(Rasskazovskoe Highway 1, Tambov 392000,
Russian Federation)

² South-Western State University
(50 let Oktyabrya str. 94, Kursk 305040,
Russian Federation)

³ Belgorod State National Research
University (Pobedy str. 85, Belgorod 308015,
Russian Federation)

Corresponding author:
Nikolay M. Agarkov,
e-mail: vitalaxen@mail.ru

ABSTRACT

Background. The development of diabetic retinopathy is favoured by immunological factors such as interleukins (IL) and chemokines. However, analysis of blood interleukins in patients aged 45–59 years with diabetic retinopathy in type 2 diabetes mellitus, who have biological age acceleration, has not yet been presented in publications.

The aim of the research. To study the content of blood interleukins in patients aged 45–59 years with diabetic retinopathy in type 2 diabetes mellitus, who have an excess of biological age over chronological age.

Materials and methods. 241 patients aged 45–59 years with diabetic retinopathy in type 2 diabetes mellitus were examined in a clinical setting. Biological age acceleration over chronological age was found in 148 patients, biological and chronological age concurred in 51 patients. The content of interleukins in the blood was studied in all patients using an enzyme-linked immunoassay.

Results. The concentration of blood interleukins in patients with biological age exceeding chronological, compared with patients aged 45–59 years with concordance of biological and chronological age, was statistically significantly different for most blood interleukins and especially for IL-6, the concentration of which was 20.8 ± 1.2 pg/ml versus 3.9 ± 0.6 pg/ml, respectively ($p < 0.001$). IL-13, IL-17 were significantly increased among patients with biological age acceleration over chronological; their concentrations were 2.1 ± 0.4 and 16.5 ± 0.6 pg/ml versus 0.5 ± 0.2 and 7.9 ± 0.7 pg/ml in the comparison group ($p < 0.001$). In contrast, IL-4 and IL-10 levels were higher in patients aged 45–59 years with diabetic retinopathy in type 2 diabetes mellitus and with concordance of biological and chronological age.

Conclusion. IL-6, IL-8, IL-13, IL-17, IL-4 and IL-10 may serve as markers of biological age dissociation in patients aged 45–59 years with diabetic retinopathy in type 2 diabetes mellitus.

Key words: biological age, chronological age, diabetic retinopathy, type 2 diabetes mellitus, blood interleukins, adulthood

Received: 13.04.2023
Accepted: 18.09.2023
Published: 28.09.2023

For citation: Lev I.V., Agarkov N.M., Kopylov A.E. Dissociation of biological age and blood interleukins in patients aged 45–59 years with diabetic retinopathy in type 2 diabetes mellitus. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(4): 170–176. doi: 10.29413/ABS.2023-8.4.19

АКТУАЛЬНОСТЬ

Диабетическая ретинопатия (ДР) считается одним из основных осложнений сахарного диабета (СД) 2-го типа, увеличение частоты которой происходит одновременно с ростом заболеваемости СД 2-го типа [1]. По данным Международной федерации диабета, в мире число пациентов с СД достигло 463 млн, и к 2045 г. ожидается увеличение контингента больных до 700 млн с доминированием лиц с СД 2-го типа [2, 3]. В нашей стране распространенность СД 2-го типа неуклонно повышается, достигнув 3148,5 случая на 100 тыс. населения. ДР при СД 2-го типа приводит к потере зрения и остаётся серьёзной причиной ухудшения бытовой и социальной повседневной активности пациентов, а также качества жизни [4, 5]. Прогрессирование ДР и снижение функциональной активности пациентов происходят на фоне постоянной гипергликемии и инсулинорезистентности, вызывающих нейродегенеративные процессы и повышающих инфламэйджинг [6–8].

Исследования, касающиеся изменения системных интерлейкинов (IL) у пациентов с ДР при СД 2-го типа как с физиологическим, так и с ускоренным вариантом старения, непоследовательны и неоднозначны. В некоторых публикациях сообщается об участии IL-6, IL-10 и фактора некроза опухоли α (TNF- α , tumor necrosis factor α) в процессе старения пациентов с СД и ДР и другой соматической патологией без дифференциации вариантов старения [9, 10]. Другие же системные интерлейкины при рассмотрении процессов преждевременного старения при обсуждаемом офтальмологическом осложнении СД 2-го типа, как правило, не анализируются, хотя показана корреляция СД 2-го типа с увеличением биологического возраста по сравнению с хронологическим, отражающим ускоренное старение [11]. В связи с этим актуальным является изучение широкого спектра системных интерлейкинов у пациентов 45–59 лет с ДР при СД 2-го типа с преждевременным старением.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение содержания интерлейкинов крови у пациентов 45–59 лет с диабетической ретинопатией при сахарном диабете 2-го типа с превышением биологического возраста над хронологическим.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Клинические исследования проведены среди 241 пациента 45–59 лет с ДР при СД 2-го типа в Тамбовском филиале ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России в 2020–2021 гг. Диагностика СД 2-го типа и ДР осуществлялись по результатам комплексного лабораторного и инструментального обследования пациентов и с учётом критериев клинических рекомендаций «Сахарный диабет: ретинопатия диабетическая, макулярный отёк диабетический» [12].

Верификация диагноза ДР подтверждена данными комплексного офтальмологического обследования, включающего оптическую когерентную томографию (ОСТ HS-100, Canon Medical, Япония), флуоресцентную ангиографию (Spectralis HRA + OCT, Heidelberg Engineering Inc., Германия), импульсную доплерографию (Voluson 730 Pro, General Electric Healthcare, США), определение остроты зрения без коррекции и максимальной скорректированной остроты зрения. Среди включённых в исследование 96 пациентов имели непролиферативную стадию или форму ДР, 78 человек – препролиферативную стадию ДР и 67 человек – пролиферативную стадию ДР. По сопутствующей патологии сравниваемые группы не имели статистически значимых различий. Ведущими сопутствующими заболеваниями среди пациентов с совпадением параметров биологического и календарного возрастов и в группе с диссоциацией календарного и биологического возрастов выступали артериальная гипертензия ($34,3 \pm 3,2\%$ и $38,5 \pm 3,0\%$ соответственно; $p > 0,05$), болезни органов дыхания ($18,6 \pm 1,9\%$ и $20,3 \pm 2,1\%$ соответственно). Реже встречались мочекаменная болезнь почек ($13,2 \pm 1,6\%$ и $10,9 \pm 1,8\%$ соответственно), болезни опорно-двигательной системы ($14,8 \pm 2,2\%$ и $12,4 \pm 2,0\%$ соответственно). Индекс полиморбидности в сравниваемых группах составлял $2,9 \pm 0,5$ и $3,1 \pm 0,6$ соответственно ($p > 0,05$). Информация о сопутствующей патологии получена из официальной медицинской документации. Пациенты сопоставляемых групп статистически значимо не различались также по продолжительности СД 2-го типа.

Среди 241 обследованного пациента 45–59 лет с ДР при СД 2-го типа проводилось определение биологического возраста по методике В.П. Войтенко и соавт. [13] с учётом гендерной принадлежности. При определении биологического возраста по методике В.П. Войтенко и соавт. [13] определялись и использовались следующие показатели: масса тела (МТ), систолическое (АДС) и диастолическое (АДД) артериальное давление, пульсовое артериальное давление (АДП), пробы Штанге (ЗДВ), статической балансировки (СБ) и самооценка здоровья (СОЗ), – по которым с использованием соответствующих формул для мужчин ($BV = 26,985 + 0,125 \times A\Delta C - 0,149 \times 3\Delta B + 0,723 \times CO3 - 0,151 \times CB$) и женщин ($BV = -1,463 + 0,415 \times A\Delta P + 0,248 \times MT + 0,694 \times CO3 - 0,14 \times CB$) рассчитывался биологический возраст. Должный биологический возраст (ДБВ) рассчитывался по формуле: у женщин $ДБВ = 0,581 \times KB + 17,24$; у мужчин $ДБВ = 0,694 \times KB + 18,56$, где KB – календарный возраст. Коэффициент скорости старения определялся по формуле: $БВ/ДБВ$.

Под биологическим возрастом понимался уровень развития, изменения или износа структуры либо функции элемента организма, функциональной системы, организма в целом, выраженный в единице времени [14]. Считается, что биологический возраст коррелирует с преждевременным (ускоренным) старением [15–17], и поэтому превышение биологического возраста над величиной календарного (хронологического) рассматривалось нами в данной работе в качестве интегрального показателя преждевременного (ускоренного) старения пациентов 45–59 лет с ДР при СД 2-го типа.

На основании разницы между биологическим и хронологическим (паспортным) возрастом устанавливался вариант старения: физиологический – при разнице между биологическим и хронологическим возрастом в диапазоне от $-2,9$ до $+2,9$ года, ускоренный (преждевременный) – при разнице между биологическим и хронологическим возрастом более чем 3 лет [14]. С учётом этого среди обследованного 241 пациента был выделен 51 пациент с физиологическим старением и 148 пациентов с ускоренным, у которых в соответствии с целью исследования выполнено изучение системного интерлейкинового профиля по единой методике. Пациенты сравниваемых групп были сопоставимы по сопутствующим соматическим заболеваниям, которые находились в стадии компенсации и не могли исказить результаты настоящего исследования.

Содержание интерлейкинов в плазме крови определялось иммуноферментным анализом с применением наборов «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург). Забор крови производился до проведения процедур и приёма лекарственных препаратов в утренние часы натощак. В плазме крови определяли содержание IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-13, IL-17.

Обследование пациентов выполнялось с учётом принципов надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и получения письменного информированного согласия пациентов (протокол № 148-Э от 09.02.2022).

При статистической обработке применялась программа Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США) и использовался непараметрический критерий χ^2 .

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средняя величина хронологического возраста в обследованной когорте пациентов 45–59 лет с ДР при СД 2-го типа составила $51,28 \pm 2,06$ года (рис. 1), а биологический возраст данной же группы составил $59,72 \pm 3,41$ года и статистически значимо отличался от хронологического возраста ($p < 0,01$), превышая величину последнего на $8,44 \pm 0,16$ года. Это, наряду с другими характеристиками и критериями биологического возраста, свидетельствует о преждевременном старении пациентов 45–59 лет с ДР при СД 2-го типа.

Преждевременное старение пациентов зрелого возраста с ДР при СД 2-го типа подтверждается и другими критериями, отражающими биологический возраст обследованной категории лиц. В частности, биологический возраст статистически значимо превышал должный биологический возраст, а разница между биологическим и должным биологическим возрастом составила $+9,11 \pm 0,69$ года, и тот факт, что вышеназванная разница оказалась более 5 лет, указывает, в соответствии с принятой градацией, на ускоренное старение пациентов 45–59 лет с ДР при СД 2-го типа. Утверждение о преждевременном старении пациентов 45–59 лет с ДР при СД 2-го типа базируется также и на величине коэффициента скорости старения, достигшего $1,18 \pm 0,02$.

Превышение биологического возраста календарного, отражающее преждевременное старение, установлено в 61,41 случая на 100 обследованных пациентов 45–59 лет с ДР при СД 2-го типа.

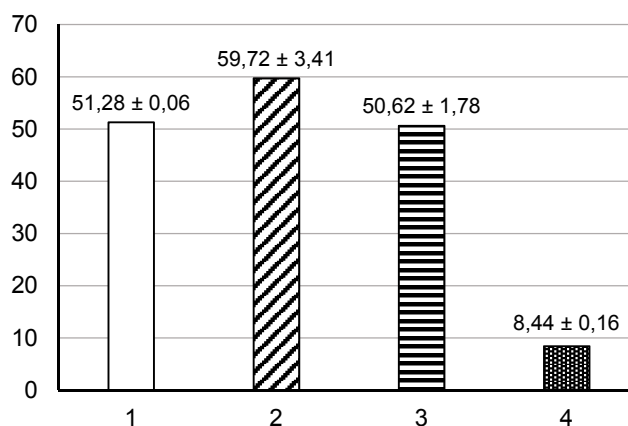


РИС. 1.

Соотношение календарного и биологического возраста у пациентов 45–59 лет с ДР при СД 2-го типа ($M \pm m$, годы): 1 – календарный возраст; 2 – биологический возраст; 3 – должный биологический возраст; 4 – разница между биологическим и хронологическим возрастом

FIG. 1.

The ratio of calendar and biological age in patients aged 45–59 years with diabetic retinopathy in type 2 diabetes mellitus ($M \pm m$, years): 1 – chronological age; 2 – biological age; 3 – proper biological age; 4 – the difference between biological and chronological age

Соответствие календарного и биологического возраста в этой же группе наблюдалось в 21,16 случая на 100 обследованных, что указывает на частоту нормального или физиологического старения, а превышение календарного возраста над биологическим – в 17,43 случая на 100 обследованных, что свидетельствует о замедлении старения.

Следовательно, СД 2-го типа и ДР способствуют ускорению старения большинства пациентов 45–59 лет, реализуемого на клеточном уровне патофизиологическими метаболическими процессами, возникающими вследствие гипергликемии и инсулинорезистентности. Другой причиной ускоренного старения пациентов 45–59 лет с ДР при СД 2-го типа могут служить изменения системного интерлейкинового профиля, установленные нами в ходе исследования (табл. 1).

Среди пациентов 45–59 лет с ДР при СД 2-го типа с превышением биологического возраста над календарным установлены более высокие уровни большинства системных провоспалительных интерлейкинов относительно пациентов 45–59 лет с ДР при СД 2-го типа с соответствием биологического и календарного возрастов. Так, ускорение биологического возраста сопровождается увеличением IL-1 α , IL-3, IL-5, IL-8, IL-13, IL-17. Многократное повышение экспрессии у пациентов с превышением биологического возраста над календарным характерно для провоспалительного IL-6.

ТАБЛИЦА 1

СОДЕРЖАНИЕ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ В КРОВИ ПАЦИЕНТОВ 45–59 ЛЕТ С ДР ПРИ СД 2-ГО ТИПА С ПРЕВЫШЕНИЕМ И СООТВЕТСТВИЕМ ПАРАМЕТРОВ БИОЛОГИЧЕСКОГО И КАЛЕНДАРНОГО ВОЗРАСТОВ ($M \pm m$, ПГ/МЛ)

TABLE 1

LEVELS OF INTERLEUKINS IN THE BLOOD OF PATIENTS AGED 45–59 YEARS WITH WITH DIABETIC RETINOPATHY IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS WITH ACCELERATION AND CONCORDANCE OF PARAMETERS OF BIOLOGICAL AND CHRONOLOGICAL AGE ($M \pm m$, PG/ML)

Интерлейкины крови	Пациенты с совпадением биологического и календарного возрастов	Пациенты с несовпадением биологического и календарного возрастов	<i>p</i>
IL-1 α	17,2 $\pm$ 0,6	20,8 $\pm$ 0,7	< 0,05
IL-1 β	13,4 $\pm$ 0,9	14,6 $\pm$ 0,7	> 0,05
IL-2	2,6 $\pm$ 0,4	3,1 $\pm$ 0,5	> 0,05
IL-3	3,3 $\pm$ 0,4	5,8 $\pm$ 0,4	< 0,01
IL-4	4,2 $\pm$ 0,4	2,0 $\pm$ 0,3	< 0,001
IL-5	3,6 $\pm$ 0,2	6,2 $\pm$ 0,5	< 0,001
IL-6	3,9 $\pm$ 0,6	20,8 $\pm$ 1,2	< 0,001
IL-7	4,8 $\pm$ 0,4	6,0 $\pm$ 0,5	> 0,05
IL-8	5,6 $\pm$ 0,7	11,5 $\pm$ 0,8	< 0,001
IL-9	8,7 $\pm$ 0,6	10,0 $\pm$ 0,7	> 0,05
IL-10	17,4 $\pm$ 0,7	6,2 $\pm$ 0,6	< 0,001
IL-13	0,5 $\pm$ 0,2	2,1 $\pm$ 0,4	< 0,001
IL-17	7,9 $\pm$ 0,7	16,5 $\pm$ 0,6	< 0,001

Однако среди противовоспалительных интерлейкинов крови у пациентов 45–59 лет с ДР при СД 2-го типа с превышением биологического возраста над календарным отмечалось статистически значимое снижение как IL-4, так и IL-10 по сравнению с пациентами 45–59 лет с ДР при СД 2-го типа с совпадением календарного и биологического возрастов.

Ускорение биологического возраста у пациентов 45–59 лет с ДР при СД 2-го типа не оказало статистически значимого влияния на уровень IL-1 β , IL-2 и IL-17, содержание которых было практически эквивалентным в обеих клинических группах ($p > 0,05$).

Рассмотренные результаты позволяют утверждать о повышении провоспалительной активности системных интерлейкинов и угнетении противовоспалительной активности у пациентов 45–59 лет с ДР при СД 2-го типа с ускоренным старением, вызванной превышением биологического возраста над календарным, то есть вследствие преждевременного старения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Связанное со старением воспаление в условиях систематической (хронической) гипергликемии вызывает активацию провоспалительных цитокинов [18]. В плазме крови у пациентов пожилого возраста с СД 2-го типа и ДР существенно повышается содержание провоспалительных цитокинов, включая TNF- α , IL-6, IL-8, IL-1 β , по сравнению с пациентами с аналогичной патологией зрелого возраста [1]. Отмечается, что уровни провоспалительных цитокинов TNF- α , IL-6 в крови связаны с процессом

старения, апоптозом, особенно у пациентов с СД 2-го типа и ДР [9, 19]. Провоспалительные цитокины, такие как TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8 и интерферон γ (IFN- γ), являются основными факторами иммунного воспаления при ДР у пожилых пациентов с СД 2-го типа. Повышенные концентрации TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8 и IFN- γ были обнаружены не только в плазме крови пожилых пациентов с ДР при СД 2-го типа, но и в водянистой влаге и стекловидном теле, а их изменение может быть связано с тяжестью ДР [1]. При этом концентрация TNF- α у пациентов с ДР при СД 2-го типа значительно отличается от таковой у здоровых людей [1]. Показан вклад IL-1 β в развитие ДР, уровень которого повышен в сыворотке крови и водянистой влаге [20]. Однако в настоящем исследовании у пациентов с ДР при СД 2-го типа с превышением биологического возраста календарного не выявлено статистически значимых различий в содержании IL-1 β , а имелась лишь тенденция к увеличению в плазме крови.

Ведущая роль в развитии такого офтальмологического осложнения СД 2-го типа, как ДР, по мнению исследователей [21], принадлежит IL-6. Показано также, что старение человека сопровождается 2–4-кратным увеличением в крови IL-6 [10], который может проявлять как провоспалительные свойства, стимулируя выработку антител и индуцируя острый воспалительный процесс, так и противовоспалительные, блокируя синтез воспалительных цитокинов [10]. Приоритетное значение IL-6 в ускоренном старении пациентов с ДР при СД 2-го типа установлено и в настоящем исследовании, что согласуется с вышеуказанной ведущей ролью IL-6 в старении человека. IL-6, с точки зрения геронтологии и старения организма человека, может не только способствовать ускоренно-

му старению, но и выступать фактором риска снижения функционального резерва иммунной системы и развития ограничений жизнедеятельности [9, 10]. Кроме того, более высокие уровни IL-6 у пожилых людей можно рассматривать как маркеры возраст-ассоциированных заболеваний, сопряжённых с ускоренным старением.

Помимо установленного многократного повышения в плазме крови IL-6 у пациентов с ДР при СД 2-го типа с превышением биологического возраста календарного диагностированы статистически значимые изменения других провоспалительных интерлейкинов, сопровождающиеся увеличением концентрации IL-13, IL-17, IL-8, IL-5. Данный факт указывает, безусловно, на участие перечисленных выше системных интерлейкинов в ускорении старения пациентов с ДР при СД 2-го типа. Однако остаётся неясным, играют ли воспалительные интерлейкины причинную роль в патологическом процессе ускоренного старения или действуют как медиаторы [9]. Ранее выполненные исследования показали, что более высокие уровни воспалительных цитокинов связаны с различными проявлениями старения человека, но эти результаты оказались непоследовательными, а выводы неоднозначными [19]. Установлены различия в содержании IL-6, TNF- α и IL-10 у пациентов с СД 2-го типа и ДР по сравнению с другими соматическими заболеваниями.

Преждевременное старение организма человека может быть вызвано снижением IL-10 в плазме крови при имеющейся резистентности к инсулину [7], в том числе установленное нами и у пациентов с ДР при СД 2-го типа с превышением биологического возраста над хронологическим. Именно снижение IL-10 среди противовоспалительных интерлейкинов на системном уровне оказалось более существенным у пациентов с ДР при СД 2-го типа с ускоренным старением. IL-10, вырабатываемый в основном макрофагами, отвечает за подавление провоспалительного ответа и предотвращает воспаление, а также высвобождение и активность воспалительных цитокинов, таких как IL-6, TNF- α и IL-1 β [6]. Напротив, нами обнаружен более низкий уровень IL-10 в плазме крови пациентов 45–59 лет с ДР при СД 2-го типа с диссоциацией биологического и календарного возрастов, то есть с ускоренным (с преждевременным) старением. Одновременно в указанной группе более низкой являлась и концентрация другого противовоспалительного IL-4, угнетение продукции которого было меньшим, чем IL-10. В экспериментальном исследовании показано, что IL-10 предотвращает связанные со старением воспаление и резистентность к инсулину. Согласно данному исследованию, противовоспалительный IL-10 играет потенциальную терапевтическую роль в профилактике преждевременного старения и лечении опосредованной старением резистентности к инсулину и способствует снижению повышенных уровней циркулирующих в крови воспалительных интерлейкинов у пожилых людей на фоне процессов старения.

О влиянии других системных интерлейкинов на старение человека, в том числе пациентов с ДР при СД 2-го типа, сведения крайне ограничены, а некоторые результаты получены на относительно небольшой выборке пациентов, объём которой не был репрезентативным [6, 13].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Среди пациентов 45–59 лет, страдающих ДР при СД 2-го типа, с превышением биологического возраста над календарным, то есть ускоренное старение встречается более чем в половине случаев. Пациенты с ДР при СД 2-го типа с ускоренным старением характеризуются статистически значимыми различиями концентрации в плазме крови большинства изученных системных интерлейкинов. У пациентов с ДР при СД 2-го типа с ускоренным старением по сравнению с пациентами с ДР при СД 2-го типа с физиологическим старением выявлено статистически значимое существенное увеличение в плазме крови IL-6, IL-8, IL-13, IL-17 и снижение уровня противовоспалительных интерлейкинов IL-4 и IL-10. Установленная диссоциация интерлейкинов показывает участие иммунной системы в ускорении старения пациентов с ДР при СД 2-го типа, а вышеназванные системные интерлейкины можно использовать в качестве иммунологических предикторов ускоренного старения у таких пациентов.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Gui F, You Z, Fu S, Wu H, Zhang Y. Endothelial dysfunction in diabetic retinopathy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020; 11: 591. doi: 10.3389/fendo.2020.00591
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Исаков М.А., Железнякова А.В. Атлас регистра сахарного диабета Российской Федерации. Статус 2018 г. *Сахарный диабет*. 2019; 22(2S): 4-61. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, Isakov MA, Zheleznyakova AV. Atlas of diabetes register in Russian Federation, status 2018. *Diabetes Mellitus*. 2019; 22(2S): 4-61. (In Russ.)]. doi: 10.14341/DM12208
3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: Клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021. *Сахарный диабет*. 2021; 24(3): 204-221. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, Isakov MA. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: Clinical and statistical analysis according to the Federal diabetes register data of 01.01.2021. *Diabetes Mellitus*. 2021; 24(3): 204-221. (In Russ.)]. doi: 10.14341/dm12759
4. Агарков Н.М., Лев И.В., Таныгин М.О., Коровин Е.Н. Социальная функциональная активность пациентов с диабетической ретинопатией. *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2022; 8(4): 516-523. [Agarkov NM, Lev IV, Tanygin MO, Korovin EN. Social functional activity of patients with diabetic retinopathy. *Research Results in Biomedicine*. 2022; 8(4): 516-523. (In Russ.)]. doi: 10.18413/2658-6533-2022-8-4-09
5. Агарков Н.М., Лев И.В., Османов Р.Э. Влияние сочетанной диабетической ретинопатии и катаракты на инструментальную

функциональную активность пациентов. *Успехи геронтологии*. 2022; 35(3): 413-417. [Agarkov NM, Lev IV, Osmanov RE. Effect of combined diabetic retinopathy and cataract on instrumental functional activity of patients. *Uspekhi gerontologii*. 2022; 35(3): 413-417. (In Russ.)]. doi: 10.34922/ae.2022.35.3.013

6. Levine ME, Harrati A, Crimmins EM. Predictors and implications of accelerated cognitive aging. *Biodemography Soc Biol*. 2018; 64(2): 83-101. doi: 10.1080/19485565.2018.1552513

7. Liu Z, Kuo PL, Horvath S, Crimmins E, Ferrucci L, Levine M. A new aging measure captures morbidity and mortality risk across diverse subpopulations from NHANES IV: A cohort study. *PLoS Med*. 2018; 15(12): e1002718. doi: 10.1371/journal.pmed.1002718

8. Ahmed MH, Awadalla H, Osman M, Tahir H, Almobarak AO. Ethnicity and diabetes complications in Sudanese population: The need for further genetic population testing. *Diabetes Metab Syndr*. 2019; 13(1): 430-433. doi: 10.1016/j.dsx.2018.10.017

9. Wennberg AM, Hagen CE, Machulda MM, Knopman DS, Petersen RC, Mielke MM. The cross-sectional and longitudinal associations between IL-6, IL-10, and TNF α and cognitive outcomes in the Mayo Clinic study of aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2019; 74(8): 1289-1295. doi: 10.1093/gerona/gly217

10. Kurowska A, Bodys-Cupak I, Staszkiwicz M, Szklarczyk J, Zalewska-Puchała J, Kłis-Kalinowska A, et al. Interleukin-6 and melatonin as predictors of cognitive, emotional and functional ageing of older people. *Int J of Environ Res Public Health*. 2020; 17(10): 3623. doi: 10.3390/ijerph17103623

11. Bauer N, Maisuls I, Pereira A, Reinhardt D, Erpaneedi R, Kirschnick N, et al. Genetically encoded dual fluorophore reporters for graded oxygen-sensing in light microscopy. *Biosens Bioelectron*. 2023; 221: 114917. doi: 10.1016/j.bios.2022.114917

12. Астахов Ю.С., Тургель В.А. Телемедицина в офтальмологии. Часть 1. Общая телеофтальмология. *Офтальмологические ведомости*. 2020; 13(1): 43-52. [Astakhov YS, Turgel VA. Telemedicine in ophthalmology. Part 1. Common teleophthalmology. *Ophthalmology Reports*. 2020; 13(1): 43-52. (In Russ.)]. doi: 10.17816/OV19112

13. Маркина Л.Д. *Определение биологического возраста человека методом В.П. Войтенко*. Владивосток: Владивостокский государственный медицинский университет; 2001. [Markina LD. *Determining a person's biological age using V.P. Voitenko's method*. Vladivostok; 2001. (In Russ.)].

14. Heaney JL, Phillips AC, Carroll D. Ageing, physical function, and the diurnal rhythms of cortisol and dehydroepiandrosterone. *Psychoneuroendocrinology*. 2012; 37(3): 341-349. doi: 10.1016/j.psyneuen.2011.07.001

15. Wu JW, Yaqub A, Ma Y, Koudstaal W, Hofman A, Ikram MA, et al. Biological age in healthy elderly predicts aging-related diseases including dementia. *Sci Rep*. 2021; 11(1): 15929. doi: 10.1038/s41598-021-95425-5

16. Дубашевский Р.А. Биологический возраст и темпы старения людей старческой группы и долгожителей с полиморбидностью. *Научное обозрение. Педагогические науки*. 2019; 5-4: 49-52. [Dubashevsky RA. Biological age and rate of aging of people of the senile group and centenarians with multimorbidity. *Nauchnoe obozrenie. Pedagogicheskie nauki*. 2019; 5-4: 49-52. (In Russ.)].

17. Глазкова П.А., Бабенко А.Ю., Кононова Ю.А., Глазков А.А., Загаров С.С., Ковалева Ю.А., и др. Балльная оценка тяжести функционального поражения сердечно-сосудистой системы у пациентов с сахарным диабетом. *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова*. 2021; 16(3): 18-24. [Glazkova PA, Babenko AYU, Kononova YuA, Glazkov AA, Zagarov SS, Kovaleva YuA, et al. Scale for scoring the severity of functional impairment of the cardiovascular system in patients with diabetes mellitus. *Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center*. 2021; 16(3): 18-24. (In Russ.)]. doi: 10.25881/20728255_2021_16_3_18

18. Dagdeviren S, Jung DY, Friedline RH, Noh HL, Kim JH, Patel PR, et al. IL-10 prevents aging-associated inflammation and insulin resistance in skeletal muscle. *FASEB J*. 2017; 31(2): 701-710. doi: 10.1096/fj.201600832R

19. Keegan AP, Paris D, Luis CA, Abdullah L, Ait-Ghezala G, Beaulieu-Abdelahad D, et al. Plasma cytokine IL-6 levels and subjective cognitive decline: Preliminary findings. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2018; 33(2): 358-363. doi: 10.1002/gps.4752

20. Wooff Y, Man SM, Aggio-Bruce R, Natoli R, Fernando N. IL-1 family members mediate cell death, inflammation and angiogenesis in retinal degenerative diseases. *Front Immunol*. 2019; 10: 1618. doi: 10.3389/fimmu.2019.01618

21. Rusnak S, Vrzalova J, Sobotova M, Hecova L, Ricarova R, Topolcan O. The measurement of intraocular biomarkers in various stages of proliferative diabetic retinopathy using multiplex xMAP technology. *J Ophthalmol*. 2015; 2015: 424783. doi: 10.1155/2015/424783

Сведения об авторах

Лев Инна Валерьевна – кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог, заведующая I офтальмологическим отделением, Тамбовский филиал ФГАУ «НМИЦ «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России, e-mail: mihina.inna@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3436-4059>

Агарков Николай Михайлович – доктор медицинских наук, профессор кафедры биомедицинской инженерии, ФГБОУ ВО «Юго-Западный государственный университет»; старший научный сотрудник лаборатории «Проблемы старения», ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», e-mail: vitalaxen@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4821-3692>

Копылов Андрей Евгеньевич – кандидат медицинских наук, заведующий отделением лазерного рефракционного центра, Тамбовский филиал ФГАУ «НМИЦ «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России, e-mail: mntk@mntk-tambov.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3536-1645>

Information about the authors

Inna V. Lev – Cand. Sc. (Med.), Ophthalmologist, Head of the Ophthalmological Unit No. 1, Tambov Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, e-mail: mihina.inna@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3436-4059>

Nikolay M. Agarkov – Dr. Sc. (Med.), Professor at the Department of Biomedical Engineering, South-Western State University; Senior Research Officer at the Laboratory "Aging problems", Belgorod State National Research University, e-mail: vitalaxen@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4821-3692>

Andrey N. Kopylov – Cand. Sc. (Med.), Head of the Department of the Laser Refraction Center, Tambov Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, e-mail: mntk@mntk-tambov.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3536-1645>

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ РЕФРАКЦИОННОГО ЭФФЕКТА SMILE В КОРРЕКЦИИ МИОПИИ ВЫСОКОЙ СТЕПЕНИ

Писаревская О.В.¹,
Щуко А.Г.^{1, 2, 3},
Ивлева Е.П.¹,
Хлебникова Л.С.¹

¹ Иркутский филиал ФГАУ «НМИЦ
«МНТК «Микрохирургия глаза»
имени академика С.Н. Фёдорова»
Минздрава России (664033, г. Иркутск,
ул. Лермонтова, 337, Россия)

² Иркутская государственная
медицинская академия последипломного
образования – филиал ФГБОУ ДПО
«Российская медицинская академия
непрерывного профессионального
образования» Минздрава России (664049,
г. Иркутск, Юбилейный, 100, Россия)

³ ФГБОУ ВО «Иркутский государственный
медицинский университет»
Минздрава России (664003, г. Иркутск,
ул. Красного Восстания, 1)

Автор, ответственный за переписку:
Писаревская Олеся Валерьевна,
e-mail: lesya_pisarevsk@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Разработать математическую модель изменения рефракции роговицы при фемтолазер-ассистированной экстракции линтукулы через малый операционный доступ и на этой основе предложить технологию модифицированного расчёта параметров операции и доказать её эффективность.

Материал и методы. В исследование вошёл 191 пациент с миопией высокой степени. Все пациенты были разделены на две группы: первую группу составили 55 человек, которые были прооперированы методом SMILE (SMall Incision Lenticule Extraction) по стандартным расчётам; во вторую группу – 136 пациентов, прооперированных методом SMILE, с модифицированным расчётом параметров хирургического вмешательства на основе разработанной математической модели рефракционного эффекта операции. **Результаты.** При оценке рефракционного эффекта пациентов, прооперированных по стандартной технологии, установлено, что достичь рефракции, отличающейся от эметропии на $\pm 0,5$ дптр, удалось лишь в 51 % случаев, у остальных пациентов был получен планируемый остаточный рефракционный эффект, который в среднем составил $-1,96 \pm 0,29$ дптр.

У пациентов, прооперированных по модифицированной технологии, уже в первые сутки удалось достичь статистически значимо лучшего рефракционного результата. Отклонение рефракции более $\pm 1,0$ дптр было получено лишь в 1 % случаев, отклонение от расчётной рефракции $\pm 0,5$ дптр было достигнуто в 82 % случаев, при этом средние значения к году составили $-0,24 \pm 0,57$.

Выводы. Разработанная технология модифицированного расчёта параметров операции SMILE для коррекции миопии высокой степени позволяет получить оптимальный рефракционный эффект с соблюдением правил безопасности при исходно неблагоприятных для рефракционной хирургии структурно-функциональных показателях глаза.

Ключевые слова: миопия высокой степени, SMILE, математическая модель, регрессионное уравнение

Статья поступила: 09.06.2023

Статья принята: 01.08.2023

Статья опубликована: 28.09.2023

Для цитирования: Писаревская О.В., Щуко А.Г., Ивлева Е.П., Хлебникова Л.С. Математическое моделирование рефракционного эффекта SMILE в коррекции миопии высокой степени. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(4): 177-185. doi: 10.29413/ABS.2023-8.4.20

MATHEMATICAL MODELING OF THE REFRACTIVE EFFECT OF SMILE SURGERY IN HIGH DEGREE MYOPIA CORRECTION

Pisarevskaya O.V.¹,
Shchuko A.G.^{1,2,3},
Ivleva Ye.P.¹,
Khlebnikova L.S.¹

¹ Irkutsk Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution (Lermontova str. 337, Irkutsk 664033, Russian Federation)

² Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (Yubileyniy 100, Irkutsk 664049, Russian Federation)

³ Irkutsk State Medical University (Krasnogo Vosstaniya str. 1, Irkutsk 664003, Russian Federation)

Corresponding author:
Olesya V. Pisarevskaya,
e-mail: lesya_pisarevsk@mail.ru

ABSTRACT

The aim of the study. To develop a mathematical model of changes in corneal refraction during femtosecond laser-assisted lenticule extraction through a small surgical incision and, on this basis, to propose a technology for modified calculation of surgical parameters and to prove its effectiveness.

Material and methods. The study included 191 patients with high myopia. They were divided into two groups: group 1 consisted of 55 patients who were had SMILE (SMall Incision Lenticule Extraction) surgery with standard calculations; group 2 included 136 patients who had SMILE surgery with a modified calculation of surgical parameters based on the developed mathematical model of the refractive effect of the surgery.

Results. When assessing the refractive effect of patients who were operated using standard technology, it was found that it was possible to achieve a refraction different from emmetropia for ± 0.5 D only in 51 % of cases; in the remaining patients, the planned residual refractive effect was obtained and averaged -1.96 ± 0.29 D. In patients operated using the modified technology, a statistically significantly better refractive result was achieved already on the first day. A refractive error of more than ± 1.0 D was obtained in only 1 % of cases; a deviation from the calculated refraction of ± 0.5 D was achieved in 82 % of cases, with the average values by 1 year -0.24 ± 0.57 D.

Conclusions. The developed technology of a modified calculation of the parameters of the SMILE surgery for high myopia correction makes it possible to obtain an optimal refractive effect in compliance with safety rules when the structural and functional parameters of the eye are initially unfavorable for refractive surgery.

Key words: high myopia, SMILE, mathematical model, regression equation

Received: 09.06.2023
Accepted: 01.08.2023
Published: 28.09.2023

For citation: Pisarevskaya O.V., Shchuko A.G., Ivleva Ye.P., Khlebnikova L.S. Mathematical modeling of the refractive effect of SMILE surgery in high degree myopia correction. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(4): 177-185. doi: 10.29413/ABS.2023-8.4.20

В настоящий момент миопия является самой распространённой аномалией рефракции, заболеваемость которой имеет тенденцию к росту в связи со значительным увеличением зрительной нагрузки, особенно на близком расстоянии [1, 2]. По данным Всемирной организации здравоохранения, около 290 млн человек в мире имеют близорукость. Только в Российской Федерации миопией страдают 3,1 млн человек, что составляет 2158,2 на 100 тыс. населения, причём 70 % из числа этих больных составляют лица в возрасте 20–40 лет [3].

В связи с этим коррекция аномалий рефракции, в частности миопии, является актуальной проблемой современной офтальмологии. Особое место в коррекции миопии различной степени занимает кераторефракционная хирургия с использованием как эксимерных, так и фемтосекундных лазеров.

Начиная с 2010–2011 года лидирующие позиции среди других кераторефракционных вмешательств стали занимать микроинвазивные технологии, основанные на фемтолазерном формировании и последующем удалении корнеальной лентиккулы, и в первую очередь операция SMILE (SMall Incision Lenticule Extraction) – экстракция роговичной лентиккулы через малый доступ [4–6]. Ключевым отличием данного метода от других технологий лазерной коррекции зрения является возможность изменения преломляющей силы роговицы без формирования обширного корнеального лоскута и/или поверхностной кератэктомии, что является необходимыми этапами методов ЛАЗИК, ФемтоЛАЗИК и фоторефракционной кератэктомии.

Современные исследования эффективности операции SMILE демонстрируют возможность коррекции

близорукости средней степени с отклонением расчётной рефракции $\pm 1,0$ дптр в 100 % случаев, $\pm 0,5$ дптр – в 93–97 % случаев [7–9].

Однако при близорукости высокой степени достичь квалифицированного рефракционного эффекта удаётся не всегда, что обусловлено исходной диспропорцией между высокой степенью аметропии и недостаточной толщиной роговицы.

Это определило **цель исследования** – разработать математическую модель изменения рефракции роговицы при фемтолазер-ассистированной экстракции лентиккулы через малый операционный доступ и на этой основе предложить технологию модифицированного расчёта параметров операции и доказать её эффективность.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено исследование 191 пациента с миопией высокой степени, которые были разделены на две группы. Первую группу составили 55 человек, которые были прооперированы методом SMILE по стандартным расчётам, заложенным в программное обеспечение лазера VisuMax (Zeiss, Германия). Во вторую группу включены 136 пациентов, прооперированных методом SMILE с модифицированным расчётом параметров хирургического вмешательства на основе разработанной математической модели рефракционного эффекта операции.

Демографическая и клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

ТАБЛИЦА 1
ДЕМОГРАФИЧЕСКАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ
ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ (M $\pm$ S)

Показатели	1-я группа (стандартная технология)	2-я группа (модифицированная технология)	P_U
Количество глаз	55	136	
Возраст, лет	29,71 $\pm$ 4,71	27,83 $\pm$ 6,06	0,28
М, %	46,4 %	53,7 %	
Пол			
Ж, %	53,6 %	46,3 %	
Сила преломления роговицы, дптр	43,29 $\pm$ 1,31	43,75 $\pm$ 1,62	0,20
Аксиальная длина глаза, мм	26,18 $\pm$ 0,55	26,55 $\pm$ 1,48	0,55
Некорригированная острота зрения	0,04 $\pm$ 0,15	0,03 $\pm$ 0,16	0,17
Корректируемая острота зрения	0,88 $\pm$ 0,18	0,93 $\pm$ 0,11	0,08
Толщина роговицы, мкм	536,48 $\pm$ 24,06	534,73 $\pm$ 12,88	0,73
Сферический компонент рефракции, дптр	–6,94 $\pm$ 0,67	–6,95 $\pm$ 0,79	0,97
Цилиндрический компонент рефракции, дптр	–1,15 $\pm$ 0,84	–1,06 $\pm$ 0,72	0,6
Сферозэквивалент, дптр	–7,52 $\pm$ 0,66	–7,48 $\pm$ 0,79	0,83

TABLE 1
DEMOGRAPHIC AND CLINICAL CHARACTERISTICS
OF PATIENTS (M $\pm$ S)

Обследование пациентов проводилось с использованием высокотехнологичных методов, позволяющих оценить анатомические и оптические параметры глаза.

Для оценки структурно-функционального состояния органа зрения использовались:

1) рефрактометрия в естественных условиях и в условиях медикаментозного мидриаза (после 3-кратной инстилляции комбинированного препарата, содержащего 8 мг тропикамида и 50 мг фенилэфрина гидрохлорида в 1 мл раствора, с интервалом 15 мин);

2) кератометрия (аппарат RC-5000 (Tomey, Япония));

3) визометрия вдаль без коррекции и с максимальной коррекцией монокулярно и бинокулярно (проектор знаков АСР 6 (Торсон, Япония), фороптер CV 5000 (Торсон, Япония)).

Толщину роговицы измеряли с помощью прибора Pentacam HR (Oculus, Германия); не только оценивали среднюю толщину роговицы, но и определяли самую тонкую её точку, оценивали данные оптической биометрии на приборе OA-2000 (Tomey, Япония).

Обследования проводили перед операцией и в послеоперационном периоде с кратностью 1, 5 суток, 3, 6, 12 месяцев после операции.

Статистический анализ результатов исследования проведён с применением компьютерной программы Statistica 10 (StatSoft Inc., США). Результаты исследований были проанализированы методом вариационной статистики и включали следующие этапы: дескриптивный, сравнительный и многофакторный регрессионный анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На первом этапе исследования был проведён сравнительный анализ показателей рефракции у пациен-

тов с миопией высокой степени до и после коррекции аметропии методом SMILE по стандартной технологии на всех этапах наблюдения. Установлено, что достичь рефракции, отличающейся от эметропии на $\pm 0,5$ дптр, удалось лишь в 51 % случаев, у остальных пациентов был получен планируемый остаточный рефракционный эффект, который в среднем составил $-1,96 \pm 0,29$ дптр (см. рис. 3а).

Для определения ключевых параметров, участвующих в формировании рефракционного эффекта, отдельно оценивались расчётные характеристики операции (табл. 2 – 1-я группа). На основании всей совокупности данных была построена регрессионная модель безусловного прогнозирования, в которой в качестве зависимой переменной был принят сферический эквивалент, полученный в отдалённом послеоперационном периоде, в качестве предикторов – исходные характеристики оптической системы глаза и расчётные параметры операции.

Была получена следующая регрессионная модель:

$$Y = 0,074 \times X_1 + 0,00038 \times X_2 + 0,0156 \times X_3 - 0,146 \times X_4 - 0,41 \times X_5 + 0,013 \times X_6,$$

где $R^2 = 0,66$; $p < 0,0001$; Y – остаточная рефракция (дптр); X_1 – исходный сферозэквивалент (дптр); X_2 – толщина роговицы (мкм); X_3 – толщина роговичного клапана (мкм); X_4 – диаметр оптической зоны (мм); X_5 – нейтральный оптический слой (мкм) (минимальная толщина лентикулы); X_6 – остаточная толщина стромального ложа (мкм).

Математически был рассчитан процентный вклад предикторов регрессионного уравнения (табл. 3), из которого видно, что наибольший вклад в формирование рефракционного эффекта вносят толщина роговичного клапана, исходный сферозэквивалент и диаметр оптической зоны.

ТАБЛИЦА 2
ПРЕДОПЕРАЦИОННЫЕ РАСЧЁТНЫЕ ПАРАМЕТРЫ

Показатели	1-я группа (стандартная технология)	2-я группа (модифицированная технология)	P_U
Толщина роговичного клапана	$122 \pm 4,22$	$102,94 \pm 5,72$	0,0001
Диаметр роговичного клапана	$7,73 \pm 0,07$	$7,51 \pm 0,28$	0,00035
Ширина сечения роговичного доступа, мм	$2,35 \pm 0,64$	$2,6 \pm 0,23$	0,0001
Оптическая зона, мм	$7,0 \pm 0,01$	$6,57 \pm 0,39$	0,0001
Минимальная толщина лентикулы (нейтральный оптический слой), мкм	$15,0 \pm 0$	$10,0 \pm 0$	0,0001
Максимальная толщина лентикулы, мкм	$129,48 \pm 11,03$	$136,1 \pm 16,98$	0,01
Остаточная толщина роговицы, мкм	$284,82 \pm 5,44$	$297,69 \pm 8,76$	0,0001

TABLE 2
PREOPERATIVE DESIGN PARAMETERS

ТАБЛИЦА 3
ПРОЦЕНТНЫЙ ВКЛАД ПРЕДИКТОРОВ РЕГРЕССИОННОГО УРАВНЕНИЯ
TABLE 3
PERCENTAGE CONTRIBUTION OF PREDICTORS FROM THE REGRESSION EQUATION

Предикторы	Вклад (%)
Исходный сферозэквивалент, дптр	14,88 %
Толщина роговицы, мкм	6,86 %
Толщина роговичного клапана, мкм	18,37 %
Диаметр оптической зоны, мм	14,01 %
Нейтральный оптический слой, мкм	8,96 %
Остаточная толщина роговицы, мкм	3,93 %
Всего	67,01 %

Проверка предсказанных и полученных данных пациентов первой группы подтвердила высокую степень предсказуемости результата с использованием разработанной математической модели.

Для автоматизированного применения в клинической практике данная оригинальная математическая модель рефракционного эффекта операции SMILE была адаптирована с учётом полученной базы данных, где в качестве зависимой переменной был принят такой показатель, как остаточная толщина роговичного ложа.

$$RST = X_1 - X_2 - (2,68 \times X_3 - 0,52 \times X_3 \times X_4 + 0,97 \times X_4 - 38,29) \times X_5 - 2,21 \times X_4 - X_6 + 10,12,$$

где RST – остаточная толщина роговичного ложа (мкм); X_1 – исходная толщина роговицы (мкм); X_2 – толщина роговичного клапана (мкм); X_3 – исходная кривизна роговицы (мм); X_4 – диаметр оптической зоны (мм); X_5 – исходный сферозэквивалент (дптр); X_6 – нейтрально оптический слой (мкм) (минимальная толщина лин-тикулы).

С применением разработанной медицинской технологии модифицированного расчёта параметров операции SMILE (утверждена локальным этическим комитетом Иркутского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России; протокол № 6 от 8.06.2015) было прооперировано и проанализирована эффективность лечения 136 пациентов с миопией высокой степени, которые составили вторую группу исследования (табл. 1 – 2-я группа).

Для подтверждения эффективности и безопасности коррекции миопии высокой степени по разработанной модифицированной технологии был проведён сравнительный анализ полученных результатов в различные сроки послеоперационного периода.

Было установлено, что в раннем послеоперационном периоде (1-е и 5-е сутки) острота зрения пациентов, прооперированных методом SMILE по стандартной технологии, была статистически значимо ниже, чем у пациентов, прооперированных с модифицированным расчётом параметров операции. Так, в первые сутки у пациентов первой группы она варьировала от 0,2 до 0,8, составляя в среднем $0,43 \pm 0,16$; в груп-

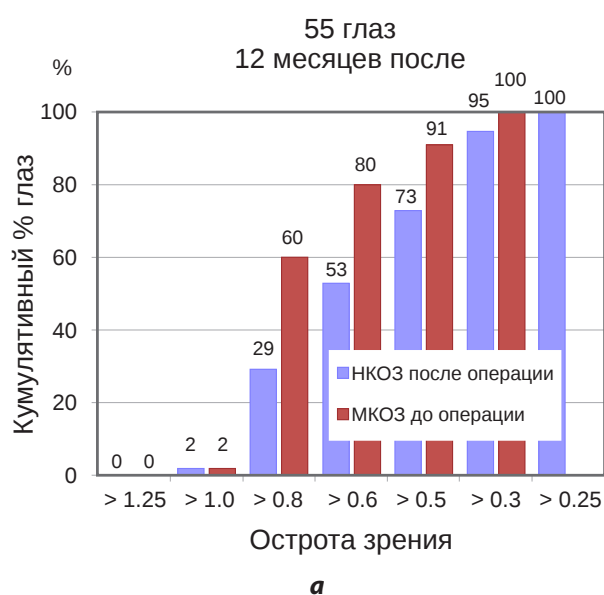


РИС. 1.
Распределение пациентов (кумулятивный % глаз) с миопией высокой степени в зависимости от остроты зрения, полученной через 12 месяцев после операции SMILE по стандартной (а) и модифицированной (б) технологии

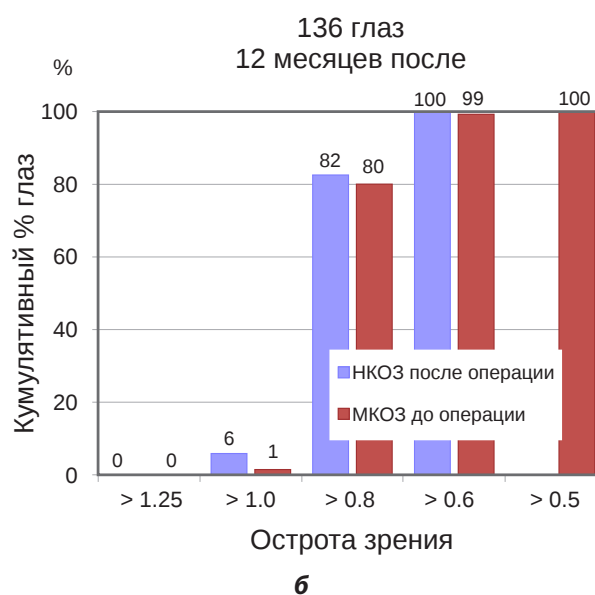


FIG. 1.
Distribution of patients (cumulative % of eyes) with high myopia depending on visual acuity obtained 12 months after SMILE surgery using standard (а) and modified (б) technology

пе с модифицированной технологией расчёта операции – от 0,7 до 1,0 ($0,90 \pm 0,12$; $p = 0,01$), статистически значимо превышая значения группы сравнения. К 5-м суткам после операции острота зрения незначительно улучшилась до $0,47 \pm 0,16$ и $0,94 \pm 0,13$ в 1-й и 2-й группах исследования соответственно ($p = 0,01$). Такая тенденция сохранялась через 3 месяца наблюдения ($0,47 \pm 0,22$ и $0,93 \pm 0,11$; $p = 0,01$). К 1 году параметры некорригированной остроты зрения практически не изменились и соответствовали $0,58 \pm 0,19$ и $0,94 \pm 0,14$ соответственно ($p = 0,01$) (рис. 1). Корригированная острота зрения составляла $0,91 \pm 0,07$ и $0,97 \pm 0,02$ соответственно ($p = 0,23$).

Сравнительный анализ корригированной остроты зрения в предоперационном периоде и некорригированной остроты зрения через 12 месяцев после операции у пациентов, оперированных методом SMILE по стандартной технологии, установил потерю 1 строчки в 5 % случаев, 2 строчек и более – в 9,1 % случаев (рис. 2а). У пациентов, прооперированных по модифицированной технологии, потеря остроты зрения на одну строчку была отмечена в 4 % случаев, на 2 строчки и более – лишь в 1,5 % (рис. 2б). Необходимо отметить, что превышение дооперационных показателей остроты зрения после операции SMILE в первой группе наблюдалось у 2 % пациентов, во второй – у 6 %.

Сравнительный анализ результатов изменения клинической рефракции также продемонстрировал статистически значимые отличия в двух группах (рис. 3).

Так, у пациентов с миопией, прооперированных по стандартной технологии, на 1-е сутки после опера-

ции была получена остаточная миопическая рефракция, сферический компонент которой варьировал от $-0,75$ до $-3,0$ дптр, составив в среднем $-1,90 \pm 0,69$ дптр, на 5-е сутки он составил $-1,86 \pm 0,57$ дптр (рис. 3а).

У пациентов, прооперированных по модифицированной технологии, уже в 1-е сутки удалось достичь статистически значимо лучшего рефракционного результата. Средние значения составили $-0,08 \pm 0,51$ дптр (от $-1,5$ до $+0,75$ дптр; $p = 0,01$). Данный эффект сохранялся на всех этапах послеоперационного периода наблюдения. К 12 месяцам после операции сферический компонент рефракции составил $-1,96 \pm 0,29$ в первой группе и $-0,24 \pm 0,57$ во второй ($p = 0,01$) (рис. 3б). То есть в подавляющем большинстве случаев у пациентов, прооперированных по модифицированной технологии, был достигнут квалифицированный рефракционный результат.

У пациентов, прооперированных по стандартной технологии, отклонение от расчётной рефракции $\pm 1,0$ дптр было отмечено в 71 % случаев, $\pm 0,5$ дптр – в 51 %, то есть отклонение от планируемой рефракции более одной диоптрии было получено у 29 % пациентов (рис. 4а). У пациентов, прооперированных с использованием модифицированного расчёта параметров операции, отклонение более $\pm 1,0$ дптр было получено лишь в 1 % случаев, отклонение от расчётной рефракции $\pm 0,5$ дптр – в 82 % (рис. 4б).

У пациентов обеих групп была установлена статистически значимая взаимосвязь между планируемым и полученным рефракционным результатом. Несмотря на сопоставимые коэффициенты детерминации,

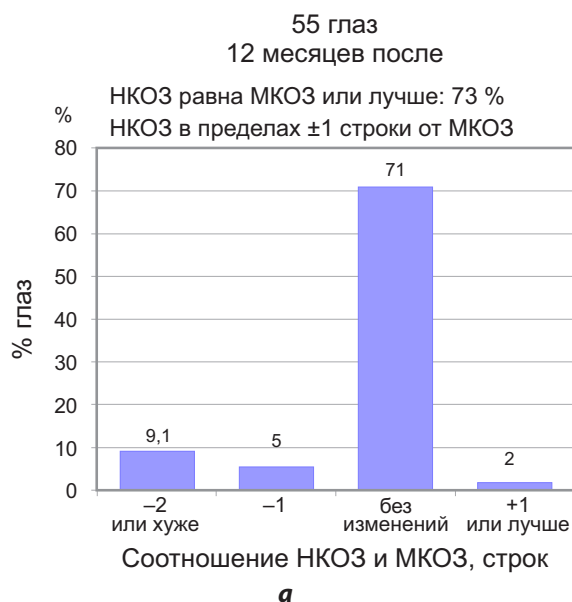


РИС. 2.

Соотношение некорригированной и максимально корригированной остроты зрения у пациентов с миопией высокой степени после рефракционной операции SMILE по стандартной (а) и модифицированной (б) технологии в отдалённом послеоперационном периоде

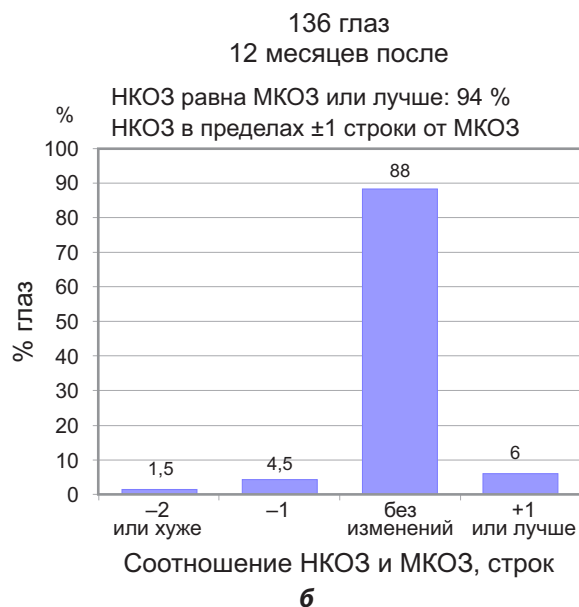


FIG. 2.

Ratio of uncorrected and maximally corrected visual acuity in patients with high myopia after refractive SMILE surgery using standard (а) and modified (б) technologies in a long-term postoperative period

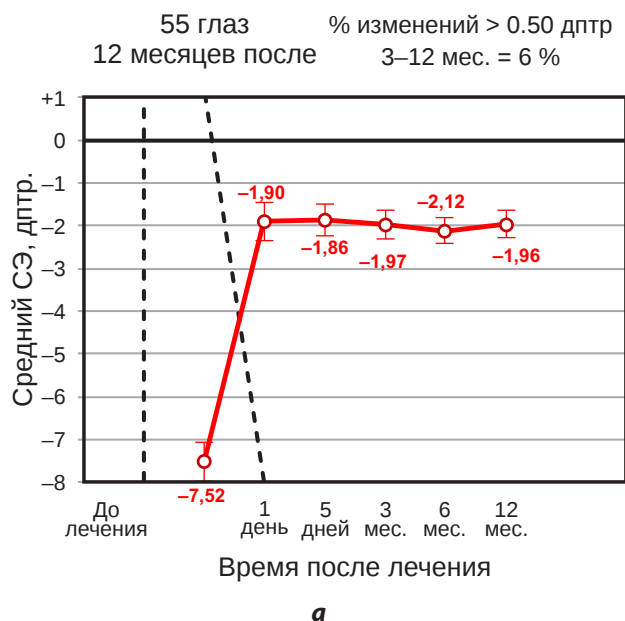


РИС. 3.

Динамика изменения сферического эквивалента (СЭ) рефракции в различные сроки послеоперационного периода у пациентов, прооперированных методом SMILE по стандартной (а) и модифицированной (б) технологии

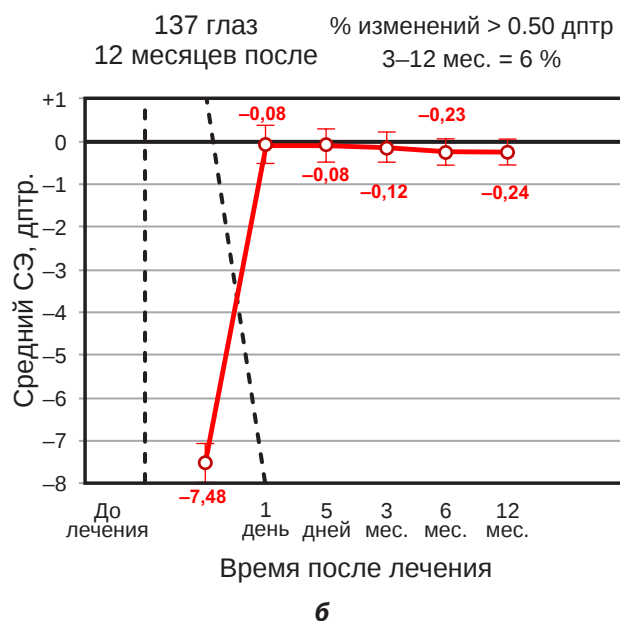


FIG. 3.

Dynamics of changes in the spherical equivalent (CЭ) of refraction at different terms of postoperative period in patients after SMILE surgery using standard (а) and modified (б) technology



РИС. 4.

Распределение пациентов в зависимости от сферического эквивалента, полученного в позднем послеоперационном периоде после операции SMILE по стандартной (а) и модифицированной (б) технологии

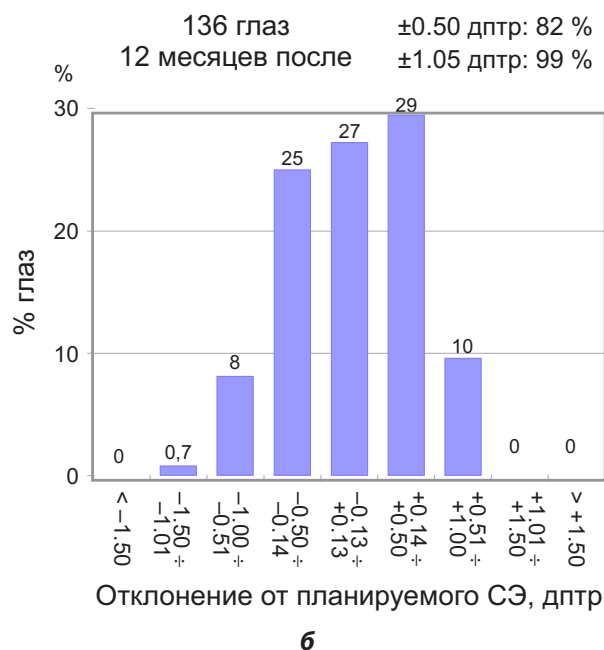


FIG. 4.

Distribution of patients depending on the spherical equivalent obtained in the late postoperative period after SMILE surgery using standard (а) and modified (б) technology

у пациентов 1-й группы отмечено значительное отклонение наблюдаемых значений от линии регрессии в сторону недокоррекции (рис. 5а), тогда как во 2-й группе отклонения предсказанного по модели значения от среднего значения были минимальными (рис. 5б).

Таким образом, разработанная математическая модель и выделение ключевых параметров формирования рефракционного эффекта операции SMILE делают возможными на этапе предоперационной диагностики моделирование параметров операции, прогноз рефракции

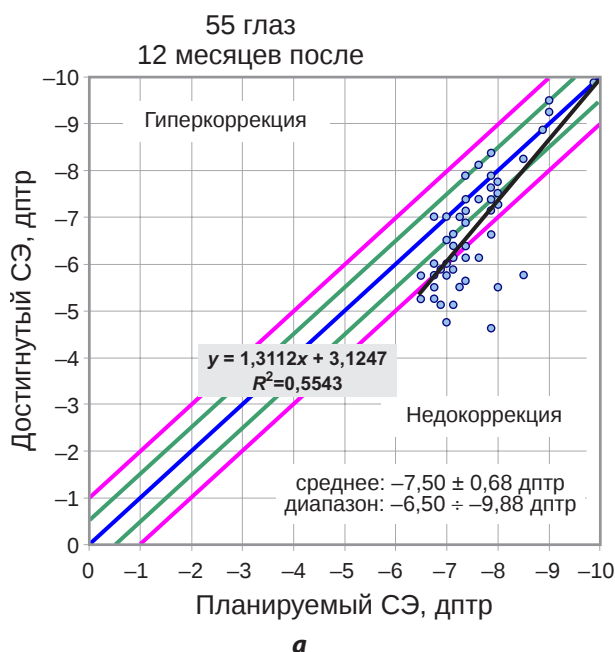


РИС. 5.

Линейный регрессионный анализ зависимости между планируемым и полученным сферическим эквивалентом рефракции в группах после операции SMILE по стандартной (а) и модифицированной (б) технологии

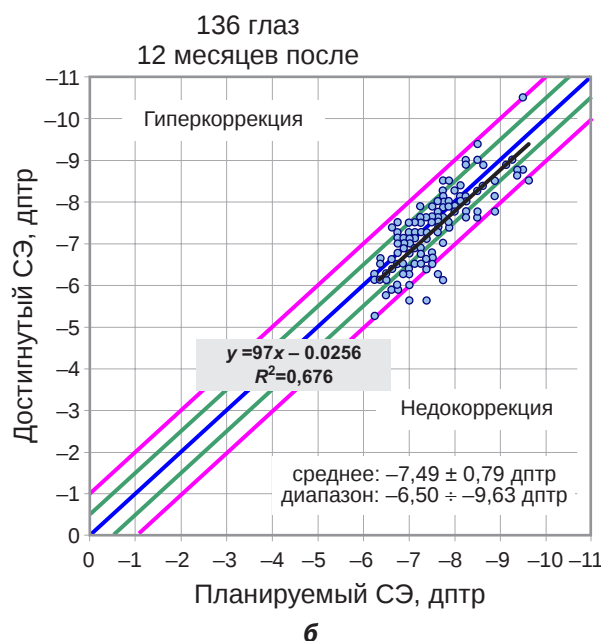


FIG. 5.

Linear regression analysis of the relationship between the planned and obtained spherical equivalent of refraction in groups after SMILE surgery using standard (а) and modified (б) technology

онного результата, возможность развития дополнительных оптических эффектов, связанных с изменением диаметра оптической зоны и в целом определение тактики ведения пациентов.

Разработанная технология модифицированного расчёта параметров операции SMILE для коррекции миопии высокой степени позволяет получить оптимальный рефракционный эффект с соблюдением правил безопасности при исходно неблагоприятных для рефракционной хирургии структурно-функциональных показателях глаза [10].

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Wojciechowski R. Nature and nurture: The complex genetics of myopia and refractive error. *Clin Genet.* 2011; 79: 301-320. doi: 10.1111/j.1399-0004.2010.01592.x
2. Wang J. How to conduct school myopia screening: Comparison among myopia screening tests and determination of associated cutoffs. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila).* 2022; 11(1): 12-18. doi: 10.1097/APO.0000000000000487
3. Нероев В.В., Авдеев Р.В., Киселева О.А., Бессмертный А.М. Отдельные результаты эпидемиологического исследования. *Офтальмологические ведомости.* 2014; 7(2): 4-8. [Neroyev VV, Avdeyev RV, Kiseleva OA, Bessmertnyy AM.

Some results of a glaucoma epidemiological study in 2011. *Ophthalmology Reports.* 2014; 7(2): 4-8. (In Russ.). doi: 10.17816/OV201424-8

4. Zhang Y. Clinical outcomes of SMILE and FS-LASIK used to treat myopia: A meta-analysis. *J Refract Surg.* 2016; 32: 256-265. doi: 10.3928/1081597X-20151111-06
5. Blum M. Five-year results of refractive lenticule extraction. *J Cataract Refract Surg.* 2014; 40(9): 1425-1429. doi: 10.1136/bjophthalmol-2015-306822
6. Demirok A. Femtosecond lenticule extraction for correction of myopia: A 6 month follow-up study. *Clin Ophthalmol.* 2013; 7: 1041-1047. doi: 10.2147/OPTH.S45225
7. Ağca A. Long-term (5 years) follow-up of small-incision lenticule extraction in mild-to-moderate myopia. *J Cataract Refract Surg.* 2019; 45(4): 421-426. doi: 10.1016/j.jcrs.2018.11.010
8. Li M. Five-year results of small incision lenticule extraction (SMILE) and femtosecond laser LASIK (FS-LASIK) for myopia. *Acta Ophthalmol.* 2019; 97(3): 373-380. doi: 10.1111/aos.14017
9. Писаревская О.В. SMILE – инновационная технология в рефракционной хирургии. *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2016; 3(65): 76-78. [Pysarevskaya OV, Shchuko AG, Yureva NN. SMILE – innovative technology in refractive surgery. *Pacific Medical Journal.* 2016; 3(65): 76-78. (In Russ.).]
10. Писаревская О.В., Фролова Т.Н., Хлебникова Л.С., Бальжирова Э.М.Ж. Способ хирургического лечения миопии высокой степени: Патент № 2687607 Рос. Федерация; МПК A61F 9/008 (2006.01). № 2018113414; заявл. 13.04.2018; опубл. 15.05.2019; 7. [Pisarevskaya OV, Frolova TN, Khlebnikova LS, Balzhirova EMZh. *Method of surgical treatment of high myopia: Patent No. 2687607 of the Russian Federation.* 2019: 7.]

Сведения об авторах

Писаревская Олеся Валерьевна – доктор медицинских наук, врач-офтальмолог, заведующая рефракционным отделением, Иркутский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России, e-mail: lesya_pisarevsk@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8071-2398>

Щуко Андрей Геннадьевич – доктор медицинских наук, профессор, директор, Иркутский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России; заведующий кафедрой офтальмологии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; заведующий кафедрой глазных болезней, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: info@mntk.irkutsk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4264-4408>

Ивлева Екатерина Павловна – врач-офтальмолог, Иркутский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России, e-mail: Lep81@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0008-9259-3742>

Хлебникова Лариса Сергеевна – врач-офтальмолог, Иркутский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России, e-mail: khlebnikovals@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0364-072X>

Information about the authors

Olesya V. Pisarevskaya – Dr. Sc. (Med.), Ophthalmologist, Head of the Refractive Surgery Department, Irkutsk Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, e-mail: lesya_pisarevsk@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8071-2398>

Andrey G. Shchuko – Dr. Sc. (Med.), Professor, Director, Irkutsk Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution; Head of the Department of Ophthalmology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; Head of the Department of Eye Diseases, Irkutsk State Medical University, e-mail: info@mntk.irkutsk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4264-4408>

Yekaterina P. Ivleva – Ophthalmologist, Irkutsk Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, e-mail: Lep81@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0008-9259-3742>

Larisa S. Khlebnikova – Ophthalmologist, Irkutsk Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, e-mail: khlebnikovals@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0364-072X>

СОВРЕМЕННЫЕ АНАТОМО-ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ПОДДЕРЖАНИЯ ПРОЗРАЧНОСТИ СТРОМЫ РОГОВИЦЫ. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

Краснер К.Ю.^{1,2},
Повещенко О.В.²,
Суровцева М.А.²,
Трунов А.Н.¹,
Ким И.И.²,
Бондаренко Н.А.²,
Черных В.В.¹

¹ Новосибирский филиал ФГАУ
«НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза»
имени академика С.Н. Фёдорова»
Минздрава России (630096,
г. Новосибирск, ул. Колхидская, 10,
Россия)

² Научно-исследовательский институт
клинической и экспериментальной
лимфологии – филиал ФГБНУ
«Федеральный исследовательский
центр Институт цитологии и генетики
Сибирского отделения Российской
академии наук» (630060, г. Новосибирск,
ул. Тимакова, 2, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Краснер Кристина Юрьевна,
e-mail: kityli@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Статья представляет собой литературный обзор на тему современной концепции анатомо-физиологического строения и функционирования роговицы. Строгая морфологическая структура и гомеостаз ткани роговицы обеспечивают её прозрачность. Изучение механизмов, регулирующих постоянство внутренней среды ткани роговицы, позволяет приблизиться к пониманию перспектив регенеративной терапии патологии стромы роговицы. В статье подробно рассматриваются роль и функциональный потенциал стромальных клеток роговицы, которые способны к обратной цитодифференцировке, что в первую очередь обеспечивает поддержание гомеостаза ткани и прозрачности роговицы. Функциональная активность клеток роговицы может изменяться по ряду причин, которые могут носить характер экзогенных, ятрогенных (травма, инфекции и др.) либо быть эндогенными. К эндогенным причинам относят: патологии ауторегуляции клеток (например, ферментопатии); дефекты транспортных систем, приводящих к гипоксии тканей; расстройства нервно-гуморальной регуляции трофики. Физическая причина нарушения прозрачности роговицы заключается в увеличении рассеивания света. В статье приводятся пять основных причин повышенного светорассеяния в непрозрачной роговице, а также представлен обзор основных веществ – компонентов и продуктов клеточного синтеза стромальных клеток роговицы: цитокинов и факторов роста (комплекс из сигнальной молекулы и рецептора SDF1/CXCR4, инсулиноподобный фактор роста 1, фактор некроза опухоли альфа, молекула межклеточной адгезии 1, эритропоэтин, нейротрофические факторы, и др.). Таким образом, помутнение роговицы может вызываться как одним патогенетическим механизмом, так и комплексным воздействием нескольких факторов. Основные процессы регуляции тканевого гомеостаза направлены на поддержание уникальной морфологической структуры роговицы.

Ключевые слова: гомеостаз роговицы, кератоциты, строма роговицы, прозрачность роговицы

Статья поступила: 18.10.2022
Статья принята: 21.04.2023
Статья опубликована: 28.09.2023

Для цитирования: Краснер К.Ю., Повещенко О.В., Суровцева М.А., Трунов А.Н., Ким И.И., Бондаренко Н.А., Черных В.В. Современные анатомо-физиологические основы поддержания прозрачности стромы роговицы. Литературный обзор. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(4): 186-198. doi: 10.29413/ABS.2023-8.4.21

MODERN ANATOMICAL AND PHYSIOLOGICAL BASES FOR MAINTAINING THE TRANSPARENCY OF THE CORNEAL STROMA. LITERATURE REVIEW

Krasner K.Yu.^{1,2},
 Poveshchenko O.V.²,
 Surovtseva M.A.²,
 Trunov A.N.¹,
 Kim I.I.²,
 Bondarenko N.A.²,
 Chernykh V.V.¹

¹ Novosibirsk Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution (Kolkhidskaya str. 10, Novosibirsk 630096, Russian Federation)

² Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (Timakova str. 2, Novosibirsk 630060, Russian Federation)

Corresponding author:
Kristina Yu. Krasner,
 e-mail: kityli@mail.ru

ABSTRACT

The article presents a literature review of the modern concept of anatomical and physiological structure and functioning of the cornea. The strict morphological structure and corneal tissue homeostasis ensure its transparency. Studying the mechanisms that regulate the constancy of the corneal tissue internal environment allows us to get closer to understanding the prospects for regenerative therapy for the corneal stroma pathology. The article discusses in detail the role and functional potential of corneal stromal cells, which are capable of reverse cytologic differentiation, which primarily ensures the maintenance of tissue homeostasis and corneal transparency. The functional activity of corneal cells can change for a number of reasons, which may be exogenous, iatrogenic (trauma, infection, etc.) or endogenous. Endogenous causes include: cell autoregulation pathologies (for example, enzyme defects); defects in transport systems leading to tissue hypoxia; disorders of the neuro-humoral regulation of trophism. The physical reason for the violation of the corneal transparency is an increase in the light scattering. The article presents five main causes of increased light scattering in the opaque cornea, and also provides an overview of the main substances – components and products of cellular synthesis of corneal stromal cells: cytokines and growth factors (complex of the signal molecule and the SDF1/CXCR4 receptor, insulin-like growth factor 1, tumor necrosis factor alpha, intercellular adhesion molecule 1, erythropoietin, neurotrophic factors, etc.). Thus, corneal opacity can be caused by a single pathogenic mechanism or be the result of a complex effect of several factors. The main processes of tissue homeostasis regulation are aimed at maintaining the unique morphological structure of the cornea.

Key words: corneal structure, keratocyte, corneal stroma, corneal transparency

Received: 18.10.2022
 Accepted: 21.04.2023
 Published: 28.09.2023

For citation: Krasner K.Yu., Poveshchenko O.V., Surovtseva M.A., Trunov A.N., Kim I.I., Bondarenko N.A., Chernykh V.V. Modern anatomical and physiological bases for maintaining the transparency of the corneal stroma. Literature review. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(4): 186-198. doi: 10.29413/ABS.2023-8.4.21

РАЗДЕЛ 1. АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ. СОВРЕМЕННЫЕ АНАТОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СТРОЕНИЯ РОГОВИЦЫ. КЕРАТОЦИТЫ СТРОМЫ И ИХ РОЛЬ В ПОДДЕРЖАНИИ ПРОЗРАЧНОСТИ РОГОВИЦЫ

Нарушение зрения вследствие патологических изменений роговицы является третьей ведущей проблемой в офтальмологии после катаракты и глаукомы [1]. Роговица является уникальной преломляющей бессосудистой, прозрачной и плотно иннервированной соединительнотканной структурой. Её роль заключается в светопроведении, защите структур передней камеры глаза и обеспечении 2/3 всей преломляющей силы глаза. Строгая морфологическая структура и гомеостаз ткани роговицы обеспечивают её прозрачность [2]. Из всего объёма роговицы 90 % принадлежит стромальному слою, рубцевание (фиброзирование) которого приводит к слепоте. Согласно значимому статистическому исследованию, 12,7 млн человек во всём мире находятся в листе ожидания на трансплантацию донорской роговицы [3].

Здоровая роговица человека имеет центральную толщину 470–620 мкм, толщина на периферии составляет 650–750 мкм. Строма представляет собой совокупность плотно упакованных коллагеновых волокон, собирающихся в пучки (фибриллы) и пластинки параллельно поверхности роговицы. Основными клеточными пред-

ставителями являются кератоциты и иммунные клетки. Установлена статистически значимая тенденция снижения максимальной плотности клеток стромы от передних отделов (в среднем около 40 000 клеток/мм³) к задним отделам в сторону Десцеметовой мембраны (в среднем около 20 000 клеток/мм³).

Кератоциты представляют собой митотически покоящиеся неподвижные клетки мезенхимального происхождения, которые имеют отростки-кератоподии, обеспечивающие контакт с соседними кератоцитами, образуя непрерывно связанную сеть (рис. 1а, б). Кератоциты выполняют функцию продукции и поддержания внеклеточного матрикса, обеспечения строгого морфоструктурного и биохимического постоянства и прозрачности ткани роговицы. Кератоциты являются уникальными клетками нервного гребня, которые участвуют в поддержании водного баланса и гомеостаза ткани благодаря синтезу ростовых факторов, строительных белковых молекул, цитокинов, нейропептидов и нейротрофинов, ингибиторов металлопротеиназ [4].

К компонентам экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) стромы роговицы относят высокоорганизованный коллаген (I, III, V, VI, XII типов) и гликозаминогликаны (кератокан, кератансульфат, декорин, мимекан и люмикан), которые синтезируются клетками-кератоцитами [6]. Кератокан и люмикан являются важными гликозаминогликанами, которые высоко экспрессируются в кератоцитах роговицы [7] и регулируют её прозрачность и баланс ги-

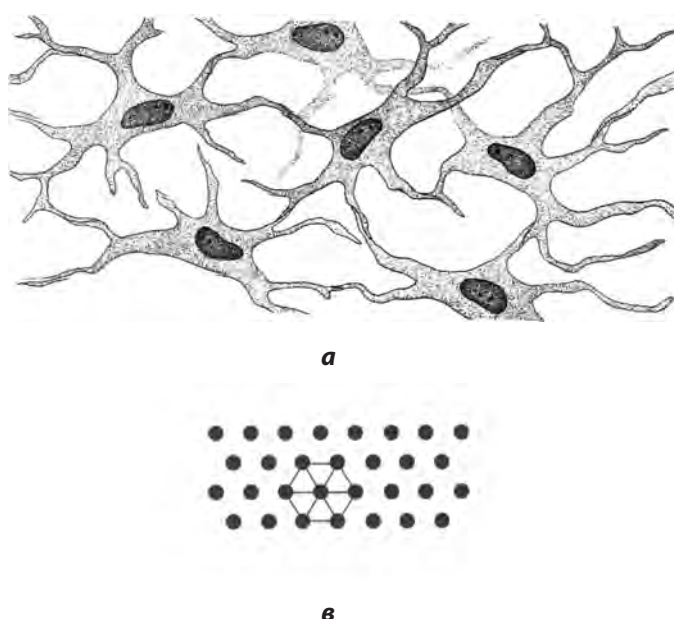


РИС. 1.

Общая схема строения стромы роговицы: **а** – схема клеточной сети стромы роговицы; **б** – схема строения плотной волокнистой соединительной ткани – изображены пластины коллагена, между которыми располагаются тонкие плоские клетки, контактирующие с соседними клетками с помощью отростков; **в** – схема ориентации коллагеновых волокон – каждое волокно расположено равноудалённо от других; **г** – схема ориентации коллагеновых волокон в непрозрачной роговице [5]

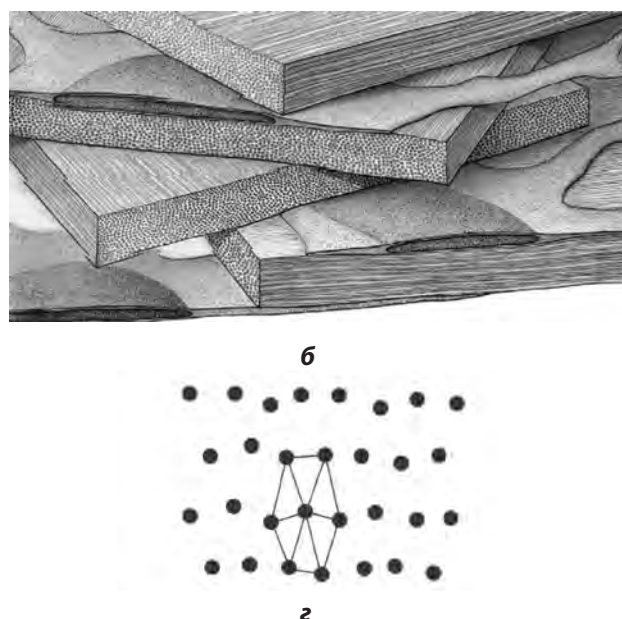


FIG. 1.

General scheme of the corneal stroma structure: **a** – scheme of the cellular network of the corneal stroma; **b** – structure of dense fibrous connective tissue – collagen plates with thin flat cells between them which contact with neighboring cells by means of processes; **c** – scheme of orientation of collagen fibers – each fiber is located equidistant from the others; **d** – scheme of orientation of collagen fibers in an opaque cornea [5]

дратации, организуя и поддерживая топографию коллагеновых фибрилл [8].

В роговице отсутствуют кровеносные сосуды, поэтому питание и обмен веществ происходят за счёт сосудов лимбальной сети, влаги передней камеры и слёзной жидкости путём осмоса и диффузии [9]. Обменные процессы во многом восполняются обильной иннервацией, которая представлена трофическими, чувствительными и вегетативными нервными волокнами, образуя вокруг роговицы перилимбальное нервное сплетение. Входя в роговицу, нервы теряют миелиновую оболочку и становятся невидимыми, что также обеспечивает прозрачность роговичной ткани.

Травмы, инфекции и другие патологические процессы нарушают организацию стромы. В изменённых условиях (при повреждениях, ожогах, оперативном вмешательстве, в т. ч. при высвобождении IL-1 α , трансформирующего фактора роста β 1,2 (TGF- β 1,2, transforming growth factor)) часть покоящихся кератоцитов, расположенных в эпицентре повреждения, подвергаются апоптозу, образуя бесклеточную зону в области повреждения [10]. Кератоциты, граничащие с местом повреждения, вытягивают новые дендритоподобные отростки и мигрируют к бесклеточной зоне, прежде чем дифференцироваться и пролиферировать в репарационные фибробласты [11]. В то же время кератоциты с периферии также переходят к активированному состоянию, т. е. приобретают фенотип подвижных сократительных фибробластов благодаря реорганизации немышечного миозина (non-muscle myosin) и гладкомышечного альфа-актина (α -SMA, smooth muscle actin α) в цитоскелетные стрессовые волокна, мигрируя к месту повреждения, пролиферируя и окружая рану в виде связанной сети клеток [12]. Данная физиологическая трансформация фенотипа необходима для активации митотического цикла, повышения функциональной активности и реализации активного терапевтического эффекта – заживления стромальной раны. Наблюдаемое увеличение размера и количества органелл в клетках и приобретение клетками веретеновидной формы отражает усиленную синтетическую активность фибробластов [13]. Популяция фибробластов может далее дифференцироваться в миофибробласты, характеризующиеся экспрессией α -SMA и дополнительным увеличением стрессовых волокон. Фибробласты и миофибробласты запускают процессы регенерации в роговице, вызывая быстрое сокращение раны благодаря синтезу временной матрицы непрозрачного внеклеточного матрикса [14].

Временная матрица по составу и структуре отличается от неповреждённой стромы. При регенерации экстрацеллюлярный матрикс синтезируется активированными клетками ускоренно, в менее организованном порядке [15, 16]. Снижение синтеза кератокана происходит параллельно увеличению продукции декорина и хондроитина. Этот модифицированный внеклеточный матрикс способствует миграции фибробластов; однако его изменённая биохимия и структура могут вызывать помутнение роговицы. Постепенно временная матрица заменяется нормальными компонентами стромы, включая кол-

лаген I и III типов, для восстановления физиологической функции роговицы. Так, экспрессия коллагена возрастает в фибробластах и достигает более высоких значений в миофибробластах по сравнению с кератоцитами [17]. В частности, большая продукция коллагена I характерна для фибробластов и миофибробластов роговицы, что необходимо для ремоделирования ткани [18].

Миофибробласты характеризуются более крупными размерами по сравнению с фибробластами и экспрессируют высокие уровни α -SMA, виментина, а также десмина [19, 20], что позволяет дифференцировать данную клеточную популяцию от других. α -SMA, виментин и десмин представляют собой структурные белки, участвующие в образовании цитоскелета [21] – трёхмерной сети внутри миофибробласта, которая определяет форму и механическую поддержку клетки, обеспечивает движение и сократительную способность [22]. Клеточная популяция стромы роговицы обладает способностью к быстрой перестройке цитоскелета, с чем напрямую связан её функциональный потенциал, поскольку миофибробластами приобретается высокая сократительная способность, необходимая для физиологического ремоделирования ткани. Однако неконтролируемая пролиферация негативно сказывается на функции стромы, нарушая строго упорядоченную морфологическую структуру ткани, тем самым изменяя прозрачность роговицы. Является дискуссионным и открытым вопрос о возможности обратного перехода миофибробластов роговицы в исходные кератоциты в физиологических условиях *in situ*. Была показана возможность реверсии миофибробластов в фибробласты при обработке клеток низкими уровнями фактора роста фибробластов 1, 2 (FGF1, FGF2, fibroblast growth factor) [23]. Это открытие подтверждает идею о том, что миофибробласты и фибробласты роговицы представляют собой реверсивные фенотипы, а не терминально дифференцированные типы клеток.

Одна клеточная популяция, произошедшая из другой (рис. 2а) под действием определённых условий окружающей среды, имеет название «реверсированная» (рис. 2б), то есть подвергшаяся фенотипической трансформации. Понимание механизмов, которые регулируют трансформацию фенотипов роговичного кератоцита, необходимо для развития тканевой инженерии стромы роговицы.

В настоящее время многочисленными научными коллективами ведутся изыскания по определению оптимальных условий культивирования клеток роговицы. Существует несколько способов выделения стромальных клеток роговицы, которые включают в себя механическую (удаление эпителиального и эндотелиального слоёв) и длительную ферментативную обработку роговицы [24, 25]. Обычно для выделения клеток используют кадаверные и не пригодные для трансплантации роговицы человека. Недостатками известных способов являются трудоёмкость и недостаточная «чистота» клеточной популяции, поскольку в результате получают смесь из клеток, содержащую неоднородную популяцию из передних, средних и задних отделов стромы, а также примесь эпителиальных и эндотелиальных клеток соответствую-

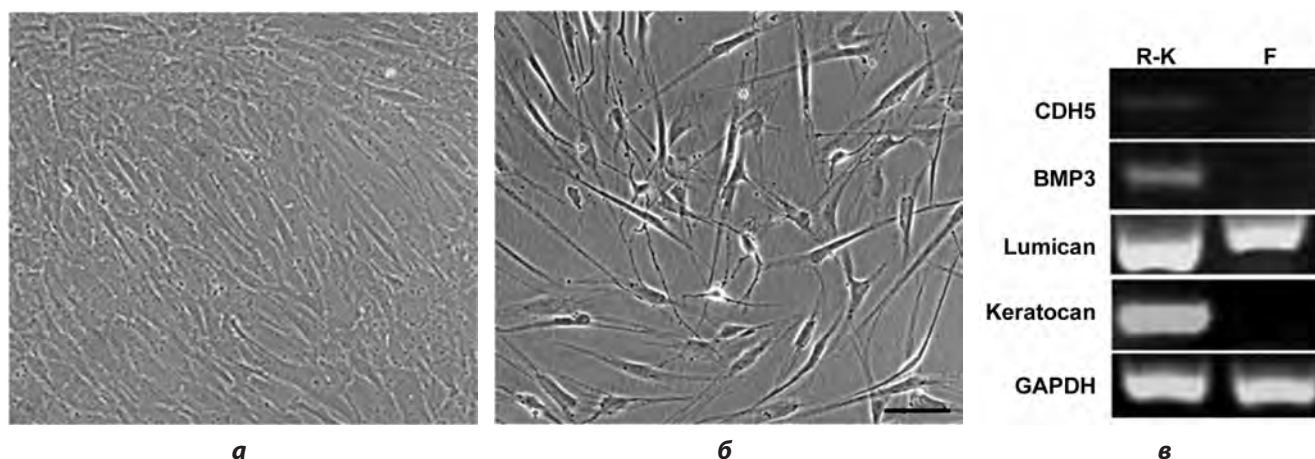


РИС. 2.

Морфология и некоторые маркеры экспрессии кератоцитов и фибробластов стромы роговицы: **а** – морфология фибробластов (F); **б** – морфология реверсированных кератоцитов (R-K); **в** – экспрессия специфических маркеров реверсированными кератоцитами и фибробластами [14]

FIG. 2.

Morphology and some markers of the expression of keratocytes and corneal stroma fibroblasts: **a** – morphology of fibroblasts (F); **б** – morphology of reversed keratocytes (R-K); **в** – expression of specific markers by reversed keratocytes and fibroblasts [14]

щих слоёв роговицы. В качестве источника клеток, альтернативного человеческой строме глаза, используют популяции клеток, полученных из стромы крупного рогатого скота, свиней, кроликов и мышей. В культуре с добавлением сыворотки стромальные клетки роговицы приобретают фенотип фибробластов, в бессывороточной среде с добавлением инсулина, трансферрина и селена (ИТС), напротив, сохраняют фенотип кератоцитов [26], а в присутствии аскорбиновой кислоты продуцируют и накапливают коллаген и протеогликаны, что имитирует их функции в нативной роговице [27].

Детальное изучение характеристик клеточных популяций стромы роговицы проводится с целью верификации, определения интенсивности и характера потенциального терапевтического эффекта. Одной из таких характеристик является определение фенотипических свойств клеточной популяции, то есть определение специфических маркеров экспрессии, которые отличают одну клеточную популяцию от другой (рис. 2в).

РАЗДЕЛ 2. ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ НАРУШЕНИЯ ПРОЗРАЧНОСТИ РОГОВИЦЫ

В структуре общего стромального объёма кератоциты составляют около 3–5 % [28]. На рисунке 3 представлено гистологическое строение роговицы, в собственном веществе которой наглядно определяется низкое содержание клеток. Такое соотношение необходимо для поддержания прозрачности роговицы и объясняется особенностями светопропускания. Цитоплазма митотически покоящегося кератоцита в меньшей степени рассеивает световой луч по причине низкого содержания органелл в клетках [29], благодаря чему уникальное строение роговицы определяет её функциональную роль.

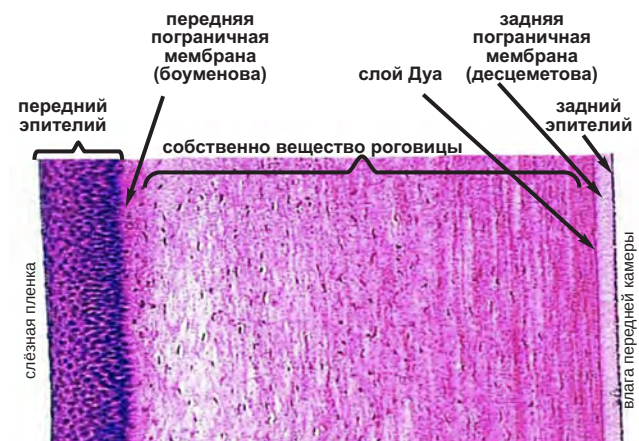


РИС. 3.

Гистологическое строение роговицы (окраска гематоксилином-эозином) [30]

FIG. 3.

Histological structure of the cornea (hematoxylin and eosin staining) [30]

Функциональная активность на уровне клетки (кератоцита) может изменяться по ряду причин, которые могут носить характер экзогенных, ятрогенных (травма, инфекции и др.) либо быть эндогенными. К эндогенным причинам относят: расстройства ауторегуляции клеток (например, наследственные или приобретённые ферментопатии); нарушения работы транспортных систем, вызывающих гипоксию тканей (клеток); расстройства эндокринной или нервной регуляции трофики [30]. Воздействуя на клеточное микроокружение, используя широкий спектр биологически активных веществ, возможно оказывать влияние на перечисленные эндогенные причины нарушения функциональной активности популяции стромы. Одним из способов подобного влияния может

являться трансплантируемая клеточная популяция стромальных клеток. Так, доказана способность стромальных клеток донора репопулировать ткань реципиента без образования рубцов (время наблюдения – 30 лет) [31].

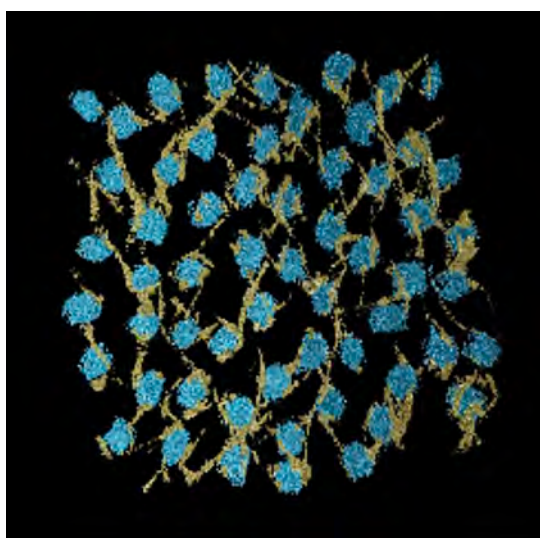
Было установлено, что нарушение функциональной активности кератоцитов приводит к изменению прозрачности роговицы [32]. Этот факт объясняется ролью кератоцитов в синтезе компонентов внеклеточного матрикса – коллагена и гликозаминогликанов; регуляцией постоянства водного и электролитного баланса ткани напрямую – реализуя клеточный мембранный транспорт веществ, электролитов и воды в ткань и из неё, и опосредованно – путём синтеза гидрофильных компонентов внеклеточного матрикса, которые «притягивают» молекулы воды [33]. Перечисленные процессы ответственны за создание строгой пространственно-упорядоченной структуры роговичной ткани, через которую проходит свет (процесс интерференции). Физическая причина на-

рушения прозрачности роговицы заключается в увеличении рассеивания света [34].

Можно выделить пять основных причин повышенного светорассеяния в непрозрачной роговице:

1. Изменение структуры коллагеновых волокон, нарушение их пространственного гексагонального расположения и/или утолщение фибрилл за счёт слияния

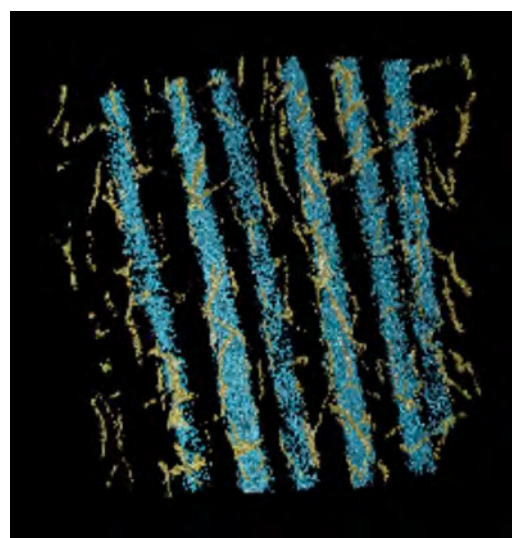
В здоровой прозрачной роговице коллагеновые волокна собираются в пучки, называемые фибриллами (ламеллами), которые имеют одинаковые размеры и строго ориентированы в пространстве относительно друг друга для минимизации рассеивания светового пучка. Такое выстраивание коллагеновых волокон в роговице обеспечивается благодаря гликозаминогликанам, которые выстраиваются вокруг фибрилл (рис. 4а, рис. 5а) и создают «мостики» между ними (рис. 4б, рис. 5б) – равные межфибрил-



а

РИС. 4.

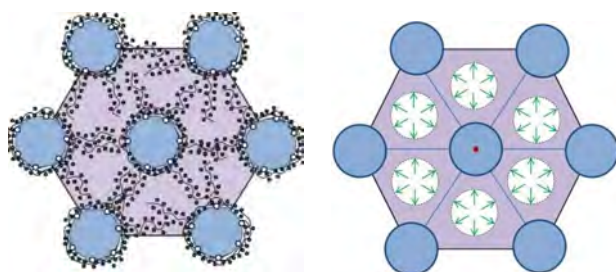
Пространственная ориентация гликозаминогликанов и ламелл: **а** – гликозаминогликаны вокруг ламелл (обозначены короткими тонкими линиями); **б** – гликозаминогликаны в виде «мостиков» между ламеллами [35]



б

FIG. 4.

Spatial orientation of glycosaminoglycans and lamellae: **a** – glycosaminoglycans around lamellae (indicated by short thin lines); **b** – glycosaminoglycans in the shape of "bridges" between the lamellae [35]

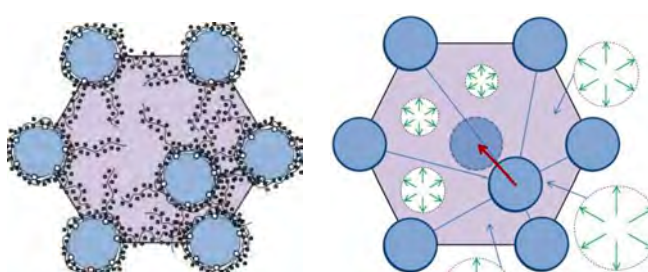


а

б

РИС. 5.

Действие осмотического (**а**) и электростатического (**б**) давления при смещении коллагенового волокна (**в**, **г**) [36]



в

г

FIG. 5.

The action of osmotic (**a**) and electrostatic (**b**) pressure at the displacement of the collagen fiber (**v**, **g**) [36]

лярные расстояния [35]. Поскольку гликозамоногликаны являются гидрофильными соединениями, они притягивают к себе молекулы воды и тем самым осуществляют свою функцию. При нарушении положения коллагенового волокна на него действуют силы осмотического и электростатического давления, возвращая волокно на своё место (рис. 5в, г) [36]. Строгую морфологическую структуру также обеспечивают равномерный диаметр фибрилл и их упорядоченная упаковка, что создаёт условия для прохождения светового пучка через роговицу к сетчатке глаза, т. е. реализует прозрачность роговичной ткани.

2. Трансформация кератоцитов в фибробласты и миофибробласты («активированные» клетки)

Ядра кератоцитов обладают высокими показателями светорассеяния. Поэтому роговица не была бы прозрачной, если бы в строме было большое количество клеток, чьи ядра не давали бы световому пучку проходить через данную соединительнотканную структуру глаза. Переход покоящихся кератоцитов в репаративный фенотип связан с глубокими молекулярными, биохимическими и морфологическими изменениями. Активированные клетки стромы имеют большую степень светорассеивания, тем самым напрямую способны вызывать нарушение прозрачности роговицы. Так, был установлен подтверждающий факт более высокого светорассеяния в популяции миофибробластов по сравнению с популяцией роговичных кератоцитов [37].

3. Синтез «активированными» клетками роговицы фиброзного непрозрачного внеклеточного белкового матрикса

В ответ на травму, оперативное вмешательство (после эксимерлазерной абляции при фоторефрактивной кератэктомии (ФРК)), влияние инфекционных агентов (вирусы/бактерии), а также при генетически обусловленных аномалиях и врождённых дистрофиях роговицы покоящиеся кератоциты становятся митотически активными и дифференцируются в фибробласты и миофибробласты, избыточно синтезируя новые белки, такие как фибронектин, α -SMA, тенасцин-С, коллаген III, IV типов, фибриллин 1 и другие, нарушающие организацию фибрилл, что приводит к помутнению роговицы [38]. Таким образом, основная причина нарушения прозрачности роговицы при активации клеточной популяции стромы заключается в изменении пространственного расположения коллагеновых фибрилл за счёт синтеза избыточного белкового матрикса. Фиброзный непрозрачный внеклеточный матрикс поддаётся реверсии с переходом к нормальной архитектуре роговичной стромы при «омоложении» клеточной популяции кератоцитов, что является важной стратегией для восстановления прозрачности ткани [39].

4. Отёк стромы роговицы

Отёк стромы приводит к помутнению роговичной ткани и может быть вызван различными факторами: при нарушении целостности барьерных структур – Боуеновой или Десцеметовой мембран – после травм, инфекцион-

ных воздействиях, остром кератоконусе (гидропсе), после оперативных вмешательств и инфекционных поражений, при дистрофиях роговицы. К механизмам «оводнения» роговицы можно также отнести нарушение клеточного трансмембранного или пассивного транспорта воды в строме роговицы и нарушение синтеза белковых гидрофильных компонентов межклеточного матрикса при изменениях функциональной активности кератоцита, патологиях мембранно-насосной функции эндотелиального (например, синдром Фукса) и эпителиального барьеров (рецидивирующая эрозия/язва роговицы).

5. Снижение уровня экспрессии кристаллинов кератоцитами стромы

Кристаллины – это водорастворимые белки с ферментативной активностью, экспрессируемые кератоцитами стромы, эпителиальными клетками роговицы и хрусталика [40], их роль заключается в антиоксидантной защите и снижении светорассеяния прозрачных структур глаза [41, 42]. Антиоксидантная роль кристаллинов роговицы – это защита от повреждения перекисными соединениями и свободными радикалами, в том числе образующимися от воздействия УФ-излучения. К кристаллинам роговицы относят семейство альдегиддегидрогеназ (ALDH3A1, -1A1, -2, -7A1, -1B1) и транскетолазу (ТКТ) [43]. При снижении концентрации кристаллинов в роговице (ТКТ и ALDH1A1) происходит увеличение рассеяния света, т. е. наблюдается снижение её прозрачности. Преобразование кератоцитов в репаративный фенотип (фибробласты и миофибробласты) в роговицах кроликов и быков приводит к потере кристаллинов, что подтверждено также в культуральных моделях [44].

Таким образом, помутнение роговицы может как вызываться одним из перечисленных патогенетических изменений, так и быть следствием комплексного воздействия нескольких факторов. Основные процессы регуляции тканевого гомеостаза заключаются прежде всего в поддержании строгой морфологической структуры роговицы.

РАЗДЕЛ 3. РОЛЬ ЦИТОКИНОВ И РОСТОВЫХ ФАКТОРОВ В РЕПАРАЦИИ СТРОМЫ РОГОВИЦЫ

Стромальные стволовые клетки реализуют эффект восстановления ткани за счёт активного взаимодействия с микроокружением благодаря секреции цитокинов, факторов роста, нейропептидов и нейротрофинов [45].

Утрата функциональной активности стромальных кератоцитов – это утрата способности роговицы к самообновлению. В патогенезе многих патологических изменений роговицы, таких как постожоговые, посттравматические, эктатические состояния (в том числе кератоконус), особая роль отводится потере кератоцитов, вызванной увеличением апоптоза [46, 47]. Воспалительная теория является одним из современных объяснений данного процесса; теми же фундаментальными процессами на уров-

не клетки современные учёные пытаются объяснить снижение эластических свойств ткани роговицы при кератоконусе, т. е. воздействием на ткань свободных радикалов и продуктов окислительного стресса. Было установлено, что клетки стромы от пациентов с кератоконусом образуют метаболиты, которые свидетельствуют об окислительном стрессе клетки как в 2D-, так и в 3D-культурах [48]. Также сообщалось о замедлении прогрессирования эктазии у пациента с кератоконусом при использовании циклоспорина А, иммуномодулирующего агента [49].

Репаративный потенциал стромальных кератоцитов осуществим благодаря его способности к обратному переходу в менее дифференцированный класс клеток (процесс обратной цитодифференцировки). Согласно современным представлениям, одной из причин перехода кератоцитов к активированному состоянию является воздействие на них TGF- β [50]. Высвобождение TGF- β происходит в неблагоприятных условиях, при повреждении эпителия и Боуеновой мембраны в результате травмы, оперативном вмешательстве, воздействии химических или инфекционных агентов либо при других патологических состояниях.

В разных органах, включая роговицу, члены семейства TGF- β являются ключевыми регуляторами фиброза и рубцевания посредством механизмов передачи сигналов (TGF- β /Smad-signaling) через сигнальную мПНК, а также с помощью других сигнальных путей [51, 52]. Семейство TGF- β состоит из трёх тесно связанных изоформ (β 1, β 2 и β 3), играющих различную роль в дифференцировке клеток и регенерации ткани. Так, TGF- β 1 и - β 2 опосредуют фиброз тканей и образование рубцов [53, 54], в отличие от TGF- β 3, который действует как ингибитор рубцовых процессов [55]. Те же механизмы взаимодействия определены и для роговицы. Так, TGF- β 1, TGF- β 2 способствуют рубцеванию стромы [56], в то время как TGF- β 3 доказанно восстанавливает прозрачность роговицы [57].

Комплекс из сигнальной молекулы и рецептора SDF1/CXCR4 (stromal cell derived factor-1) экспрессируется на фибробластах роговицы, участвуя в процессах регенерации. Роль комплекса заключается в организации экстрацеллюлярного матрикса, ускорении миграции мезенхимальных стволовых клеток (МСК) [58], повышении экспрессии α -SMA в фибробластах, способствуя переходу фибробластов в миофибробласты, усиливая рубцевание ткани [59]. Высказано предположение об активации хоуминга стволовых клеток и секреции факторов роста через хемокиновую ось SDF-1/CXCR4 [60]. Экспрессия комплекса повышается в ответ на повышение концентрации гипоксического фактора HIF-1 α и механические повреждения, что приводит к усиленной миграции стволовых клеток посредством хемотаксиса. Установлена антигипоксическая роль комплекса, высвобождение которого происходит при радиационном воздействии на опухоль (иммунологический эффект) [61]. Повышение экспрессии комплекса SDF1/CXCR4 стимулирует эффективную миграцию стволовых клеток в зону повреждения, рекрутирование фибробластов, активацию процессов эндогенной репарации [62].

Промежуточные филаменты являются важными элементами цитоскелета для регуляции процессов, связанных с восстановлением тканей. Фибронектин является белком, высоко экспрессирующимся на фибробластах роговицы, который участвует в организации экстрацеллюлярного матрикса во время регенерации. Образует дорожки-каналы для ускорения миграции и создания плотной клеточной сети – распространения клеток к месту повреждения [63]. Виментин, как и десмин, – это промежуточные белковые нерастворимые филаменты цитоскелета стромальных кератоцитов, фибробластов и миофибробластов [64, 65], роль которых заключается в осуществлении перехода клеточной популяции стромы в миофибробласты [66], а также в ускорении процессов пролиферации и миграции фибробластов к месту «раны» [67], тем самым обеспечивая ремоделирование стромы после травм, оперативных вмешательств и др. Было установлено нарастание экспрессии виментина в стромальных клетках после оперативного вмешательства (ФПК) и снижение скорости миграции фибробластов к месту раны в строме у мышей при дефиците виментина [68]. Также установлено, что фибробласты и миофибробласты поддерживают более высокие уровни виментина, чем кератоциты [69].

Инсулиноподобный фактор роста IGF-1 (insulin-like growth factor 1) – белок семейства инсулиноподобных факторов роста, отвечает за поддержание гомеостаза роговицы; регулирует формирование коммуникационной сети между кератоцитами [70], пролиферацию и дифференцировку кератоцитов в фибробласты и миофибробласты при воспалительных процессах и повреждениях [71]. Т. Sarenac et al. показали, что IGF-1 увеличивает секрецию кератокана, люмикана и цитозольного кристаллина (ALDH3A1). IGF-1 снижает вероятность образования рубца в строме роговицы, увеличивая пролиферацию кератоцитов и оказывая влияние на заживление ран [72].

Провоспалительный цитокин – фактор некроза опухоли альфа (TNF- α , tumor necrosis factor α) – и молекула межклеточной адгезии ICAM-1 (soluble intercellular adhesion molecule-1) играют важную роль в регуляции воспалительных реакций при инфекционных и неинфекционных процессах (при аллергических реакциях) в роговице, экспрессируются на роговичных кератоцитах и фибробластах [73], обеспечивают миграцию макрофагов и лейкоцитов, регулируют процессы инфильтрации и активации полиморфно-ядерных нейтрофилов в очаге воспаления [74].

Эритропоэтин (ЕРО) – гликопротеин, который является активным гуморальным фактором, регулирующим рост и развитие различных клеток, тканей и систем органов. ЕРО не только стимулирует пролиферацию и дифференцировку эритроидных клеток-предшественников, но и обладает антиапоптотическим и антиоксидантным действиями, принимает участие в нейропротекции и ангиогенезе, повышает выживаемость клеток при гипоксии. Экспрессия ЕРО была показана на многих клетках, в том числе и роговичных кератоцитах мышей. Установлена связь данного цитокина с процессами неоваскулогенеза глаза [75]. Высокие уровни ЕРО были обнару-

жены в образцах стекловидного тела пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией, однако, роль ЕРО в здоровой роговице в значительной степени неизвестна.

Нейротрофические факторы (NGF, NT-3, BDNF) и рецепторы тирозинкиназ (TrkA, TrkB, TrkC и TrkE) – это ряд соединений, которые синтезируются в эпителии и стромах роговицы, способны влиять друг на друга, активируя процессы миграции и пролиферации и способность регулировать функцию цитокинового обмена внутри роговицы [76].

Чувствительность роговицы обеспечивается глазной ветвью тройничного нерва, которая вызывает защитные рефлексы, такие как моргание и слезотечение. Роговичные нервы отходят от глазной ветви тройничного нерва и обеспечивают механическую, химическую, термочувствительность, а также выполняют трофическую функцию за счёт высвобождения питательных веществ и трофических факторов. Местные и системные состояния, обусловленные поражением тройничного нерва (такие как сахарный диабет, синдром сухого глаза, кератит при вирусе простого герпеса, нейротрофический кератит и др.), связаны с нарушением иннервации роговицы, снижением слезопродукции и нарушением заживления эпителиальной и стромальной раны. Роговичные нервы экспрессируют несколько нейромедиаторов, включая вещество Р (SP) – пептид, связанный с геном кальцитонина (CGRP), ацетилхолин, холецистокинин, норадреналин, серотонин, нейропептид Y (NPY), вазоинтестинальный пептид (VIP), метэнкефалин, натрийуретический пептид мозга, вазопрессин и нейротензин. Среди них было продемонстрировано, что вещество SP способно модулировать пролиферацию и миграцию клеток роговицы и их адгезию. Было продемонстрировано использование вещества SP, связанного с IGF-1, а также фактора роста нервов (NGF, nerve growth factor), фактора роста эпидермиса (EGF, epidermis growth factor), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF, vascular endothelium growth factor), семафоринов, нейротрофинов 3 и 4 (NT-3, NT-4), которые увеличивают скорость заживления роговицы и стимулируют адгезию эпителиальных клеток [77, 78]. И наоборот, стромальные и эпителиальные клетки роговицы, в свою очередь, выделяют нейропептиды, нейротрофины и ростовые факторы, влияющие на выживаемость, дифференциацию нервных волокон и их созревание, включая NGF, мозговой нейротрофический фактор (BDNF, brain-derived neurotrophic factor), цилиарный нейротрофический фактор (CNTF, ciliary neurotrophic factor), нейротрофины-3, -4, -5, EGF и нейротрофический фактор глиальных клеток (GDNF, glial cell-derived neurotrophic factor) [79, 80].

Таким образом, основные участники взаимодействия при репарации ткани роговицы на нейротрофическом уровне – клетки роговицы и глазная ветвь тройничного нерва. Они способны взаимно активировать друг друга для выработки цитокинов, нейропептидов, нейромедиаторов и факторов роста для улучшения трофики и ускорения заживления роговичной раны. Следовательно, все местные и системные состояния, приво-

дящие к повреждению чувствительного нерва роговицы, могут повлиять на это взаимодействие, вызывая нарушение репарации и скорости заживления роговицы. Новые соединения, способные стимулировать восстановление роговичного нерва, находятся на стадии разработок. Среди них глазные капли с факторами роста нервов (в том числе обогащённая тромбоцитами плазма – PRP (platelet-rich plasma)) оказались безопасными и эффективными для стимуляции заживления и улучшения чувствительности роговицы у пациентов с нейротрофическим кератитом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Новые знания о роли и взаимодействии экстрацеллюлярного матрикса и клеточной популяции стромы роговицы в сохранении тканевого гомеостаза важны для понимания тактики лечения многих заболеваний, целенаправленного влияния на процессы репарации соединительнотканной структуры. В последние годы значительно изменились представления об экстрацеллюлярном матриксе, который ранее рассматривался только с одной стороны – как архитектура, поддержка клеток и тканей. Многочисленные исследования подтверждают, что экстрацеллюлярный матрикс – физиологически активный участник живой ткани, в ответственности которого лежат важнейшие процессы жизни клетки и ткани. В свою очередь, клеточная популяция стромы роговицы также перекрёстно несёт важнейшую роль в обеспечении физиологических восстановительных процессов ткани. Взаимно влияя друг на друга, соединительнотканые компоненты стромы создают строгую морфологическую структуру, обеспечивающую главное свойство роговой оболочки глаза – прозрачность.

Перспективным альтернативным способом устранения роговичной слепоты является терапия стволовыми клетками, которая носит этиотропный характер, благодаря активации различных сигнальных путей к регенерации ткани, решая две первоочередных задачи: восполнение утраченной популяции кератоцитов и восстановление её функциональной роли (наработка экстрацеллюлярного матрикса, синтез цитокинов, факторов роста, нейропептидов и др.). Понимание современных анатомо-физиологических основ строения роговицы, описанные в данном литературном обзоре, помогут приблизиться к изучению данной темы с целью определения «точек приложения» потенциальных терапевтических агентов.

Благодаря обратной связи между клеточными элементами и их микросредой, эволюционирующей в процессе развития тканей, формируется уникальный молекулярный состав экстраклеточного матрикса, оказывающий мощное влияние на биохимические и биофизические процессы в клетках и определяющий клеточно-матриксные (эпителио-стромальные) взаимодействия. Термин «гомеостаз роговицы» объединяет целый комплекс межклеточных и межмолекулярных взаимодействий, изучение которых с точки зрения основных

процессов нервно-гуморальной регуляции необходимо для качественного влияния извне на процессы восстановления роговичной ткани.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа выполнена в рамках Государственных заданий Министерства науки и образования Российской Федерации № 10210609088973 и Министерства здравоохранения Российской Федерации № 121072800029-0.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Robaei D, Watson S. Corneal blindness: A global problem. *Clin Exp Ophthalmol*. 2014; 42(3): 213-214. doi: 10.1111/ceo.12330
2. Stramer BM, Zieske JD, Jung JC, Austin JS, Fini ME. Molecular mechanisms controlling the fibrotic repair phenotype in cornea: Implications for surgical outcomes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003; 44(10): 4237-4246. doi: 10.1167/iovs.02-1188
3. Gain P, Jullienne R, He Z, Aldossary M, Acquart S, Cognasse F, et al. Global survey of corneal transplantation and eye banking. *JAMA Ophthalmol*. 2016; 134: 167-173. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2015.4776
4. Young RD, Knupp C, Pinali C, Png KM, Ralphs JR, Bushby AJ, et al. Three-dimensional aspects of matrix assembly by cells in the developing cornea. *Proc Nat Acad Sci U S A*. 2014; 111(2): 687-692. doi: 10.1073/pnas.1313561110
5. Ремингтон Л.Э. Клиническая анатомия и физиология зрительной системы. М.: ИД «Городец»; 2020. [Remington LE. *Clinical anatomy and physiology of the visual system*. Moscow: Gorodets; 2020. (In Russ.)].
6. Nishida T. Commanding roles of keratocytes in health and disease. *Cornea*. 2010; 29(1): S3-S6. doi: 10.1097/ICO.0b013e3181f2d578
7. Carlson EC, Liu CY, Chikama T, Hayashi Y, Kao CW, Birk DE, et al. Keratocan a cornea-specific keratan sulfate proteoglycan is regulated by lumican. *J Biol Chem*. 2005; 280(27): 25541-25547. doi: 10.1074/jbc.M500249200
8. Kao WW, Liu CY. Roles of lumican and keratocan on corneal transparency. *Glycoconjugate J*. 2002; 19(4-5): 275-285. doi: 10.1023/A:1025396316169
9. Leung BK, Bonanno JA, Radke CJ. Oxygen-deficient metabolism and corneal edema. *Prog Retin Eye Res*. 2011; 30(6): 471-492. doi: 10.1016/j.preteyeres.2011.07.001
10. Fini ME. Keratocyte and fibroblast phenotypes in the repairing cornea. *Prog Retin Eye Res*. 1999; 18(4): 529-551. doi: 10.1016/s1350-9462(98)00033-0
11. Fukuda K. Corneal fibroblasts: Function and markers. *Exp Eye Res*. 2020; 200: 108229. doi: 10.1016/j.exer.2020.108229
12. Jester JV, Petroll WM, Barry PA, Cavanagh HD. Expression of alpha-smooth muscle (alpha-SM) actin during corneal stromal wound healing. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1995; 36: 809-819
13. Fini ME. Keratocyte and fibroblast phenotypes in the repairing cornea. *Prog Retin Eye Res*. 1999; 18(4): 529-551. doi: 10.1016/s1350-9462(98)00033-0
14. Scott SG, Jun AS, Chakravarti S. Sphere formation from corneal keratocytes and phenotype specific markers. *Exp Eye Res*. 2011; 93(6): 898-905. doi: 10.1016/j.exer.2011.10.004
15. Sherwin T, Green CR. Stromal wound healing. *Corneal Surgery: Theory, Technique and Tissue*. Mosby Elsevier; 2009: 45-56. doi: 10.1016/B978-0-323-04835-4.50012-4
16. Zieske JD. Extracellular matrix and wound healing. *Curr Opin Ophthalmol*. 2001; 12: 237-241. doi: 10.1097/00055735-200108000-00001
17. Funderburgh JL, Mann MM, Funderburgh ML. Keratocyte phenotype mediates proteoglycan structure. A role for fibroblasts in corneal fibrosis. *J Biol. Chem*. 2003; 278(46): 45629-45637. doi: 10.1074/jbc.M303292200
18. Karamichos D, Guo XQ, Hutcheon AE, Zieske JD. Human corneal fibrosis: An *in vitro* model. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010; 51: 1382-1388. doi: 10.1167/iovs.09-3860
19. Chaurasia SS, Kaur H, de Medeiros FW, Smith SD, Wilson SE. Dynamics of the expression of intermediate filaments vimentin and desmin during myofibroblast differentiation after corneal injury. *Exp Eye Res*. 2009; 89: 133-139. doi: 10.1016/j.exer.2009.02.022
20. Saikia P, Crabb J, Dibbin L, Madison J, Juszcak BW, Geeng-Fu J, et al. Quantitative proteomic comparison of myofibroblasts derived from bone marrow and cornea. *Sci Rep*. 2020; 10: 16717. doi: 10.1038/s41598-020-73686-w
21. Сандбо Н., Смольянинова Л.В., Орлов С.Н., Дулин Н.О. Регуляция дифференцировки и функционирования миофибробластов сигнальной системой цитоскелета. *Успехи биологической химии*. 2016; 56(13): 259-282. [Sandbo N, Smolyaninova LV, Orlov SN, Dulin NO. Regulation of differentiation and functioning of myofibroblasts by the signaling system of the cytoskeleton. *Biological Chemistry Reviews*. 2016; 56(13): 259-282. (In Russ.)].
22. Cherng S, Jenny Y, Hongbao M. Alpha-smooth muscle actin (α -SMA). *J Am Sci*. 2008; 4: 7-9. doi: 10.3390/jcm10245804
23. Maltseva O, Folger P, Zekaria D, Petridou S, Masur SK. Fibroblast growth factor reversal of the corneal myofibroblast phenotype. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001; 42: 2490-2495.
24. Kureshi AK, Funderburgh JL, Daniels JT. Human corneal stromal stem cells exhibit survival capacity following isolation from stored organ-culture corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014; 55(11): 7583-7588. doi: 10.1167/iovs.14-14448
25. Nagymihaly RM, Moe MC, Petrovski G. Isolation and culture of corneal stromal stem cells. *Methods Mol Biol*. 2020; 2145: 1-15. doi: 10.1007/978-1-0716-0599-8_1
26. Lync AP, O'Sullivan F, Ahearne M. The effect of growth factor supplementation on corneal stromal cell phenotype *in vitro* using a serum-free media. *Exp Eye Res*. 2016; 151: 26-37. doi: 10.1016/j.exer.2016.07.015
27. Musselmann K, Kane B, Alexandrou B, Hassell JR. Stimulation of collagen synthesis by insulin and proteoglycan accumulation by ascorbate in bovine keratocytes *in vitro*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006; 47: 5260-5266. doi: 10.1167/iovs.06-0612
28. Matthyssen S, Van den Bogerd B, Dhuhghaill SN, Koppen C, Zakaria N. Corneal regeneration: A review of stromal replacements. *Acta biomaterialia*. 2018; 69: 31-41. doi: 10.1016/j.actbio.2018.01.023
29. Adjianto J, Philp N. The SLC16A family of monocarboxylate transporters (MCTs) – physiology and function in cellular metabolism, pH homeostasis, and fluid transport. *Curr Topics Membr*. 2012; 70: 275-312. doi: 10.1016/B978-0-12-394316-3.00009-0

30. Щемелёва О.А., Рожко А.А., Рожко Ю.И. *Дистрофии роговицы: практическое пособие для врачей*. Гомель: ГУ «РНПЦ ПМ и ЭЧ»; 2020. [Shemeleva OA, Rozhko AA, Rozhko Yul. *Corneal dystrophy: A practical guide for physicians*. Gomel; 2020. (In Russ.)].
31. Wollensak G, Green WR. Analysis of sex-mismatched human corneal transplants by fluorescence in situ hybridization of the sex-chromosomes. *Exp Eye Res*. 1999; 68: 341. doi: 10.1006/exer.1998.0611
32. Hassell JR, Birk DE. The molecular basis of corneal transparency. *Exp Eye Res*. 2010; 91(3): 326-335. doi: 10.1016/j.exer.2010.06.021
33. Lingling Z, Matthew C, Anderson L, Chia-Yang L. The role of corneal stroma: A potential nutritional source for the cornea. *J Nat Sci*. 2017; 3(8): e428.
34. Meek KM, Knupp C. Corneal structure and transparency. *Prog Retin Eye Res*. 2015; 49: 1-16. doi: 10.1016/j.preteyeres.2015.07.001
35. Lewis PN, Pinali C, Young RD, Meek KM, Quantock AJ, Knupp C. Structural interactions between collagen and proteoglycans are elucidated by three-dimensional electron tomography of bovine cornea. *Structure*. 2010; 18: 239-245. doi: 10.1016/j.str.2009.11.013
36. Cheng X, Pinsky PM. Mechanisms of self-organization for the collagen fibril lattice in the human cornea. *J R Soc Interface*. 2013; 10: 20130512. doi: 10.1098/rsif.2013.0512
37. Jester JV, Budge A, Fisher S, Huang J. Corneal keratocytes: Phenotypic and species differences in abundant protein expression and *in vitro* light-scattering. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005; 46: 2369e2378. doi: 10.1167/iov.04-1225
38. Ljubimov AV, Saghizadeh M. Progress in corneal wound healing. *Prog Retin Eye Res*. 2015; 49: 17-45. doi: 10.1016/j.preteyeres.2015.07.002
39. Kumar A, Kumar Y, Funderburgh M, Du Y. Regenerative therapy for the cornea. *Prog Retin Eye Res*. 2021; 87: 101011. doi: 10.1016/j.preteyeres.2021.101011
40. Jester JV. Corneal crystallins and the development of cellular transparency. *Semin Cell Dev Biol*. 2008; 19(2): 82-93. doi: 10.1016/j.semcdb.2007.09.015
41. Pei Y, Reins RY, McDermott AM. Aldehyde dehydrogenase (ALDH) 3A1 expression by the human keratocyte and its repair phenotypes. *Exp Eye Res*. 2006; 83(5): 1063-1073. doi: 10.1016/j.exer.2006.05.011
42. Stramer BM, Fini ME. Uncoupling keratocyte loss of corneal crystallin from markers of fibrotic repair. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004; 45: 4010e4015. doi: 10.1167/iov.03-1057
43. Stagos D, Chen Y, Cantore M, Jester JV, Vasilou V. Corneal aldehyde dehydrogenases: Multiple functions and novel nuclear localization. *Brain Res Bull*. 2010; 81(2-3): 211-218. doi: 10.1016/j.brainresbull.2009.08.017
44. Stramer BM, Cook JR, Fini ME, Taylor A, Obin M. Induction of the ubiquitin-proteasome pathway during the keratocyte transition to the repair fibroblast phenotype. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001; 42: 1698e1706.
45. Mitchell R, Mellows B, Sheard J, Antonioli M, Kretz O, Chambers D, et al. Secretome of adipose-derived mesenchymal stem cells promotes skeletal muscle regeneration through synergistic action of extracellular vesicle cargo and soluble proteins. *Stem Cell Res*. 2019; 10: 116. doi: 10.1186/s13287-019-1213-1
46. Cheung MY, McGhee NJ, Sherwin T. A new perspective on the pathobiology of keratoconus: interplay of stromal wound healing and reactive species-associated processes. *Clin Exp Optometry*. 2013; 96(2): 188-196. doi: 10.1111/cxo.12025
47. Kim WJ, Rabinowitz YS, Meisler DM, Wilson SE. Keratocyte apoptosis associated with keratoconus. *Exp Eye Res*. 1999; 69(5): 475-481. doi: 10.1006/exer.1999.0719
48. Karamichos D, Hutcheon AE, Rich CB, Trinkaus-Randall V, Asara JM, Zieske JD. *In vitro* model suggests oxidative stress involved in keratoconus disease. *Sci Rep*. 2014; 9(4): 4608. doi: 10.1038/srep04608
49. Shetty R, Ghosh A, Lim RR, Subramani M, Mihir K, Reshma AR, et al. Elevated expression of matrix metalloproteinase-9 and inflammatory cytokines in keratoconus patients is inhibited by cyclosporine A. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015; 56: 738-750. doi: 10.1167/iov.14-14831
50. West-Mays A, Dwivedi J. The keratocyte: Corneal stromal cell with variable repair phenotypes. *Int J Biochem Cell Biol*. 2006; 38(10): 1627-1631. doi: 10.1016/j.biocel.2006.03.010
51. Meng XM, Nikolic-Paterson DJ, Lan HY. TGF-beta: The master regulator of fibrosis. *Nat Rev Nephrol*. 2016; 12(6): 325-338. doi: 10.1038/nrneph.2016.48
52. Walton KL, Johnson KE, Harrison CA. Targeting TGF-beta mediated SMAD-signaling for the prevention of fibrosis. *Front Pharmacol*. 2017; 8: 461. doi: 10.3389/fphar.2017.00461
53. Saika S, Yamanaka O, Okada Y, Tanaka S, Miyamoto T, Sumioka T, et al. TGFβ in fibroproliferative diseases in the eye. *Front Biosci (Schol Ed)*. 2009; 1: 376-390. doi: 10.2741/S32
54. Gilbert RW, Vickaryous MK, Vitoria-Petit AM. Signalling by transforming growth factor β isoforms in wound healing and tissue regeneration. *J Dev Biol*. 2016; 4(2): 21. doi: 10.3390/jdb4020021
55. Karamichos D, Hutcheon AE, Zieske JD. Transforming growth factor-β3 regulates assembly of a non-fibrotic matrix in a 3D corneal model. *J Tissue Eng Regen Med*. 2011; 5(8): e228-e238. doi: 10.1002/term.429
56. de Oliveira RC, Tye G, Sampaio LP, Shiju TM, Dreu JR, Menko AS, et al. TGF β1 and TGF β2 proteins in corneas with and without stromal fibrosis: Delayed regeneration of apical epithelial growth factor barrier and the epithelial basement membrane in corneas with stromal fibrosis. *Exp Eye Res*. 2021; 202: 108325. doi: 10.1016/j.exer.2020.108325
57. Weng L, Funderburgh JL, Khandaker I, Geary ML, Yang T, Basu R, et al. The anti-scarring effect of corneal stromal stem cell therapy is mediated by transforming growth factor TGF β3. *Eye Vis*. 2020; 7(1): 52. doi: 10.1186/s40662-020-00217-z
58. Liu L, Yu Q, Lin J, Lai X, Cao W, Du K, et al. Hypoxia-inducible factor-1α is essential for hypoxia-induced mesenchymal stem cell mobilization into the peripheral blood. *Stem Cells Dev*. 2011; 20(11): 1961-1971. doi: 10.1089/scd.2010.0453
59. Kim K, Park S, Lee S, Kim J. Upregulated stromal cell-derived factor 1 (SDF-1) expression and its interaction with CXCR4 contribute to the pathogenesis of severe pterygia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013; 54(12): 7198. doi: 10.1167/iov.13-13044
60. Tang Q, Luo C, Lu B, Fu Q, Yin H, Qin Z, et al. Thermosensitive chitosan-based hydrogels releasing stromal cell derived factor-1 alpha recruit MSC for corneal epithelium regeneration. *Acta Biomater*. 2017; 1(61): 101-113. doi: 10.1016/j.actbio.2017.08.001
61. Eckert F, Schilbach K, Klumpp L, Bardoscia L, Sezgin EC, Schwab M, et al. Potential role of CXCR4 targeting in the context of radiotherapy and immunotherapy of cancer. *Front Immunol*. 2018; 9: 3018. doi: 10.3389/fimmu.2018.03018

62. Li X, He X, Yin Y, Wu R, Tian B, Chen F. Administration of signalling molecules dictates stem cell homing for in situ regeneration. *J Cell Mol Med*. 2017; 21(12): 3162-3177. doi: 10.1111/jcmm.13286
63. Miron-Mendoza M, Vazquez D, García-Rámila N, Hikaru R, Matthew Petroll I, Matthew Petroll W. Coupling of fibrin reorganization and fibronectin patterning by corneal fibroblasts in response to PDGF BB and TGFβ1. *Bioengineering (Basel)*. 2020; 7(89): 1-18. doi: 10.3390/bioengineering7030089
64. Chaurasia SS, Kaur H, de Medeiros FW, Smith SD, Wilson SE. Dynamics of the expression of intermediate filaments vimentin and desmin during myofibroblast differentiation after corneal injury. *Exp Eye Res*. 2009; 89(2): 133-139. doi: 10.1016/j.exer.2009.02.022
65. Nagymihaly R, Vereb Z, Facsko A, Morten C, Petrovski G. Effect of isolation technique and location on the phenotype of human corneal stroma-derived cells. *Stem Cells International*. 2017; 2017: 1-12. doi: 10.1155/2017/9275248
66. Shyam SC, Rayne RL, Lakshminarayanan R, Mohan RR. Nanomedicine approaches for corneal diseases. *J Funct Biomater*. 2015; 6: 277-298. doi: 10.3390/jfb6020277
67. Das SK, Gupta I, Cho YK, Zhang X, Uehara H, Muddana SK, et al. Vimentin knockdown decreases corneal opacity. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014; 55(7): 4030-4040. doi: 10.1167/iops.13-13494
68. Helfand BT, Mendez MG, Murthy SN, Shumaker DK, Grin B, Mahammad S, et al. Vimentin organization modulates the formation of lamellipodia. *Mol Biol Cell*. 2011; 22(8): 1274-1289. doi: 10.1091/mbc.E10-08-0699
69. Bargagna-Mohan P, Lei L, Thompson A, Shaw C, Kasahara K, Inagaki M, et al. Vimentin phosphorylation underlies myofibroblast sensitivity to withaferin A *in vitro* and during corneal fibrosis. *PLoS One*. 2015; 10(7): e0133399. doi: 10.1371/journal.pone.0133399
70. Berthaut A, Mirshahi P, Benabbou N, Elodie D, Aureliou A, Amu T, et al. Insulin growth factor promotes human corneal fibroblast network formation in vitro. *Invest Ophthalmol. Vis Sci*. 2011; 52: 7647-7653. doi: 10.1167/iops.10-5625
71. Stuard WL, Titone R, Danielle M, Robertson DM. The IGF/Insulin-IGFBP axis in corneal development, wound healing, and disease. *Front Endocrinol*. 2020; 11: 24. doi: 10.3389/fendo.2020.00024
72. Sarenac T, Trapecar M, Gradisnik L, Rupnik MS, Pahor D. Single-cell analysis reveals IGF-1 potentiation of inhibition of the TGF-β/Smad pathway of fibrosis in human keratocytes in vitro. *Sci Rep*. 2016; 6: 34373. doi: 10.1038/srep34373
73. Okada N, Fukagawa K, Takano Y. The implications of the upregulation of ICAM-1/VCAM-1 expression of corneal fibroblasts on the pathogenesis of allergic keratopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005; 46(12): 4512-4518. doi: 10.1167/iops.04-1494
74. Saika S, Ikeda K, Yamanaka O, Flanders KC, Okada Y, Miyamoto T, et al. Loss of tumor necrosis factor potentiates transforming growth factor-mediated pathogenic tissue response during wound healing. *Am J Pathol*. 2006; 168(6): 1848-1860. doi: 10.2353/ajpath.2006.050980
75. Luo L, Kaminoh Y, Chen HY, Zhang MN, Zhang K, Ambati BK. Expression of erythropoietin and its receptor in normal and neovascularized murine corneas induced by alkali burns. *Int J Ophthalmol*. 2009; 2(1): 30-33.
76. Lingtao Y, Friedrich E, Hans E. Neurotrophic factors in the human cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41: 692-702.
77. Nishida T, Chikama T, Morishige N, Yanai R, Yamada N, Saito J. Persistent epithelial defects due to neurotrophic keratopathy treated with a substance p-derived peptide and insulin-like growth factor 1. *Jpn J Ophthalmol*. 2007; 51: 442-447. doi: 10.1007/s10384-007-0480-z
78. Yanai R, Nishida T, Chikama T, Morishige N, Yamada N, Sonoda KH. Potential new modes of treatment of neurotrophic keratopathy. *Cornea*. 2015; 34(11): S121-S127. doi: 10.1097/ICO.0000000000000587
79. Mastropasqua L, Massaro-Giordano G, Nubile M, Sacchetti M. Understanding the pathogenesis of neurotrophic keratitis: the role of corneal nerves. *J Cell Physiol*. 2017; 232: 717-724. doi: 10.1002/jcp.25623
80. Chen H, Zhang J, Dai Y, Xu J. Nerve growth factor inhibits TLR3-induced inflammatory cascades in human corneal epithelial cells. *J Inflamm*. 2019; 26(16): 27. doi: 10.1186/s12950-019-0232-0

Сведения об авторах

Краснер Кристина Юрьевна – врач-офтальмолог, Новосибирский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России; младший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», e-mail: kityli@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1921-8072>

Повещенко Ольга Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией клеточных технологий, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», e-mail: poveshchenkoov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9956-0056>

Суровцева Мария Александровна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», e-mail: mfelde@ngs.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4752-988X>

Трунов Александр Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, руководитель научного отдела, Новосибирский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России, e-mail: trunov1963@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7592-8984>

Ким Ирина Иннокентьевна – кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории клеточных технологий, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», e-mail: kii5@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7380-2763>

Бондаренко Наталия Анатольевна – кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории клеточных технологий, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», e-mail: bond802888@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8443-656X>

Черных Валерий Вячеславович – доктор медицинских наук, профессор, директор, Новосибирский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России, e-mail: chernych@mntk.nsk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7623-3359>

Information about the authors

Kristina Yu. Krasner – Ophthalmologist, Novosibirsk Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution; Junior Research Officer at the Laboratory of Cell Technology, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, e-mail: kityli@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1921-8072>

Olga V. Poveschenko – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Cell Technology, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, e-mail: poveschenkoov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9956-0056>

Maria A. Surovtseva – Cand. Sc. (Med.), Senior Research Officer at the Laboratory of Cell Technology, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, e-mail: mfelde@ngs.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4752-988X>

Aleksandr N. Trunov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Novosibirsk Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, e-mail: trunov1963@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7592-8984>

Irina I. Kim – Cand. Sc. (Med.), Research Officer at the Laboratory of Cell Technology, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, e-mail: kii5@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7380-2763>

Natalia A. Bondarenko – Cand. Sc. (Med.), Research Officer at the Laboratory of Cell Technology, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, e-mail: bond802888@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8443-656X>

Valery V. Chernykh – Dr. Sc. (Med.), Professor, Director, Novosibirsk Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, e-mail: chernych@mntk.nsk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7623-3359>

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ КОРРЕКЦИИ ИРРЕГУЛЯРНОГО ПОСТКЕРАТОПЛАСТИЧЕСКОГО АСТИГМАТИЗМА СКЛЕРАЛЬНЫМИ ЛИНЗАМИ И ИМПЛАНТАЦИЕЙ ИНТРАСТРОМАЛЬНОГО КОЛЬЦА

Синицын М.В.,
Поздеева Н.А.

Чебоксарский филиал ФГАУ
«НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза»
имени академика С.Н. Фёдорова»
Минздрава России (428028, г. Чебоксары,
просп. Тракторостроителей, 10, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Синицын Максим Владимирович,
e-mail: mntksinichin@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Введение. Многие пациенты после сквозной кератопластики (СКП) сталкиваются с индуцированным посткератопластическим астигматизмом, который нередко бывает иррегулярным (ИПА) и вызывает увеличение роговичных aberrаций, снижающих остроту и качество зрения.

Цель исследования. Провести сравнительный анализ влияния жёстких газопроницаемых склеральных линз (ЖГСЛ) и метода имплантации кольца MyoRing на клиничко-функциональные показатели у пациентов с ИПА.

Материал и методы. В клиническое исследование вошли 60 пациентов (60 глаз). Возраст пациентов с ИПА составил от 25 до 42 лет. У всех пациентов в анамнезе была выполнена СКП. Все пациенты в зависимости от метода коррекции ИПА были разделены на две группы. В I группу вошли 30 пациентов (30 глаз), которым были подобраны ЖГСЛ. II группу составили 30 пациентов (30 глаз), которым была выполнена имплантация кольца MyoRing в сквозной роговичный трансплантат. Срок наблюдения составил 1 год.

Результаты. Через 12 месяцев наблюдения было отмечено большее повышение некорригированной остроты зрения в среднем на 3 строки, корригированной остроты зрения – на 2 строки; большее снижение роговичных aberrаций в фото- (среднеквадратичное отклонение волнового фронта (RMS, root mean square) суммарных aberrаций (RMS total) на $0,30 \pm 0,08$ мкм, RMS aberrаций высших порядков (RMS HOA, RMS of higher order aberrations) – на $1,01 \pm 0,24$ мкм) и мезопических условиях (RMS total – на $0,33 \pm 0,09$ мкм, RMS HOA – на $0,08 \pm 0,03$ мкм) у пациентов, носящих ЖГСЛ, по сравнению с пациентами после имплантации кольца MyoRing в сквозной роговичный трансплантат.

Заключение. У пациентов I группы, носящих ЖГСЛ, было отмечено большее улучшение остроты зрения и снижение роговичных aberrаций в фото- и мезопических условиях по сравнению со II группой (после имплантации кольца MyoRing) при сроке наблюдения 12 месяцев.

Ключевые слова: иррегулярный посткератопластический астигматизм, кольцо MyoRing, склеральная линза

Статья поступила: 18.12.2022
Статья принята: 13.07.2023
Статья опубликована: 28.09.2023

Для цитирования: Синицын М.В., Поздеева Н.А. Сравнительный анализ коррекции иррегулярного посткератопластического астигматизма склеральными линзами и имплантацией интрастромального кольца. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(4): 199-206. doi: 10.29413/ABS.2023-8.4.22

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE CORRECTION OF IRREGULAR POSTKERATOPLASTIC ASTIGMATISM WITH SCLERAL LENSES AND INTRASTROMAL RING IMPLANTATION

Sinitsyn M.V.,
Pozdeyeva N.A.

Cheboksary Branch of the S. Fyodorov
Eye Microsurgery Federal State Institution
(Traktorostroiteley ave. 10, Cheboksary
428028, Russian Federation)

Corresponding author:
Maxim V. Sinitsyn,
e-mail: mntksinichin@mail.ru

ABSTRACT

Background. Many patients after penetrating keratoplasty (PK) experience induced postkeratoplastic astigmatism, which is often irregular and causes an increase in corneal aberrations that reduce visual acuity and quality.

The aim of the study. To conduct a comparative analysis of the effect of rigid gas permeable scleral lenses and the MyoRing implantation method on clinical and functional parameters in patients with IPA.

Material and methods. The clinical study included 60 patients (60 eyes). The age of patients with IPA was from 25 to 42 years. All patients underwent penetrating keratoplasty. All patients were divided into two groups depending on the method for irregular postkeratoplastic astigmatism correction. Group I included 30 patients (30 eyes) who were fitted with rigid gas permeable scleral lenses. Group II consisted of 30 patients (30 eyes) who underwent implantation of the MyoRing into a penetrating corneal graft. The observation period was 1 year.

Results. After 12 months of observation, there was a greater increase in uncorrected visual acuity by an average of 3 lines, in corrected visual acuity – by 2 lines; a greater decrease in corneal aberrations in photo- (root mean square (RMS) of total aberrations (RMS total) by $0.30 \pm 0.08 \mu\text{m}$, RMS of higher order aberrations (RMS HOA) – by $1.01 \pm 0.24 \mu\text{m}$) and mesopic conditions (RMS total – by $0.33 \pm 0.09 \mu\text{m}$, RMS HOA – by $0.08 \pm 0.03 \mu\text{m}$) in patients wearing rigid gas permeable scleral lenses compared with patients after MyoRing implantation into a penetrating corneal graft.

Conclusion. Patients of group I, wearing rigid gas permeable scleral lenses, showed a greater improvement in visual acuity and a decrease in corneal aberrations in photo- and mesopic conditions compared to the patients of group II (after MyoRing implantation) at a follow-up period of 12 months.

Key words: irregular postkeratoplastic astigmatism, MyoRing, scleral lens

Received: 18.12.2022
Accepted: 13.07.2023
Published: 28.09.2023

For citation: Sinitsyn M.V., Pozdeyeva N.A. Comparative analysis of the correction of irregular postkeratoplastic astigmatism with scleral lenses and intrastromal ring implantation. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(4): 199-206. doi: 10.29413/ABS.2023-8.4.22

АКТУАЛЬНОСТЬ

Выполнение сквозной кератопластики (СКП), особенно у пациентов с кератоконусом и пеллюцидной краевой дегенерацией роговицы, приводит к возникновению индуцированного посткератопластического астигматизма (ПА), который нередко бывает иррегулярным [1]. Чем больше степень иррегулярного ПА, тем выше значение роговичных aberrаций, особенно высших порядков, снижающих остроту и качество зрения пациентов и в итоге приводящих к их неудовлетворённости функциональным результатом СКП [2]. Таким образом, коррекция ПА и особенно его иррегулярной формы является важной задачей в лечении данной категории пациентов. В настоящее время лидирующие позиции в коррекции иррегулярной формы ПА занимает контактная коррекция жёсткими газопроницаемыми склеральными линзами (ЖГСЛ) [3]. ЖГСЛ сглаживают все неровности роговичного трансплантата за счёт слёзного мениска, расположенного в подлинзовом пространстве, а также одновременно корригируют посткератопластическую аметропию [4]. Однако не все пациенты переносят ЖГСЛ: ограничения в ношении ЖГСЛ возникают при определённых условиях работы (например, высокая температура воздуха на производстве в цехах), в ряде случаев ограничивающим фактором является стоимость данных линз и т. д. Появившийся в последние годы метод имплантации кольца MyoRing в роговичный трансплантат является достаточно перспективным направлением и может быть альтернативным методом коррекции ПА, в том числе его иррегулярной формы, у пациентов при невозможности ношения ЖГСЛ [5]. После имплантации кольца MyoRing в роговичный трансплантат в нем создаётся так называемый условно «дополнительный лимб», расположенный симметрично по отношению к зрительной оси пациента, относительно которого равномерно уплощается роговичный трансплантат и повышается его сферичность и регулярность [6]. В связи с вышесказанным, а также с ограниченной информацией в литературных источниках по результатам имплантации кольца MyoRing в роговичный трансплантат сравнительный анализ влияния ЖГСЛ и метода имплантации кольца MyoRing на клинично-функциональные показатели у пациентов с иррегулярным посткератопластическим астигматизмом является достаточно актуальным.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести сравнительный анализ влияния жёстких газопроницаемых склеральных линз и метода имплантации кольца MyoRing на клинично-функциональные показатели у пациентов с иррегулярным посткератопластическим астигматизмом.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Нами было исследовано 60 пациентов (60 глаз) в возрасте от 25 до 42 лет (средний возраст составил

33 ± 6,1 года). Из них было 37 мужчин и 23 женщины. У всех пациентов в анамнезе 4–10 лет назад была выполнена СКП по поводу кератоконуса IV стадии. Все роговичные трансплантаты были прозрачными. Диаметр роговичного трансплантата составлял у 48 глаз 8,0 мм, у 12 глаз – 8,5 мм. У всех пациентов по данным кератотопографии была отмечена иррегулярная форма ПА. Все пациенты в зависимости от метода коррекции посткератопластической аметропии были разделены на две группы.

В I группу вошли 30 пациентов (30 глаз), которым были подобраны ЖГСЛ OKVision канадской фирмы OKV-RGP OneFit Med. Данный вид ЖГСЛ был изготовлен из материала Contamac Optimum Extra с кислородной проницаемостью в 100 ед. Диаметр ЖГСЛ составлял 15,6 мм, толщина в центре – 0,22 мм. С помощью оптической когерентной томографии (ОКТ) роговицы оценивали центриацию ЖГСЛ, положение её края в разных квадрантах, а также толщину центрального, периферического и лимбального клиренсов.

II группу составили 30 пациентов (30 глаз), которым была выполнена имплантация кольца MyoRing (DiopTex, Австрия) в сквозной роговичный трансплантат с применением фемтосекундного лазера (ФСЛ) «ФемтоВизум» 1 МГц (Троицк, Россия). Операцию выполняли в два этапа. На I-м этапе формировали интрастромальный карман в пределах роговичного трансплантата диаметром 8,0 мм на глубине 80 % от минимальной толщины роговичного трансплантата с помощью ФСЛ. Длина входного тоннельного разреза составила 1,0 мм, ширина – 4,5 мм. II этап при помощи специального пинцета имплантировали кольцо MyoRing диаметром 5,0 мм, толщиной 0,5 мм и высотой от 200 до 320 мкм в сформированный интрастромальный карман через входной тоннельный разрез. Подбор параметров цельного кольца рассчитывался, исходя из значения сферического и цилиндрического компонентов рефракции [7]. Центриация кольца проводилась с учётом расположения зрительной оси пациента.

Всем пациентам до установки ЖГСЛ и в период их ношения, а также до и после имплантации кольца MyoRing в роговичный трансплантат было проведено офтальмологическое обследование, в которое входили: авторефрактокератометрия, визометрия, биомикроскопия, компьютерная кератотопография на аппарате TMS-4 (Tomey, Япония), aberрометрия на аппарате Pentacam (Oculus Optikgeräte GmbH, Германия), подсчёт плотности эндотелиальных клеток (ПЭК) на аппарате Confoscan-4 (Nidek, Япония), ОКТ роговичного трансплантата на аппарате Casia-2 (Tomey, Япония). Анализ роговичных aberrаций в обеих группах проводился в 3,0 мм оптической зоне с целью создания условий, приближенных к фотопическим, без попадания края интрастромального кольца в поле зрения пациента, а также в 6,0 мм зоне – для создания условий, приближенных к мезопическим и попадания края интрастромального кольца в поле зрения пациента. Срок наблюдения составил 1 год.

Все исследования и манипуляции выполнены в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта.

Статистическую обработку данных выполняли в программе IBM SPSS Statistics 20 (IBM Corp., США). При проверке нормальности распределений изучаемых параметров использовали критерий Шапиро – Уилка. Статистическую значимость различий изучаемых параметров оценивали по параметрическому t-критерию для зависимых переменных в связи с нормальным распределением значений изучаемых параметров. При сравнении между собой в обеих группах средних значений изучаемых параметров использовался t-критерий для независимых выборок. Среднее значение остроты зрения было пересчитано логарифмически. Значения изучаемых параметров представлены в виде $M \pm SD$, где M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение (standard deviation). В обеих группах значения изучаемых параметров до подбора ЖГСЛ и имплантации кольца MyoRing были сопоставимы между собой ($p > 0,05$). При проведении статистического анализа сравнивали изучаемые параметры в обеих группах на следующий день, через 6 и 12 месяцев по сравнению с данными до подбора ЖГСЛ в I группе

и с дооперационными значениями – во II группе наблюдения. Также сравнивали значения изучаемых параметров между группами через 12 месяцев наблюдения в связи со стабилизацией к этому сроку клинко-функциональных показателей во II группе. Различия изучаемых параметров считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На следующий день после подбора ЖГСЛ все пациенты I группы отмечали значительное повышение остроты зрения. Среднее значение некорригированной остроты зрения (НКОЗ) повысилось в 10,1 раза, корригированной остроты зрения (КОЗ) – в 4,3 раза (табл. 1).

Сферический компонент рефракции (СКР) снизился на $6,10 \pm 1,27$ дптр, цилиндрический компонент рефракции (ЦКР) – на $4,65 \pm 1,32$ дптр. По данным кератотопографии в ЖГСЛ среднее значение кератометрии (K_{cp}) снизилось на $3,6 \pm 1,0$ дптр, индекс регулярности роговичной

ТАБЛИЦА 1

ДАННЫЕ КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ДО И В РАЗНЫЕ СРОКИ ПОСЛЕ НОШЕНИЯ ЖЁСТКИХ ГАЗОПРОНИЦАЕМЫХ СКЛЕРАЛЬНЫХ ЛИНЗ (I ГРУППА; $n = 30$) И ИНТРАСТРОМАЛЬНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ КОЛЬЦА MYORING В СКВОЗНОЙ РОГОВИЧНЫЙ ТРАНСПЛАНТАТ С ПРИМЕНЕНИЕМ ФЕМТОСЕКУНДНОГО ЛАЗЕРА (II ГРУППА; $n = 30$), $M \pm SD$

TABLE 1

CLINICAL AND FUNCTIONAL PARAMETERS BEFORE AND AT DIFFERENT TERMS AFTER WEARING RIGID GAS PERMEABLE SCLERAL LENSES (GROUP I; $n = 30$) AND INTRASTROMAL MYORING IMPLANTATION INTO THE PENETRATING CORNEAL GRAFT USING A FEMTOSECOND LASER (GROUP II; $n = 30$), $M \pm SD$

Группы	Параметры	До подбора ЖГСЛ (операции)	На следующий день		Через 6 мес.		Через 12 мес.	
		$M \pm SD$	$M \pm SD$	p	$M \pm SD$	p	$M \pm SD$	p
I группа ЖГСЛ ($n = 30$)	НКОЗ	$0,08 \pm 0,05$	$0,81 \pm 0,12$	0,0047	$0,81 \pm 0,12$	0,0047	$0,81 \pm 0,12$	0,0047
	КОЗ	$0,19 \pm 0,11$	$0,81 \pm 0,14$	0,0058	$0,81 \pm 0,14$	0,0058	$0,81 \pm 0,14$	0,0058
	K_{cp} , дптр	$48,7 \pm 3,9$	$42,6 \pm 2,9$	0,0066	$42,6 \pm 2,9$	0,0066	$42,6 \pm 2,9$	0,0066
	SRI	$1,3 \pm 0,3$	$0,4 \pm 0,1$	0,0096	$0,4 \pm 0,1$	0,0096	$0,4 \pm 0,1$	0,0096
	SAI	$2,2 \pm 0,9$	$0,5 \pm 0,1$	0,0083	$0,5 \pm 0,1$	0,0083	$0,5 \pm 0,1$	0,0083
	СКР, дптр	$-6,25 \pm 2,35$	$-0,15 \pm 0,08$	0,0061	$-0,15 \pm 0,08$	0,0061	$-0,15 \pm 0,08$	0,0061
	ЦКР, дптр	$-5,15 \pm 1,54$	$-0,5 \pm 0,22$	0,0055	$-0,5 \pm 0,22$	0,0055	$-0,5 \pm 0,22$	0,0055
	ПЭК, кл./мм ²	2106 ± 320	2112 ± 325	0,1232	2076 ± 311	0,0156	2047 ± 295	0,0146
II группа Имплантация кольца MyoRing с применением ФСЛ ($n = 30$)	НКОЗ	$0,09 \pm 0,05$	$0,26 \pm 0,04$	0,0352	$0,44 \pm 0,04$	0,0152	$0,53 \pm 0,04$	0,0152
	КОЗ	$0,16 \pm 0,10$	$0,48 \pm 0,06$	0,0362	$0,59 \pm 0,06$	0,0163	$0,71 \pm 0,07$	0,0145
	K_{cp} , дптр	$49,26 \pm 4,11$	$40,96 \pm 2,21$	0,0169	$41,93 \pm 3,11$	0,0135	$42,96 \pm 3,44$	0,0152
	SRI	$1,49 \pm 0,43$	$1,33 \pm 0,28$	0,0288	$1,29 \pm 0,22$	0,0233	$1,22 \pm 0,21$	0,0235
	SAI	$2,69 \pm 1,10$	$1,79 \pm 0,54$	0,0278	$1,71 \pm 0,51$	0,0246	$1,62 \pm 0,48$	0,0226
	СКР, дптр	$-7,05 \pm 2,51$	$1,25 \pm 0,45$	0,0354	$0,28 \pm 0,28$	0,0216	$-0,75 \pm 0,35$	0,0215
	ЦКР, дптр	$-5,85 \pm 1,71$	$-2,85 \pm 1,12$	0,0235	$-2,36 \pm 1,01$	0,0274	$-1,75 \pm 0,85$	0,0269
	ПЭК, кл./мм ²	2054 ± 231	2050 ± 226	0,3111	2021 ± 215	0,0215	1992 ± 203	0,0269

Примечание. K_{cp} – среднее значение кератометрии; SRI – индекс регулярности роговичной поверхности (Surface Regularity Index); SAI – индекс асимметрии роговичной поверхности (Surface Asymmetry Index); СКР – сферический компонент рефракции; ЦКР – цилиндрический компонент рефракции

поверхности (SRI, surface regularity index) – на $0,9 \pm 0,2$, индекс асимметрии роговичной поверхности (SAI, surface asymmetry index) – на $1,7 \pm 0,8$, сферический компонент рефракции – на $6,10 \pm 2,27$ дптр, цилиндрический компонент рефракции – на $4,65 \pm 1,32$ дптр. Полученные данные оставались стабильными на протяжении всего периода наблюдения и согласуются с данными литературы [7–9]. Через год ношения ЖГСЛ коэффициент эффективности (Кэф) составил $4,3 \pm 0,8$, коэффициент безопасности (Кб) – $4,3 \pm 0,9$.

При анализе роговичных aberrаций, измеренных у пациентов на следующий день после подбора в ЖГСЛ на аппарате Pentacam, было отмечено снижение в фотопических условиях (в 3 мм оптической зоне) среднеквадратичного отклонения волнового фронта (RMS, root mean square) суммарных aberrаций (RMS Total) в 3,6 раза, RMS aberrаций высшего порядка (RMS HOA, RMS of higher order aberrations) – в 3,4 раза, RMS сферических aberrаций (RMS SA, RMS of spherical aberrations) – в 2 раза, RMS кома (RMS Coma) – в 2,8 раза, RMS трефойл (RMS Trefoil) – в 4,2 раза по сравнению с данными до подбора ЖГСЛ (табл. 2).

В 6 мм оптической зоне RMS Total уменьшилось в 2,4 раза, RMS HOA – в 2,5 раза, RMS SA – в 1,6 раза, RMS Coma – в 4,3 раза, RMS Trefoil – в 4,3 раза (табл. 3).

Полученные результаты оставались стабильными в течение 12 мес. наблюдения и коррелировали с ли-

тературными данными. В 2019 г. В.И. Тихоновой и соавт. было проведено клиническое исследование изменения роговичных aberrаций после подбора ЖГСЛ на 8 глазах (8 пациентов) после СКП по данным аппарата OPD-Scan II (Nidek, Япония). Авторами было отмечено снижение в ЖГСЛ роговичных aberrаций высших порядков в 3 мм (RMS HOA уменьшилось в 3,8 раза, RMS Trefoil – в 2,7 раза, RMS SA – в 2,9 раза) и 5 мм оптических зонах (RMS HOA снизилось в 3,0 раза, RMS Trefoil – в 3,4 раза, RMS SA – в 3,1 раза) [8]. В 2021 г. А. Penbe и соавт. на фоне ношения ЖГСЛ у 35 пациентов (38 глаз) после СКП отмечали значительное снижение aberrаций высшего порядка, особенно комы, сферических aberrаций, астигматизма, что согласуется с результатами данного исследования [9].

Минимальная толщина роговичного трансплантата (МТПТ) в центре, измеренная при помощи ОКТ Casia-2 до ношения ЖГСЛ составляла в среднем $532,3 \pm 33,4$ мкм. Через 12 мес. у всех пациентов после очередного 8-часового ношения ЖГСЛ снималась и замерялась МТПТ в центре, которая составила $543,5 \pm 36,2$ мкм. Таким образом, увеличение МТПТ в центре не превышало 2,1 %, что свидетельствовало об отсутствии клинически значимого отека роговичного трансплантата. По данным литературы, увеличение минимальной толщины роговицы в центре менее 4,0 % после снятия ЖГСЛ, как в данном клиниче-

ТАБЛИЦА 2

РОГОВИЧНЫЕ АБЕРРАЦИИ В ФОТОПИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ (В 3,0 ММ ОПТИЧЕСКОЙ ЗОНЕ) ПО ДАННЫМ АППАРАТА PENTACAM ДО И В РАЗНЫЕ СРОКИ ПОСЛЕ НОШЕНИЯ ЖЁСТКИХ ГАЗОПРОНИЦАЕМЫХ СКЛЕРАЛЬНЫХ ЛИНЗ (I ГРУППА; $n = 30$) И ИНТРАСТРОМАЛЬНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ КОЛЬЦА MYORING В СКВОЗНОЙ РОГОВИЧНЫЙ ТРАНСПЛАНТАТ С ПРИМЕНЕНИЕМ ФЕМТОСЕКУНДНОГО ЛАЗЕРА (II ГРУППА; $n = 30$), $M \pm SD$

TABLE 2

CORNEAL ABERRATIONS IN PHOTOPIC CONDITIONS (IN 3.0 MM OPTICAL ZONE) ACCORDING TO PENTACAM DATA BEFORE AND AT DIFFERENT TERMS AFTER WEARING RIGID GAS PERMEABLE SCLERAL LENSES (GROUP I; $n = 30$) AND INTRASTROMAL MYORING IMPLANTATION INTO THE PENETRATING CORNEAL GRAFT USING A FEMTOSECOND LASER (GROUP II; $n = 30$), $M \pm SD$

Группы	Вид aberrации, RMS	3,0 мм оптическая зона						
		До подбора ЖГСЛ (операции)	на следующий день		через 6 мес.		через 12 мес.	
		$M \pm SD$	$M \pm SD$	p	$M \pm SD$	p	$M \pm SD$	p
I группа ЖГСЛ ($n = 30$)	Total, мкм	$1,96 \pm 0,65$	$0,55 \pm 0,22$	0,0053	$0,55 \pm 0,22$	0,0053	$0,55 \pm 0,22$	0,0053
	HOA, мкм	$3,11 \pm 1,22$	$0,91 \pm 0,32$	0,0058	$0,91 \pm 0,32$	0,0058	$0,91 \pm 0,32$	0,0058
	SA, мкм	$-0,040 \pm 0,030$	$-0,020 \pm 0,005$	0,0088	$-0,020 \pm 0,005$	0,0088	$-0,020 \pm 0,005$	0,0088
	Coma, мкм	$0,11 \pm 0,05$	$0,04 \pm 0,02$	0,0189	$0,04 \pm 0,02$	0,0189	$0,04 \pm 0,02$	0,0189
	Trefoil, мкм	$0,21 \pm 0,13$	$0,05 \pm 0,02$	0,0352	$0,05 \pm 0,02$	0,0352	$0,05 \pm 0,02$	0,0352
II группа Имплантация кольца MyoRing с применением ФСЛ ($n = 30$)	Total, мкм	$2,26 \pm 0,73$	$1,42 \pm 0,22$	0,0123	$1,34 \pm 0,22$	0,0144	$1,15 \pm 0,22$	0,0164
	HOA, мкм	$3,17 \pm 1,33$	$2,24 \pm 0,29$	0,0254	$2,11 \pm 0,26$	0,0246	$1,91 \pm 0,22$	0,0296
	SA, мкм	$-0,07 \pm 0,05$	$-0,06 \pm 0,03$	0,0368	$-0,05 \pm 0,02$	0,0346	$-0,04 \pm 0,02$	0,0396
	Coma, мкм	$0,16 \pm 0,05$	$0,12 \pm 0,04$	0,0189	$0,11 \pm 0,03$	0,0189	$0,09 \pm 0,03$	0,0189
	Trefoil, мкм	$0,25 \pm 0,12$	$0,16 \pm 0,05$	0,0362	$0,14 \pm 0,05$	0,0363	$0,12 \pm 0,04$	0,0396

ТАБЛИЦА 3

РОГОВИЧНЫЕ АБЕРРАЦИИ В МЕЗОПИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ (В 6,0 ММ ОПТИЧЕСКОЙ ЗОНЕ) ПО ДАННЫМ АППАРАТА РЕНТАСАМ ДО И В РАЗНЫЕ СРОКИ ПОСЛЕ НОШЕНИЯ ЖЁСТКИХ ГАЗОПРОНИЦАЕМЫХ СКЛЕРАЛЬНЫХ ЛИНЗ (I ГРУППА; $n = 30$) И ИНТРАСТРОМАЛЬНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ КОЛЬЦА MYORING В СКВОЗНОЙ РОГОВИЧНЫЙ ТРАНСПЛАНТАТ С ПРИМЕНЕНИЕМ ФЕМТОСЕКУНДНОГО ЛАЗЕРА (II ГРУППА; $n = 30$), $M \pm SD$

TABLE 3

CORNEAL ABERRATIONS IN PHOTOPIC CONDITIONS (IN 6.0 MM OPTICAL ZONE) ACCORDING TO PENTACAM DATA BEFORE AND AT DIFFERENT TERMS AFTER WEARING RIGID GAS PERMEABLE SCLERAL LENSES (GROUP I; $n = 30$) AND INTRASTROMAL MYORING IMPLANTATION INTO THE PENETRATING CORNEAL GRAFT USING A FEMTOSECOND LASER (GROUP II; $n = 30$), $M \pm SD$

Группы	Вид аберрации, RMS	3,0 мм оптическая зона						
		До подбора ЖГСЛ (операции)	на следующий день		через 6 мес.		через 12 мес.	
		$M \pm SD$	$M \pm SD$	p	$M \pm SD$	p	$M \pm SD$	p
I группа ЖГСЛ ($n = 30$)	Total, мкм	$3,16 \pm 1,23$	$1,33 \pm 0,45$	0,0063	$1,33 \pm 0,45$	0,0063	$1,33 \pm 0,45$	0,0063
	HOA, мкм	$4,12 \pm 1,31$	$1,66 \pm 0,39$	0,0095	$1,66 \pm 0,39$	0,0095	$1,66 \pm 0,39$	0,0095
	SA, мкм	$0,41 \pm 0,18$	$0,25 \pm 0,04$	0,0046	$0,25 \pm 0,04$	0,0046	$0,25 \pm 0,04$	0,0046
	Coma, мкм	$0,99 \pm 0,51$	$0,23 \pm 0,04$	0,0236	$0,23 \pm 0,04$	0,0236	$0,23 \pm 0,04$	0,0236
	Trefoil, мкм	$0,95 \pm 0,43$	$0,22 \pm 0,03$	0,0214	$0,22 \pm 0,03$	0,0214	$0,22 \pm 0,03$	0,0214
II группа Имплантация кольца MyoRing с применением ФСЛ ($n = 30$)	Total, мкм	$3,3 \pm 1,23$	$2,03 \pm 0,72$	0,0163	$1,93 \pm 0,69$	0,0165	$1,8 \pm 0,65$	0,0142
	HOA, мкм	$4,82 \pm 1,55$	$2,83 \pm 0,86$	0,0136	$2,64 \pm 0,79$	0,0145	$2,44 \pm 0,62$	0,0185
	SA, мкм	$0,33 \pm 0,19$	$0,45 \pm 0,21$	0,0156	$0,49 \pm 0,22$	0,0167	$0,55 \pm 0,24$	0,0187
	Coma, мкм	$0,94 \pm 0,42$	$0,95 \pm 0,44$	0,0288	$0,99 \pm 0,46$	0,0294	$1,03 \pm 0,49$	0,0268
	Trefoil, мкм	$0,99 \pm 0,44$	$1,02 \pm 0,45$	0,0356	$1,09 \pm 0,48$	0,0368	$1,13 \pm 0,49$	0,0389

ском исследовании, соответствует физиологической норме, так как не превосходит увеличение толщины роговицы при физиологическом отёке после сна [10, 11]. В 2016 г. J. Vincent и соавт. у 15 пациентов (на 15 глазах) после снятия ЖГСЛ было получено увеличение минимальной толщины роговицы в центре, не превышающей 2 % от минимальной толщины роговицы до ношения ЖГСЛ [12].

Через 12 месяцев наблюдения, по данным Confoscan-4, было отмечено снижение ПЭК на 2,8 %, что не превышало физиологической потери.

Во II группе после имплантации интрастромального кольца MyoRing в роговичный трансплантат интра- и послеоперационных осложнений ни у одного из пациентов отмечено не было. У всех пациентов при проведении биомикроскопии в 1-й день после операции визуализировали прозрачный сквозной роговичный трансплантат, кольцо MyoRing располагалось центрировано относительно зрительной оси (рис. 1).

В первый день после операции было отмечен высокий рефракционный результат. НКОЗ увеличилась на $0,17 \pm 0,02$, КОЗ – на $0,32 \pm 0,04$. СКР снизился на $8,3 \pm 2$ дптр, ЦКР – на $3,0 \pm 0,5$ дптр. Через 6 мес. после операции НКОЗ увеличилась ещё на $0,18 \pm 0,04$, КОЗ – на $0,11 \pm 0,04$, СКР повысился на $0,97 \pm 0,17$ дптр, ЦКР уменьшился ещё на $0,49 \pm 0,11$ дптр. Через 12 мес. после операции НКОЗ увеличилась ещё на $0,09 \pm 0,04$, КОЗ – на $0,12 \pm 0,05$, СКР повысился ещё на $0,47 \pm 0,07$ дптр,

ЦКР – уменьшился ещё на $0,61 \pm 0,16$ дптр. Через 1 год после операции Кэф составил $3,3 \pm 0,6$, Кб – $4,4 \pm 0,6$.

При анализе полученных кератотопографических показателей в первый день после операции отмеча-

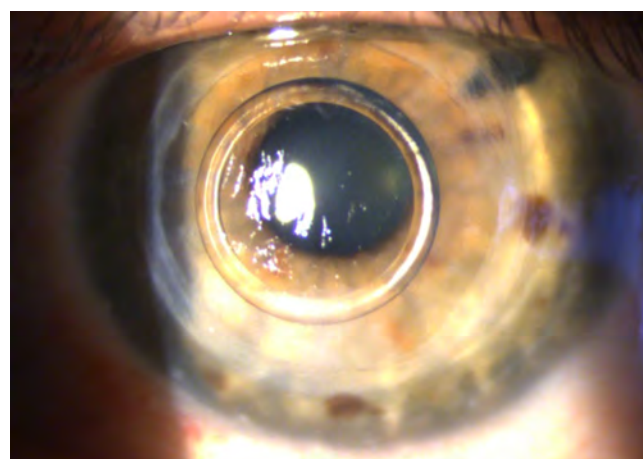


РИС. 1.

Биомикроскопия роговичного трансплантата в первый день после имплантации кольца MyoRing с применением фемтосекундного лазера

FIG. 1.

Biomechanical image of a corneal graft on the first day after MyoRing implantation using femtosecond laser

лось снижение значений $K_{\text{ср.}}$ на $8,3 \pm 1,9$ дптр, SRI – на $0,16 \pm 0,05$, SAI – на $0,9 \pm 0,2$. Через 6 мес. после операции $K_{\text{ср.}}$ увеличился на $0,97 \pm 0,31$ дптр, SRI уменьшился ещё на $0,04 \pm 0,02$, SAI – на $0,08 \pm 0,03$. Через 12 мес. после операции $K_{\text{ср.}}$ увеличился ещё на $1,03 \pm 0,33$ дптр, SRI уменьшился ещё на $0,07 \pm 0,02$, SAI – на $0,09 \pm 0,03$.

Спустя 12 мес. наблюдения за пациентами в обеих группах была отмечена статистически значимая разница данных НКОЗ, КОЗ, SRI, SAI, ЦКР ($p < 0,05$); разница по $K_{\text{ср.}}$ и СКР отсутствовала ($p > 0,05$). В I группе было большее увеличение НКОЗ в среднем на 3 строки, КОЗ – на 2 строки, снижение SRI в 3,3 раза, SAI – в 1,7 раза, ЦКР – на $0,55 \pm 0,12$ дптр по сравнению со II группой.

При анализе роговичных аберраций, измеренных у пациентов на следующий день после операции в фотопических условиях, RMS Total снизилось в 1,6 раза, RMS HOA – в 1,4 раза, RMS SA – в 1,2 раза, RMS Coma – в 1,3 раза, RMS Trefoil – в 1,6 раза. Через 6 мес. после операции RMS Total уменьшилось ещё на $0,08 \pm 0,04$ мкм, RMS HOA – на $0,13 \pm 0,04$ мкм, RMS SA – на $0,01 \pm 0,01$ мкм, RMS Coma – на $0,01 \pm 0,01$ мкм, RMS Trefoil – на $0,02 \pm 0,01$ мкм. Через 12 мес. после операции RMS Total уменьшилось ещё на $0,19 \pm 0,04$ мкм, RMS HOA – на $0,2 \pm 0,04$ мкм, RMS SA – на $0,01 \pm 0,01$ мкм, RMS Coma – на $0,02 \pm 0,01$ мкм, RMS Trefoil – на $0,02 \pm 0,01$ мкм.

Через 12 мес. наблюдения за пациентами в обеих группах была отмечена статистически значимая разница роговичных аберраций в фотопических условиях по данным RMS Total, RMS HOA, RMS Trefoil ($p < 0,05$); разница по RMS SA, RMS Coma отсутствовала ($p > 0,05$). В I группе по сравнению со II группой было отмечено большее снижение RMS Total в среднем на $0,30 \pm 0,08$ мкм, RMS HOA – на $1,01 \pm 0,24$ мкм, RMS Trefoil – $0,03 \pm 0,02$ мкм.

В 6 мм оптической зоне RMS Total уменьшилось на $1,37 \pm 0,41$ мкм, RMS HOA – на $2,18 \pm 0,59$ мкм, RMS SA – в 1,6 раза, RMS Coma – в 4,3 раза, RMS Trefoil – в 1,6 раза. Полученные результаты оставались стабильными в течение 12 мес. наблюдения.

Через 12 мес. исследования в мезопических условиях была выявлена статистически значимая разница всех изучаемых роговичных аберраций в обеих исследуемых группах. В I группе по сравнению со II группой было отмечено большее снижение RMS Total в среднем на $0,33 \pm 0,09$ мкм, RMS HOA – на $0,08 \pm 0,03$ мкм, RMS SA – на $0,39 \pm 0,11$ мкм, RMS Coma – на $0,27 \pm 0,05$ мкм, RMS Trefoil – на $0,4 \pm 0,1$ мкм.

Правильное положение кольца MyoRing подтверждалось данными ОКТ роговицы (рис. 2).

На следующий день после операции среднее значение МТРП в центре по данным ОКТ роговицы увеличилась на 19 ± 4 мкм, что связано с отёком роговичного трансплантата из-за промывания интрастромального кармана. МТРП в центре достигла дооперационного значения у пациентов II группы в течение месяца после операции и больше не менялась.

Потеря ПЭК через год после имплантации кольца MyoRing в сквозной роговичный трансплантат с применением ФСЛ составила 3,0 %, что не превышало физиологической потери. Статистически значимой разницы в снижении ПЭК между обеими группами через 12 месяцев наблюдения отмечено не было ($p > 0,05$).

Таким образом, большее повышение остроты зрения (НКОЗ и КОЗ) в ЖГСЛ по сравнению с имплантацией интрастромального кольца MyoRing в роговичный трансплантат подтверждается более выраженным снижением ЦКР, индексов SRI и SAI, суммарных роговичных аберраций и роговичных аберраций высшего порядка.

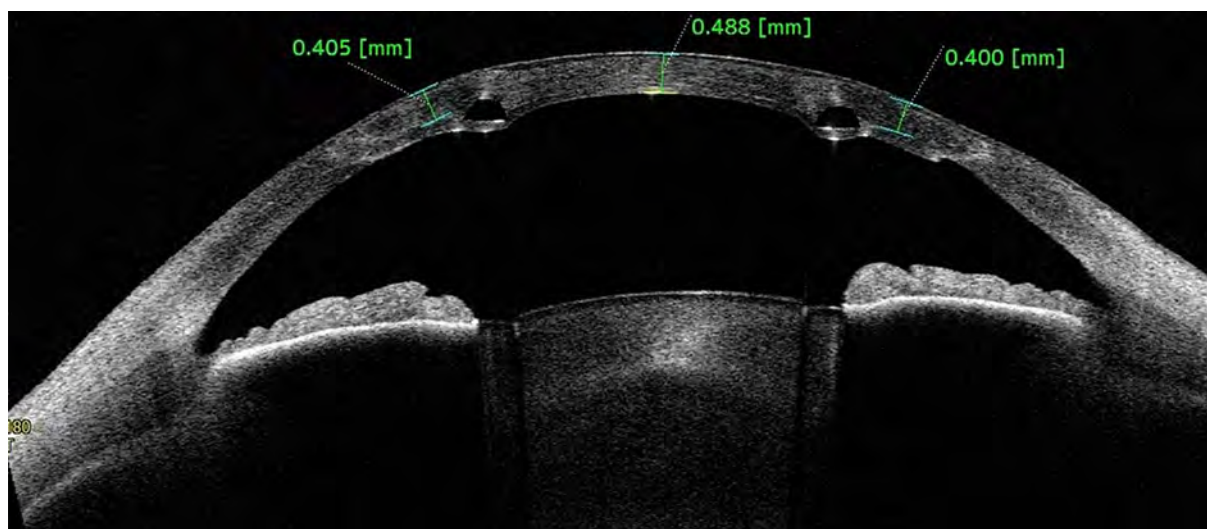


РИС. 2.

Оптическая когерентная томограмма роговицы после имплантации кольца MyoRing в сквозной роговичный трансплантат с применением фемтосекундного лазера: визуализируется профиль кольца MyoRing, расположенного на глубине 80 % от минимальной толщины сквозного роговичного трансплантата

FIG. 2.

Optical coherence tomography of the corneal graft after MyoRing implantation into the penetrating corneal graft using femto-second laser: the profile of the MyoRing is visualized being located at a depth of 80 % of the minimum thickness of the penetrating corneal graft

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сравнительный анализ влияния жёстких газопроницаемых склеральных линз и метода имплантации кольца MyoRing на клинично-функциональные показатели у пациентов с иррегулярным посткератопластическим астигматизмом при сроке наблюдения 12 месяцев показал: большее повышение НКОЗ – в среднем на 3 строки, КОЗ – на 2 строки, большее снижение SRI – в 3,3 раза, SAI – в 1,7 раза, ЦКР – на $0,55 \pm 0,12$ дптр, роговичных аберраций в фото- (RMS Total – на $0,30 \pm 0,08$ мкм, RMS НОА – на $1,01 \pm 0,24$ мкм) и мезопических условиях (RMS Total – на $0,33 \pm 0,09$ мкм, RMS НОА – на $0,08 \pm 0,03$ мкм) у пациентов, носящих жёсткие газопроницаемые склеральные линзы по сравнению с пациентами, которым было имплантировано кольцо MyoRing в роговичный трансплантат.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Сенченко Н.Я., Шантурова М.А., Мищенко О.П., Зайцева К.А. Результаты применения «Материала для восстановления роговицы» при разных видах кератопластики. *Практическая медицина*. 2017; 9(110): 88-91. [Senchenko NYa, Shanturova MA, Mishchenko OP, Zaytseva KA. Results of «Material for cornea restoration» application in various types of keratoplasty. *Practical Medicine*. 2017; 9(110): 88-91. (In Russ.)].
2. Малиюгин Б.Э., Токмакова А.Н., Каримова А.Н. Отдаленные результаты лазерной коррекции астигматизма после сквозной кератопластики у пациентов с кератоконусом. *Практическая медицина*. 2017; 9: 128-131. [Malyugin BE, Tokmakova AN, Karimova AN. Long-term results of laser correction of astigmatism after penetrating keratoplasty in patients with keratoconus. *Practical Medicine*. 2017; 9: 128-131. (In Russ.)].
3. Luis EB, Etxebarria EJ, Santamaria CA, Feijoo LR. Irregular corneas: Improve visual function with scleral contact lenses. *Eye Contact Lens*. 2018; 44(3): 169-163. doi: 10.1097/0000000000000340
4. Kumar M, Shetty R, Lalgudi VG, Vincent SJ. Scleral lens wear following penetrating keratoplasty: changes in corneal cur-

vature and optics. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2020; 40(4): 502-509. doi: 10.1111/opo.12693

5. Поздеева Н.А., Куликова И.Л., Синицын М.В., Терентьева А.Е. Коррекция индуцированного астигматизма и сопутствующей миопии высокой степени методом имплантации кольца MyoRing с применением фемтосекундного лазера. *Офтальмохирургия*. 2020; 4: 73-76. [Pozdeeva NA, Kulikova IL, Sinitsyn MV, Terentyeva AE. Induced astigmatism and concomitant high myopia correction with femtosecond laser-assisted intrastromal MyoRing implantation. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2020; 4: 73-76. (In Russ.)]. doi: 10.25276/0235-4160-2020-4-73-76

6. Синицын М.В., Поздеева Н.А. Коррекция посткератопластической аметропии у пациентов с катарактой. *Офтальмологические ведомости*. 2022; 15(2): 27-33. [Sinitsyn MV, Pozdeeva NA. Correction of postkeratoplastic ametropia in patients with cataract. *Ophthalmology Reports*. 2022; 15(2): 27-33. (In Russ.)]. doi: 10.17816/OV109153

7. Паштаев Н.П., Поздеева Н.А., Синицын М.В., Терентьева А.Е. Способ коррекции миопии средней и высокой степени в сочетании с тонкой роговицей: Патент 2715279 Рос. Федерация. № 2019113951; заявл. 08.05.2019; опубл. 26.02.2020. Бюл. № 6. [Pash-taev NP, Pozdeeva NA, Sinitsyn MV, Terentyeva AE. A method for correcting moderate and high myopia in combination with a thin cornea: Patent No. 2715279 of the Russian Federation. 2020; (6). (In Russ.)].

8. Тихонова О.И., Паштаев Н.П., Поздеева Н.А., Мягков А.В., Бодрова С.Г., Ситка М.М., и др. Влияние склеральных линз на функциональные показатели и аберрации у пациентов с иррегулярной роговицей. *The EYE ГЛАЗ*. 2019; 2: 32-39. [Tikhonova OI, Pashtaev NP, Pozdeeva NA, Myagkov AV, Bodrova SG, Sitka MM, et al. Influence of scleral lenses on visual acuity and aberrations in patients with irregular cornea. *The EYE GLAZ*. 2019; 2: 32-39. (In Russ.)]. doi: 10.33791/2222-4408-2019-2-32-39

9. Penbe A, Kanar HS, Simsek S. Efficiency and safety of scleral lenses in rehabilitation of refractive errors and high order aberrations after penetrating keratoplasty. *Eye Contact Lens*. 2021; 47(5): 301-307. doi: 10.1097/ICL.0000000000000755

10. Barnett M, Lien V, Li JY, Durbin-Johnson B, Mannis MJ. Use of scleral lenses and miniscleral lenses after penetrating keratoplasty. *Eye Contact Lens*. 2016; 42(3): 185-189. doi: 10.1097/ICL.0000000000000163

11. Severinsky B, Fadel D, Davelman J, Moulton E. Effect of scleral lenses on corneal topography in keratoconus: A case series of cross-linked versus non-cross-linked eyes. *Cornea*. 2019; 38(8): 986-991. doi: 10.1097/ICO.0000000000002008

12. Vincent SJ, Alonso-Caneiro D, Collins MJ, Beanland A, Lam L, Lim CC, et al. Hypoxic corneal changes following eight hours of scleral contact lens wear. *Optom Vis Sci*. 2016; 93(3): 293-299. doi: 10.1097/OPX.0000000000000803

Сведения об авторах

Синицын Максим Владимирович – кандидат медицинских наук, заведующий детским отделением, Чебоксарский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России, e-mail: mntksinichin@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7285-1782>

Поздеева Надежда Александровна – доктор медицинских наук, директор, Чебоксарский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России, e-mail: mntksinichin@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3637-3645>

Information about the authors

Maxim V. Sinitsyn – Cand. Sc. (Med), Head of the Pediatric Department, Cheboksary Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, e-mail: mntksinichin@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7285-1782>

Nadezhda A. Pozdeeva – Dr. Sc. (Med.), Director, Cheboksary Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, e-mail: mntksinichin@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3637-3645>

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА PREVENTIVE MEDICINE

ОСОБЕННОСТИ МЕЖСИСТЕМНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ СИСТЕМ ОРГАНИЗМА СТУДЕНТОВ С РАЗНЫМ ТИПОМ ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ

Мальцев В.П.,
Говорухина А.А.,
Мальков О.А.

БУ «Сургутский государственный педагогический университет»
(628400, г. Сургут, ул. 50 лет ВЛКСМ, 10/2, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Мальцев Виктор Петрович,
e-mail: mal585@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Научный интерес представляет изучение не отдельных показателей организма обучающихся, а комплексных межсистемных взаимодействий, отражающих специфику адаптационных возможностей.

Цель исследования. Выявить особенности межсистемных взаимодействий показателей функционального состояния сосудов, морфологических и нейродинамических характеристик студентов с разным типом вегетативной регуляции, проживающих в Ханты-Мансийском автономном округе – Югре.

Методы. Обследовано 429 студентов 1–4-х курсов (девушки – 348, юноши – 80) БУ «Сургутский государственный педагогический университет». Исходный тип вегетативной регуляции определяли по средней продолжительности RR-интервалов электрокардиограммы. Оценивали показатели антропометрии (длину и массу тела) и компонентного состава тела (прибор Tanita BC-601 (Tanita, Япония)), эластичность сосудистой стенки (прибор «АнгиоСкан-01» (ООО «АнгиоСкан-Электроникс», Россия)); нейродинамические показатели (прибор «НС-ПсихоТест» (Нейрософт, Россия)). Статистический анализ проведён в среде Statistica 7.0 (StatSoft Inc., США). Использовали непараметрический U-критерий Манна – Уитни для оценки различий и непараметрический R-критерий Пирсона для анализа корреляционных связей.

Результаты. Увеличение жёсткости сосудистой стенки крупных и мелких артерий у девушек сопровождается ростом парасимпатической активности; у юношей увеличение жёсткости крупных артерий возрастает с увеличением симпатoadренальной активности, при этом отмечается компенсаторное увеличение жёсткости мелких мышечных артерий с ростом парасимпатической активности. У лиц симпатикотонического типа вегетативной регуляции отмечены избыточное содержание жировой массы и повышенная частота висцерального ожирения, дефицит содержания воды. С преобладанием вклада парасимпатического компонента в регуляцию кардиоритма отмечено увеличение процессов торможения в центральной нервной системе. У юношей сниженные сенсомоторные реакции согласованы с симпатической активацией в регуляции кардиоритма. Корреляционный анализ позволил установить некоторые особенности во взаимодействии сосудистой, морфологической и центральной нервной системы.

Заключение. Показаны отличия по показателям функциональных систем (физического развития, сосудистого русла, нейродинамических характеристик) в обследованных группах студентов с учётом пола и типа вегетативной регуляции. Выявлены особенности межсистемных взаимодействий показателей физиологических систем организма студентов с разным типом вегетативной регуляции.

Ключевые слова: тип нейровегетативной регуляции, функциональное состояние сосудистой системы, антропометрия, компонентный состав тела, нейродинамика, межсистемные взаимодействия, студенты, Северный регион

Для цитирования: Мальцев В.П., Говорухина А.А., Мальков О.А. Особенности межсистемных взаимодействий показателей физиологических систем организма студентов с разным типом вегетативной регуляции. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(4): 207-219. doi: 10.29413/ABS.2023-8.4.23

Статья поступила: 27.01.2022

Статья принята: 11.08.2023

Статья опубликована: 28.09.2023

INTERSYSTEM INTERACTIONS OF PHYSIOLOGICAL SYSTEM INDICATORS IN STUDENTS WITH DIFFERENT TYPES OF AUTONOMIC REGULATION

Maltsev V.P.,
Govorukhina A.A.,
Malkov O.A.

Surgut State Pedagogical University
(50 let VLKSM str. 10/2, 628400 Surgut,
Russian Federation)

Corresponding author:
Victor P. Maltsev,
e-mail: mal585@mail.ru

ABSTRACT

Studying not only individual students indicators of students, but complex intersystem interactions that reflect the specifics of adaptive capabilities is of scientific interest.

The aim of the study. *To reveal the features of intersystem interactions of indicators of the blood vessels functional state, morphological and neurodynamic characteristics of students with different types of autonomic regulation, living in the Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug – Yugra.*

Methods. *429 first–fourth-year students (348 girls, 80 boys) of the Surgut State Pedagogical University were examined. The initial type of autonomic regulation was determined by the average duration of electrocardiogram RR intervals. Anthropometry parameters (body length and weight) and body composition were assessed using Tanita BC-601 device (Tanita, Japan), vascular wall elasticity – using AngioScan-01 (AngioScan-Electronics Ltd, Russia), neurodynamic indicators – using NS-PsychoTest device (Neurosoft, Russia). Statistical analysis was carried out using Statistica 7.0 software (StatSoft Inc., USA). We used the nonparametric Mann – Whitney U-test to evaluate differences and the nonparametric Pearson R-test to analyze correlations.*

Results. *An increase in the stiffness of the vascular wall of large and small arteries in girls is accompanied by an increase in parasympathetic activity. In young men, an increase in the stiffness of large arteries raises with an increase in sympathoadrenal activity, while a compensatory increase in the stiffness of small muscular arteries is noted with an increase in parasympathetic activity. In persons with the sympathicotonic type of autonomic regulation, an excess content of fat mass, an increased frequency of visceral obesity, and a deficiency in water content were registered. With the predominance of the parasympathetic component contribution to the regulation of cardiac rhythm, an increase in the processes of inhibition in the central nervous system was noted. In young men, reduced sensorimotor reactions are consistent with sympathetic activation in the regulation of heart rate. Correlation analysis made it possible to establish some features in the interaction of the vascular, morphological and central nervous systems.*

Conclusion. *Differences in indicators of functional systems (physical development, blood flow, neurodynamic characteristics) in the examined groups of students are shown, taking into account gender and autonomic regulation type. Features of intersystem interactions of indicators of physiological systems of students' bodies with different types of autonomic regulation were revealed.*

Key words: *type of neurovegetative regulation, functional state of the vascular system, anthropometry, body composition, neurodynamics, intersystem interactions, students, Northern region*

Received: 27.01.2022
Accepted: 11.08.2023
Published: 28.09.2023

For citation: Maltsev V.P., Govorukhina A.A., Malkov O.A. Intersystem interactions of physiological system indicators in students with different types of autonomic regulation. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(4): 207-219. doi: 10.29413/ABS.2023-8.4.23

ОБОСНОВАНИЕ

Современные физиологические исследования направлены не только на анализ отдельных среднестатистических значений параметров функциональных систем, но и на интегративную оценку функционирования организма. В связи с этим наряду с отдельными компонентами систем представляется актуальным изучать взаимосвязи между ними [1]. Наиболее интересным, с нашей точки зрения, является изучение взаимосвязи функционирования сердечно-сосудистой системы с другими системами организма. Многие современные авторы выделяют эту систему как наиболее чувствительную к воздействию неблагоприятных климатоэкологических факторов северных территорий, в том числе Ханты-Мансийского автономного округа – Югры (ХМАО-Югра) [2–4].

Студенческая молодёжь как особая когорта, подвергаясь комплексу специфических социально-экологических воздействий, вызывает особый научный интерес [5]. Известно, что в современных условиях процесс получения образования в вузе связан с высоким уровнем психических и физических нагрузок, что часто приводит к напряжению адаптационных возможностей организма студентов.

По мнению Э.М. Казина и соавт. [6], если специфическая функциональная система не справляется со своей задачей, функциональная система обеспечения деятельности активизируется, при этом возрастают затраты функциональных резервов. Обладая различным адаптационным потенциалом, организм студентов по-разному реагирует на внешние воздействия, и в итоге «цена» адаптации определяется состоянием регуляторных систем организма, в первую очередь центральной нервной системы (ЦНС) и вегетативной регуляции. Вариативность показателей кардиоритма выступает универсальным индикатором функционального состояния разноуровневых звеньев регуляторных систем организма человека, они первыми активируются и адаптируются к воздействиям факторов окружающей среды.

Всё большее число авторов склоняется к необходимости учёта типа вегетативной регуляции при анализе и интерпретации показателей variability ритма сердца (BPC) [4, 7, 8]. Установление типа вегетативной регуляции крайне актуально в индивидуальной оценке параметров BPC и особенно важно при выборе типа и интенсивности нагрузки, выявлении рисков развития патологии сердечно-сосудистой системы.

Известно о влиянии типа вегетативной регуляции на показатели функционирования отдельных систем [9], в том числе в экстремальных условиях Северных территорий [10], однако особенности межсистемных взаимодействий функционального состояния сосудов, морфологических и нейродинамических показателей студентов с разным типом вегетативной регуляции изучены недостаточно [11]. Публикации последних лет [3, 4, 9–11] свидетельствуют о влиянии на характер и силу межсистемных взаимодействий множества факторов (уровня и длительности стрессовых влияний, сезона года, пола и возраста, вида профессиональной и учебной деятель-

ности и т. д.). В связи с этим выявление особенностей межсистемных взаимодействий функционального состояния артериальных сосудов, морфологических и нейродинамических характеристик студентов с разным типом вегетативной регуляции, проживающих в условиях северного региона, представляется нам весьма актуальным.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявить особенности межсистемных взаимодействий функционального состояния артериальных сосудов, морфологических и нейродинамических характеристик студентов с разным типом вегетативной регуляции, проживающих в Ханты-Мансийском автономном округе – Югре.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследование выполнено на базе научно-исследовательской лаборатории «Биологические основы безопасности образовательного пространства» БУ «Сургутский государственный педагогический университет». Всего обследовано 429 студентов 1–4-х курсов в возрасте 17–21 года. Все обследованные студенты были представителями некоренных национальностей, они рождены и постоянно (или более 10 лет) проживают на территории ХМАО-Югры (территории, приравненной к условиям Крайнего Севера).

Общая выборка дифференцирована по полу и типу вегетативной регуляции: девушки ($n = 348$) – симпатоники ($n = 107$), нормотоники ($n = 210$) и ваготоники ($n = 31$); юноши ($n = 80$) – симпатотоники ($n = 8$), нормотоники ($n = 49$), ваготоники ($n = 23$). В исследование были включены только те девушки, которые находились в фолликулиновой фазе менструального цикла. Критериями исключения были острые инфекционные заболевания или обострение хронической патологии.

Определение исходного типа вегетативной регуляции проводили по показателю электрокардиограммы (ЭКГ) – средней продолжительности RR-интервалов (RRNN). Запись ЭКГ проводилась в стандартизированных условиях в положении лёжа на спине (5 мин), при спокойном дыхании, во втором стандартном отведении. Из анализа исключены записи BPC, отличные от синусового ритма. Нормотоническому типу соответствовал диапазон значений RRNN 750–980 мс (60–80 уд./мин), значения RRNN выше этого диапазона характеризуют парасимпатический, ниже – симпатикотонический тип вегетативной регуляции.

Функциональное состояние сосудистой системы оценивали по уровню артериального давления (АД), измеренного по стандартной методике при помощи электронного тонометра фирмы A&D Medical (Япония), модель UA-777, регистрировали следующие параметры: АДс – АД систолическое (мм рт. ст.); АДд – АД диастолическое (мм рт. ст.). Для оценки эластичности артериальной сосудистой стенки использовали диагностический комплекс «АнгиоСкан-01» (ООО «АнгиоСкан-Электроникс», Россия; сертификат соответствия № РОСС RU.

ИМ25.Д06096): по показателям фотоплетизограммы анализировали индекс жёсткости (SI, stiffness index; м/с), отражающий среднюю скорость распространения пульсовых волн по аорте и её ветвям; индекс отражения (RI, reflection index; усл. ед.), характеризующий тонус мелких мышечных артерий; индекс увеличения, стандартизированный по фиксированной частоте пульса 75 уд./мин (Alp75, augmentation index; %); показатель прироста давления, зависящий от общего периферического сопротивления сосудов и эластического сопротивления сосудистой стенки; возрастной индекс (AGI, aging index; усл. ед.), оценивающий формы пульсовых волн объёма; продолжительность систолы в сердечном цикле (ED, ejection duration; мс); индекс напряжения (ИН; усл. ед.), характеризующий вариабельность ритма сердца.

Измеряли абсолютные антропометрические параметры – длину (см) и массу тела (МТ; кг) – по стандартизованным методам, с использованием медицинских ростомера и весов. Далее производили расчёт индекса массы тела (ИМТ; кг/м²). Оценку компонентного состава тела: содержание жировой массы тела (ЖМ; %), висцерального жира (ВЖ; усл. ед.) и содержание воды (ВК; %), – проводили с помощью медицинского прибора весов-анализаторов состава тела Tanita BC-601 (Tanita, Япония; сертификат соответствия № РОСС JP.ME77.B08130) в модификации для скринингового применения.

Исследование нейродинамических параметров осуществляли с помощью аппаратно-программного комплекса «НС-ПсихоТест» (НейроСофт, Россия; сертификат соответствия № РОСС RU.ИМ18.Д00567) по следующим методикам: «Простая зрительно-моторная реакция» (ПЗМР; мс), отражающая скорость сенсомоторного реагирования на однотипный стимул и уровень активированности ЦНС; «Сложная зрительно-моторная реакция (реакция выбора)» (СЗМР, мс), характеризующая подвижность нервных процессов и уровень дифференцировочного торможения; «Теппинг-тест», диагностирующий силу нервных процессов. Наряду с этим регистрировали показатели среднеквадратичного отклонения (СКО) ПЗМР и СЗМР (ПЗМР СКО и СЗМР СКО), отражающие стабильность сенсомоторного реагирования.

Статистический анализ результатов проведён с помощью пакета прикладных программ Statistica 7.0 (StatSoft Inc., США). Выполнен описательный статистический анализ данных. Оценка на нормальность распределения изучаемых показателей осуществлена с использованием теста Шапиро – Уилка. Некоторые количественные признаки не соответствовали закону нормального распределения, поэтому результаты по ним представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха – 25-го и 75-го процентилей (Q₂₅; Q₇₅). Анализ различий проводили с помощью непараметрического критерия U Манна – Уитни путём попарного сравнения исследуемых групп. Для оценки корреляционных связей применяли непараметрический критерий Спирмена. Критический уровень статистической значимости составил $p < 0,017$ для всех расчётов.

Исследование выполнено в межсессионный период.

Этическая экспертиза

Основополагающим принципом проведения исследования было отсутствие риска для здоровья студентов, соблюдение гуманных и этических норм, соответствующих требованиям Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (ред. 2013 г.). От каждого участника исследования перед выполнением процедур было получено письменное информированное согласие. Протокол исследования был одобрен комитетом по биоэтике БУ «Сургутский государственный педагогический университет» (протокол № 31 от 07.09.2022).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средние значения показателей, характеризующих состояние сердечно-сосудистой системы (AD, SI, Alp75, RI, AGI), свидетельствуют об оптимальном функциональном состоянии обследованных студентов обоего пола. Полученные результаты, с учётом пола и типа вегетативной регуляции представлены в таблице 1.

Показатели артериального давления юношей и девушек соответствовали возрастной норме. Величина SI (м/с) у юношей превышала значения этого показателя у девушек, что свидетельствует о более выраженном снижении эластичности крупных резистивных артериальных сосудов у студентов мужского пола. Величина Alp75 (%), характеризующая эластичность артериальных сосудов крупного калибра, обнаружила различную связь с типом вегетативной регуляции: у девушек она была наибольшей в группе симпатикотоников, наименьшей – в группе ваготоников, а у юношей наоборот. Показатели эластичности мелких артерий (RI, усл. ед.) у девушек статистически значимо возрастали от группы симпатикотоников к группе ваготоников; у юношей обнаружена та же тенденция, однако статистически не подтверждённая. У юношей усреднённый индекс аугментации снижался от группы симпатотоников к ваготоникам, у которых отмечается наиболее оптимальный средний показатель эластичности крупных артерий. Значения возрастного индекса AGI (усл. ед.) обусловлены изменениями артериального давления и частоты сердечных сокращений (ЧСС). Установленные величины этого показателя укладывались в диапазон референтных значений ($-0,93 \pm 0,25$) для всех групп обследования. Статистически значимые отличия по величинам Alp75, RI и AGI у юношей не установлены. Средний показатель индекса напряжения в группах юношей и девушек с выраженной симпатикотонией был статистически значимо больше этого показателя в группах нормотоников и ваготоников (в 2 и 4 раза соответственно), что свидетельствует о выраженном стресс-индуцированном утомлении организма этих студентов.

Особенности нейровегетативной регуляции определяют характер адаптивных реакций организма, что отражается, в том числе, и на метаболических показателях. Показатели морфологического развития студентов с разным типом вегетативной регуляции представлены в таблице 2.

ТАБЛИЦА 1
ПОКАЗАТЕЛИ СОСТОЯНИЯ СТЕНКИ АРТЕРИАЛЬНЫХ
СОСУДОВ СТУДЕНТОВ С РАЗНЫМ ТИПОМ
ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ, МЕ (Q₂₅; Q₇₅)

TABLE 1
INDICATORS OF THE ARTERIAL WALLS IN STUDENTS
WITH DIFFERENT TYPES OF AUTONOMIC REGULATION,
ME (Q₂₅; Q₇₅)

Показатели	Пол	Тип вегетативной регуляции			p
		симпатикотония	нормотония	ваготония	
АДС, мм рт. ст.	♀	111,0 (105,0; 121,0)	108,0 (101,0; 115,0)	110,0 (103,0; 117,0)	p ₁ = 0,003
	♂	117,0 (110,0; 124,0)	118,0 (110,0; 124,0)	119,0 (108,0; 125,0)	–
	p*	–	< 0,001	0,01	
АДД, мм рт. ст.	♀	72,0 (67,0; 79,0)	70,0 (64,0; 75,0)	65,0 (60,0; 70,0)	p ₁ < 0,001 p ₂ = 0,003 p ₃ < 0,001
	♂	72,5 (66,0; 76,0)	75,0 (70,0; 80,0)	71,0 (66,0; 74,0)	p ₂ < 0,001
	p*	–	< 0,001	0,006	
SI, м/с	♀	7,2 (6,8; 7,7)	7,0 (6,7; 7,4)	6,9 (6,5; 7,7)	–
	♂	7,3 (7,0; 8,0)	7,5 (6,8; 7,8)	7,5 (7,0; 7,7)	–
	p*	–	< 0,001	–	
Alp75, %	♀	–12,0 (–17,3; –3,4)	–11,4 (–18,8; –5,3)	–3,7 (–11,7; –1,0)	p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,001 p ₃ < 0,001
	♂	–17,0 (–22,3; –11,7)	–18,6 (–23,2; –6,1)	–25,7 (–35,9; –15,7)	–
	p*	–	0,009	< 0,001	
AGI, усл. ед.	♀	–0,9 (–1,1; –0,8)	–0,9 (–1,0; –0,8)	–0,8 (–1,0; –0,6)	–
	♂	–1,1 (–1,2; –1,0)	–0,8 (–1,1; –0,9)	–1,0 (–1,2; –0,9)	–
	p*	–	–	0,003	
RI, усл. ед.	♀	19,3 (14,4; 24,8)	26,2 (19,8; 32,1)	34,1 (24,1; 41,3)	p ₁ < 0,001 p ₂ = 0,003 p ₃ < 0,001
	♂	16,1 (13,7; 21,8)	20,2 (14,2; 23,4)	23,5 (20,5; 30,3)	–
	p*	–	< 0,001	0,01	
ED, мс	♀	263,0 (250,0; 275,0)	274,0 (262,0; 288,0)	287,0 (268,0; 300,0)	p ₁ < 0,001 p ₃ < 0,001
	♂	270,0 (243,0; 282,5)	264,0 (251,0; 272,0)	276,0 (268,0; 288,0)	p ₂ < 0,001
	p*	–	< 0,001	–	
ИН, усл. ед.	♀	206,0 (132,0; 337,0)	96,0 (63,0; 180,0)	46,0 (31,0; 75,0)	p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,001 p ₃ < 0,001
	♂	235,0 (179,5; 362,5)	125,0 (83,0; 182,0)	49,0 (30,0; 87,0)	p ₂ < 0,001
	p*	–	–	–	

Примечание. ♀ – женщины; ♂ – мужчины; статистически значимые различия между группами: p₁ – симпатикотоников и нормотоников; p₂ – нормотоников и ваготоников; p₃ – симпатикотоников и ваготоников; p* – межполовые статистически значимые различия.

ТАБЛИЦА 2
ПОКАЗАТЕЛИ МОРФОЛОГИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ
СТУДЕНТОВ С РАЗНЫМ ТИПОМ ВЕГЕТАТИВНОЙ
РЕГУЛЯЦИИ, МЕ (Q₂₅; Q₇₅)

TABLE 2
INDICATORS OF MORPHOLOGICAL DEVELOPMENT
OF STUDENTS WITH DIFFERENT TYPES OF AUTONOMIC
REGULATION, ME (Q₂₅; Q₇₅)

Показатели	Пол	Тип вегетативной регуляции			p
		симпатикотония	нормотония	ваготония	
ИМТ, кг/м ²	♀	21,9 (19,2; 26,1)	21,8 (20,0; 24,3)	20,2 (19,3; 22,6)	–
	♂	22,7 (21,2; 26,3)	23,1 (20,9; 26,3)	23,0 (21,5; 24,7)	–
	p*	–	0,008	–	
МТ, кг	♀	61,0 (50,9; 69,4)	59,5 (53,0; 66,4)	56,2 (52,0; 65,0)	–
	♂	75,2 (60,7; 82,8)	73,0 (65,9; 80,5)	73,4 (63,6; 77,0)	–
	p*	0,01	< 0,001	< 0,001	
ЖМ, %	♀	28,1 (21,1; 36,2)	27,8 (22,7; 33,1)	26,2 (21,4; 29,8)	–
	♂	26,1 (17,3; 35,0)	16,5 (11,8; 21,2)	16,3 (13,2; 19,2)	–
	p*	–	< 0,001	< 0,001	
ВК, %	♀	53,3 (47,7; 58,4)	53,6 (49,8; 57,1)	54,9 (52,3; 58,0)	–
	♂	54,2* (48,0; 61,1)	60,9 (56,5; 66,0)	63,4 (59,1; 66,8)	p ₃ = 0,01
	p*	–	< 0,001	< 0,001	
ВЖ, усл. ед.	♀	1,0 (1,0; 4,0)	1,0 (1,0; 3,0)	1,0 (1,0; 2,0)	–
	♂	3,5 (1,5; 5,5)	1,0 (1,0; 4,0)	1,0 (1,0; 2,0)	–
	p*	–	–	–	

Примечание. ♀ – женщины; ♂ – мужчины; статистически значимые различия между группами: p₁ – симпатикотоников и нормотоников; p₂ – нормотоников и ваготоников; p₃ – симпатикотоников и ваготоников; p* – межполовые статистически значимые различия.

Установлено, что у юношей и девушек с выраженной симпатикотонией показатели массы тела (кг) и содержания жирового компонента (%) были выше значений аналогичных показателей в других группах. Статистически значимые межполовые различия между группами нормотоников обнаружены по ИМТ (кг/м²). У юношей и девушек отмечено увеличение содержания водного компонента (%) организма в группах обследования от симпатотоников до ваготоников.

Обобщённые характеристики нейродинамических особенностей студентов с разным типом вегетативной регуляции представлены в таблице 3.

Установлено снижение сенсомоторной активности у девушек с увеличением вагусной тонической активности, что находит своё отражение в возрастании среднего времени реакции. Полученные результаты характеризуют снижение скорости обработки сенсорной информации и формирования двигательного ответа на раздражитель, меньшую подвижность и возбудимость ЦНС девушек-ваготоников по сравнению с симпатикотониками (в среднем на 4–7 %). Среди обследованных студентов-юношей оптимальный тип сенсомоторного реагирования выявлен у нормотоников, при этом показатели сим-

патикотоников и ваготоников имели схожую выраженность. Важно отметить, что показатели вариативности (ПЗМР СКО и СЗМР СКО), отражающие гомеостатический уровень обеспечения сенсомоторного реагирования, во всех группах обследования соответствовали коридору нормативных значений. В группах обследованных девушек мы не выявили статистически значимого влияния типа вегетативной регуляции на производительность моторного компонента деятельности (по показателям теппинг-теста). У юношей оптимальные показатели отмечены у нормотоников, тогда как симпатикотоники и ваготоники обнаружили схожие проявления сенсомоторной производительности. Межполовые статистически значимые различия по большинству анализируемых характеристик выявлены в группе нормотоников. В целом можно отметить наиболее адекватные показатели сенсомоторного реагирования юношей-нормотоников по сравнению с другими обследованными группами.

В физиологии всё более активно внедряется принцип, смысл которого заключается в том, что оптимальный результат работы системы в однотипных условиях достигается множеством состояний, которые характеризуются определёнными количественными сочетаниями

ТАБЛИЦА 3
ПОКАЗАТЕЛИ НЕЙРОДИНАМИКИ СТУДЕНТОВ
С РАЗНЫМ ТИПОМ ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ,
ME (Q₂₅; Q₇₅)

TABLE 3
NEURODYNAMIC INDICATORS OF STUDENTS
WITH DIFFERENT TYPES OF AUTONOMIC REGULATION,
ME (Q₂₅; Q₇₅)

Показатели	Пол	Тип вегетативной регуляции			p
		симпатикотония	нормотония	ваготония	
ПЗМР, мс	♀	230,3 (209,4; 257,0)	236,8 (221,6; 264,5)	246,0 (214,3; 267,7)	p ₁ = 0,01
	♂	235,6 (209,4; 243,1)	221,6 (205,6; 238,1)	234,0 (204,3; 243,1)	–
p*		–	< 0,001	0,004	
ПЗМР СКО, мс	♀	56,7 (44,9; 70,2)	60,7 (48,2; 78,0)	56,6 (42,9; 75,9)	–
	♂	51,6 (39,2; 61,3)	58,4 (46,9; 72,9)	57,2 (38,0; 77,5)	–
p*		–	–	–	
СЗМР, мс	♀	347,6 (323,0; 388,6)	354,1 (327,4; 384,4)	360,0 (340,5; 389,7)	–
	♂	357,1 (349,5; 376,8)	328,1 (310,3; 357,8)	333,3 (325,0; 366,9)	–
p*		–	< 0,001	–	
СЗМР СКО, мс	♀	86,8 (76,3; 113,5)	86,6 (72,4; 101,2)	85,4 (66,8; 119,8)	–
	♂	88,1 (68,1; 128,3)	78,2 (68,7; 92,1)	79,2 (70,4; 97,7)	–
p*		–	0,003	–	
ТТ (средняя частота), усл. ед.	♀	6,7 (6,1; 7,1)	6,7 (6,3; 7,1)	6,9 (6,3; 7,3)	–
	♂	6,9 (6,4; 7,2)	7,2 (6,7; 7,7)	6,8 (6,5; 8,0)	–
p*		–	< 0,001	–	
ТТ (число ударов), усл. ед.	♀	200,0 (182,0; 213,0)	199,0 (188,0; 213,0)	204,5 (188,0; 217,0)	–
	♂	204,5 (190,5; 215,0)	214,0 (200,0; 229,0)	204,0 (195,0; 238,0)	–
p*		–	< 0,001	–	

Примечание. ♀ – женщины; ♂ – мужчины; статистически значимые различия между группами: p₁ – симпатикотоников и нормотоников; p₂ – нормотоников и ваготоников; p₃ – симпатикотоников и ваготоников; p* – межполовые статистически значимые различия; ТТ – теплинг-тест.

параметров. Одним из способов характеристики физиологических систем может являться корреляционный анализ для выявления структуры взаимосвязи между отдельными показателями при различных адаптивных состояниях [12]. Результаты выполненного нами корреляционного межсистемного анализа групп студентов с разным типом вегетативного реагирования свидетельствуют о выраженных различиях между ними. Корреляционная матрица, объединяющая студентов обоего пола, представлена в таблице 4, в ней отражены статистически значимые связи между показателями.

Согласно классическим представлениям системной физиологии И.И. Шмальтгаузена, Р. Сеттлера, обобщённым в работе А.А. Позднякова [13], живой организм рассматривается как сложная иерархически соподчинённая динамическая структура, в которой функционирование одной системы зависит от работы других систем организма, корреляция между органами рассматрива-

ется как сетевое динамическое взаимодействие. Отсутствие корреляционных связей в данном контексте рассматривается как изолирование системы (органа) в функциональном отношении. Основываясь на данном положении, мы считаем, что функциональное разнообразие сетевых взаимодействий системы обуславливает её большую динамическую стабильность в реализации приспособительного эффекта. Интерпретируя полученные результаты корреляционного анализа, можно отметить, что наиболее вариативными они были у нормотоников: у них отмечено 19 межсистемных связей слабой и умеренной силы (при $p < 0,05$) между девятью показателями, характеризующими эластичность стенки артериальных сосудов, и пятью морфологическими показателями; 10 связей между показателями нейродинамики и морфологическими особенностями обследованных и три связи нейродинамики с показателем возрастного индекса. Во всех группах установлена прямая

ТАБЛИЦА 4
КОРРЕЛЯЦИОННАЯ МАТРИЦА МЕЖСИСТЕМНЫХ
ВЗАИМОСВЯЗЕЙ ИЗУЧАЕМЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ
СТУДЕНТОВ С РАЗНЫМИ ТИПАМИ ВЕГЕТАТИВНОЙ
РЕГУЛЯЦИИ

TABLE 4
CORRELATION MATRIX OF INTERSYSTEM INTERACTIONS
BETWEEN THE STUDIED INDICATORS IN STUDENTS
WITH DIFFERENT TYPES OF AUTONOMIC REGULATION

Показатели	ИМТ, кг/м ²	МТ, кг	ЖК, %	ВК, %	ВЖ, усл. ед.	ПЗМР, мс	ПЗМР СКО, мс	СЗМР, мс	СЗМР СКО, мс	ТТ (средняя частота), усл. ед.	ТТ (число ударов), усл. ед.
Симпатотоники (n = 126)											
АДС, мм рт. ст.	0,37	0,36	0,33	-0,35	0,36	0,22	-	-	-	-	-
АДД, мм рт. ст.	0,27	0,28	0,25	-0,30	0,29	0,22	0,19	-	-	-	-
АІр75, %	-0,22	-0,29	-0,19	0,15	-0,20	-	-	-	-	-	-
Нормотоники (n = 259)											
АДС, мм рт. ст.	0,34	0,36	-	-	0,27	-	-	-	-	-	-
АДД, мм рт. ст.	0,25	0,23	-	-	0,20	-	-	-	-	-	-
SI, м/с	-	-	-0,15	0,15	-	-	-	-	-	-	-
АІр75, %	-0,14	-0,26	-	-	-0,16	-	-	-	-	-	-
AGI, усл. ед.	-	-	-	-	-	-	-0,12	-	-	0,14	0,14
RI, усл. ед.	-	-0,20	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ED, мс	0,28	0,17	0,29	-0,26	0,23	-	-	-	-	-	-
ИН, усл. ед.	-0,16	-	-0,13	-	-	-	-	-	-	-	-
МТ, кг	-	-	-	-	-	-	-0,15	-0,15	-	0,13	0,13
ЖК, %	-	-	-	-	-	0,23	-	-	-	-0,16	-0,16
ВК, %	-	-	-	-	-	-0,22	-	-	-	0,15	0,15
Ваготоники (n = 54)											
АДС, мм рт. ст.	0,31	0,41	-	-	-	-	-	-	-	0,32	0,32
АДД, мм рт. ст.	0,41	0,49	-	-	-	-	-	-	-	-	-
SI, м/с	-	-	-0,43	0,39	-	-	-	-	-	0,35	0,35
АІр75, %	-0,31	-0,55	0,49	-0,47	-	-	-	-	-	-	-
AGI, усл. ед.	-	-	0,41	-0,39	-	-	-	-	-	-0,34	-0,34
RI, усл. ед.	-	-0,28	0,34	-0,32	-	-	-	-	-	-	-
ED, мс	-	-	0,34	-0,30	-	-	-	-	-	-	-
МТ, кг	-	-	-	-	-	-	-	-0,31	-	-	-

связь между показателями АД и росто-весовым индексом, массой тела и показателем висцерального жира. Показатели эластичности стенки артериальных сосудов, как правило, были обратно связаны с параметрами морфологического развития. Показатели нейродинамики, свидетельствующие об увеличении производительности сенсомоторного реагирования, обнаружили прямую связь с массой тела и обратную – с величиной жирового компонента.

У симпатикотоников выявлено меньше всего межсистемных связей, при этом у них можно отметить однонаправленность корреляционных связей слабой и умеренной силы между показателями артериального давления, индекса аугментации с показателями морфологического развития и показателями ПЗМР.

В группе ваготоников отмечены связи умеренной силы с показателями морфологического развития и эластичностью артериальных сосудов. При этом можно отметить более выраженную связь между показателями эластичности артериальных сосудов с водным и жировым компонентами тела. Шесть из семи выявленных связей нейродинамических характеристик приходится на показатели сосудистого тонуса.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Согласно исследованию [14, 15], значения эластичности сосудистой стенки артерий выступают прогностическими показателями в развитии артериальной гипертензии, и это особенно актуально в условиях северного региона [2, 3]. Повышение артериальной жёсткости ведёт к росту центрального артериального давления и увеличению постнагрузки на сердце. В свою очередь, это способствует ограничению коронарного кровотока, что ведёт к снижению сократительной способности миокарда. Анализируя показатели, характеризующие функциональное состояние сосудистой стенки артерий у студентов с разным типом вегетативной регуляции, мы предполагаем существование нескольких механизмов для поддержания оптимального уровня артериального давления. Увеличение жёсткости сосудистой стенки крупных и мелких артерий, выраженное в росте индекса аугментации и индекса резистентности в группах девушек, отмечается с ростом парасимпатической активности; у юношей увеличение жёсткости крупных артерий возрастает с ростом симпатoadреналовой активности, при этом отмечается компенсаторное увеличение жёсткости мелких мышечных артерий с ростом парасимпатической активности.

С нашей точки зрения, в группе девушек с высоким уровнем симпатической активации центральных механизмов регуляции сердечно-сосудистой системы гиперкинетический тип кровообращения в недостаточной мере компенсируется эластичностью крупных артерий, и это обуславливает снижение тонуса мелких мышечных артерий, несмотря на повышенную симпатическую активность. В группе девушек с высокой парасимпатической активностью снижение эластических

свойств крупных артерий приводит к увеличению постнагрузки на миокард, что в свою очередь снижает периферический кровоток, для коррекции которого требуется повышение тонуса периферических артерий. Сочетанное действие этих механизмов ещё в большей степени повышает постнагрузку на сердце, и избыточная стимуляция механизмов регуляции сосудистого тонуса может способствовать истощению выработки моноамина азота. Это позволяет сделать предположение о более выраженных рисках нарушения сердечно-сосудистой системы у девушек с высокой парасимпатической активностью.

В группе юношей с высоким уровнем симпатической активации центральных механизмов регуляции сердечно-сосудистой системы снижение эластичности крупных артерий и повышение постнагрузки на сердце частично компенсируются снижением тонуса мелких периферических артерий, несмотря на симпатическую активацию регуляции сосудистого тонуса. С нашей точки зрения, этот дисбаланс регуляции свидетельствует о повышенном риске нарушений сердечно-сосудистой системы в этой группе обследованных студентов. В группе юношей с высокой парасимпатической активностью большая эластичность сосудистой стенки артериальных сосудов не обеспечивает адекватный периферический кровоток, что требует для его поддержания повышения тонуса мелких артерий. Возникающая вследствие этого постоянная стимуляция выработки моноамина азота может привести к истощению механизмов его образования.

Отсутствие статистически значимых различий по показателям скорости распространения пульсовой волны (SI) характеризует сохранность эластических свойств аорты, свойственных юношескому возрасту. С увеличением парасимпатической активности и снижением среднего значения ЧСС компенсаторно возрастает длительность систолы.

Таким образом, анализ особенностей регуляторных механизмов сердечно-сосудистой системы выявил, что в группах юношей и девушек с высоким уровнем симпатической активации центральных механизмов регуляции сердечно-сосудистой системы риски нарушений в работе данной системы связаны с дисрегуляцией сосудистого тонуса (снижение тонуса мелких артерий на фоне повышения активности симпатической нервной системы). Преобладание парасимпатического влияния в регуляции сердечного ритма на фоне высокой эластичности крупных и повышения тонуса мелких артериальных сосудов позволяет сделать вывод о более высоких потребностях в капиллярном кровотоке органов и тканей. Отмеченный дисбаланс в регуляции кровообращения позволяет предположить, что группах юношей и девушек с высокой парасимпатической активностью риски нарушения кровотока связаны с возможным истощением механизмов выработки моноамина азота как одного из ведущих факторов развития артериальной гипертензии.

Снижение вариабельности ритма сердца и, следовательно, рост ИН связывают с высоким риском сердечно-сосудистой патологии. Отсутствие лиц с выраженными

проявлениями сердечной патологии в когорте обследования, умеренно высокие показатели ИН в группах симпатотоников, вероятно, свидетельствуют о наличии генетически детерминированного стресс-индуцированного реагирования организма последних.

Результаты оценки полученных нами антропометрических показателей студентов свидетельствуют об оптимальном физическом развитии большинства обследованных. Согласно исследованию авторского коллектива, представленному в работе [16], индекс массы тела на сегодняшний день выступает объективным инструментом скрининга ожирения. Средние значения ИМТ укладываются в медиальные значения референтного коридора нормы, что констатирует доминирование мезосоматотипов в когорте обследования. Современные научные исследования [17], характеризующие средние антропометрические показатели студентов, констатируют, что длина тела юношей составляет 170–177 см, девушек – 160–165 см; средняя масса тела юношей – 68–72 кг, девушек 55–57 кг. Однако результаты оценки физического развития студентов Уральского региона, представленные в нашей предыдущей работе [18], позволили установить статистически большие показатели ИМТ и массы тела за счёт большего содержания жировой массы тела, висцерального ожирения и статистически значимо меньшего водного компонента у обучающихся в Сургуте по сравнению с обучающимися на более южных территориях. И.В. Аверьянова в своей работе [19] показала, что среди мужчин-уроженцев Севера также отмечается преобладание лиц с гиперстеническим типом конституции, избыточной массой тела и признаками ожирения. Полученные результаты согласуются с общемировой и общероссийской тенденцией большей распространённости избыточного веса тела в когорте с высоким социально-экономическим статусом и уровнем доходов [20].

Выявленные межполовые особенности компонентного состава тела обследованных студентов отражают общепопуляционную тенденцию [21] большего содержания жировой массы в организме девушек, что согласуется с исследованиями ряда других авторов. Изучая возрастные изменения ИМТ и жирового компонента представителей обоего пола С. Palomino-Devia и соавт. [22] констатируют, что с возрастом увеличение показателей ИМТ у девушек идёт сочетанно с ростом жировой массы ($p < 0,05$); у юношей – со снижением жирового ($p < 0,05$) и увеличением мышечного компонента тела.

Наиболее оптимальный компонентный состав тела отмечен в группах ваготоников и нормотоников. Средние показатели содержания жирового и водного компонентов организма студентов, относящихся к этим группам, соответствовали нормативным значениям. По нашим данным, преобладание симпатoadrenalовой активности в обеспечении регуляции ритма сердечной деятельности организма характеризуется избыточным содержанием жировой массы и висцерального ожирения, дефицитным водным компонентом в организме студентов, что подтверждается и другими современными исследованиями [23]. Физиологи отмечают необходи-

мость учёта особенностей компонентного состава тела обследованных в прогнозировании и профилактике разных нозологий. Так, в частности, избыточная масса тела и ожирение выступают ведущими факторами риска развития сердечно-сосудистой [24] и эндокринной патологии [25]. Избыточная жировая масса тела способствует формированию обширных воспалительных процессов в организме, приводящих к возникновению рака и прогрессированию многих видов опухолей [26], увеличивает смертность от рака до 20 % [27]. Установлено, что с ростом содержания жирового компонента как у юношей, так и у девушек происходит снижение уровня воды в организме [28]. Водный компонент играет важнейшую роль в обеспечении нормального функционирования и поддержания гомеостаза, а также является косвенным показателем преднагрузки сердца. Дефицитное содержание жидкостного компонента плазмы крови обуславливает повышение нагрузки на сократительную функцию миокарда за счёт нарушения реологических свойств крови.

Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что с преобладанием парасимпатической регуляции кардиоритма увеличиваются тормозные процессы в ЦНС, происходит снижение активирующих влияний, выраженное в средних показателях простой сенсомоторной реакции и в условиях сенсорной дифференцировки зрительного стимула. Наиболее чётко эта закономерность прослеживается в группах девушек-студенток. В группе юношей-симпатикотоников вариативность средних значений ПЗМР и СЗМР отражает наименее благоприятный уровень производительности в условиях как простой, так и сложной сенсорной нагрузки, что отражает сниженную активированность ЦНС и переключаемость внимания последних по сравнению с юношами других типов вегетативной регуляции. Показатели вариативности средних показателей ПЗМР и СЗМР (СКО) отражают устоявшиеся относительно стабильные проявления сенсомоторных реакций студентов разного пола и с разными типами вегетативной регуляции.

Относительно большая нервно-мышечная производительность по показателям теппинг-теста у девушек свойственна ваготоникам, у юношей – нормотоникам. При этом большие значения верхнего квартиля показателей теппинг-теста у девушек-нормотоников и юношей-ваготоников позволяют отметить у них их относительно лучшую производительность (выносливость) по сравнению с симпатикотониками обоих полов. Межполовые различия отчётливо проявляются в результатах нейродинамического тестирования у нормотоников. Лицам мужского пола свойственны более эффективное сенсомоторное реагирование и более совершенный механизм дифференцировочного торможения условно-рефлекторной деятельности, что согласуется с литературными данными [29].

Результаты комплексного исследования межсистемных связей показателей сосудистого русла, морфотипа и нейродинамики, полученные с помощью корреляционного анализа, выявили статистически значимые связи слабой и умеренной силы между изучаемыми параметрами. Прямые и обратные взаимосвязи, наряду с эле-

ментами системы, составляют её структуру, их анализ расширяет представления о механизмах соподчинённости, перераспределения, реактивности между отдельными компонентами звеньев гомеостаза. Как отмечает Р.М. Баевский [30], в процессе адаптации участвуют практически все функциональные системы организма, одна из ведущих ролей в нем принадлежит сердечно-сосудистой системе, обеспечивающей жизнедеятельность организма на оптимальном гомеостатическом уровне и являющейся наиболее чувствительным индикатором продуктивности приспособительных реакций. В этом ключе особого внимания заслуживает группа студентов-симпатикотоников, у которых количество и степень выраженности корреляционных связей менее вариативны, что указывает на большую жёсткость (по сравнению с группами ваготоников и нормотоников) механизмов регуляции в достижении положительного результата адаптации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У большинства обследованных студентов педагогического вуза Северного региона показатели сердечно-сосудистой системы, компонентного состава тела и нейродинамических процессов соответствуют референтным значениям.

Выявлены межполовые отличия в механизмах поддержания оптимального уровня артериального давления, компонентного состава тела и нейродинамической производительности у студентов разного типа вегетативной регуляции. Для лиц с высоким уровнем симпатической активации риски нарушений связаны с дисрегуляцией сосудистого тонуса; для лиц с превалированием парасимпатической активности – с возможным истощением механизмов выработки моноамина азота. У лиц симпатикотонического типа вегетативной регуляции компонентный состав тела обусловлен избыточным содержанием жировой массы и висцерального ожирения, дефицитным водным компонентом. В реализации нейродинамических реакций отмечается, что с преобладанием парасимпатической регуляции кардиоритма увеличиваются тормозные процессы в ЦНС. У юношей сниженные сенсомоторные реакции согласованы также с симпатической активацией в регуляции кардиоритма.

Корреляционный анализ между параметрами морфофункционального состояния у студентов с разным типом регуляции сердечного ритма дал возможность установить некоторые особенности во взаимодействии физиологических систем: сосудистой, морфологической и центральной нервной системы.

Источники финансирования

Работа выполнена в рамках государственного задания Департамента образования ХМАО-Югры № 2020-146-23 «Сохранение и формирование человеческого капитала региона: персонификация образовательных и профессиональных траекторий здоровьесбережения».

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Негашева М.А., Манукян А.С. Комплексный подход к изучению морфофизиологической и психологической адаптации юношей и девушек – студентов московских университетов. *Вестник Московского университета. Серия 23. Антропология*. 2016; 2: 49-58. [Negasheva MA, Manukyan AS. A multi-method approach to investigation of morphophysiological and psychological adaptation in young men and women – students of Moscow universities. *Moscow University Anthropology Bulletin*. 2016; 2: 49-58. (In Russ.)].
2. Погоньшова И.А., Шаламова Е.Ю., Погоньшев Д.А., Бочкарев М.В., Рагозин О.Н. Состояние сердечно-сосудистой системы студентов северного вуза в сезоны с крайними значениями фотопериода. *Артериальная гипертензия*. 2022; 28(4): 444-454. [Pogonyshova IA, Shalamova EYu, Pogonyshov DA, Bochkarev MV, Ragozin ON. Cardiovascular regulation in female students of northern university during extreme photoperiod seasons. *Arterial Hypertension*. 2022; 28(4): 444-454. (In Russ.)].
3. Луговая Е.А., Аверьянова И.В. Оценка коэффициента напряжения адаптационных резервов организма при хроническом воздействии факторов Севера. *Анализ риска здоровью*. 2020; 2: 101-109. [Lugovaya EA, Aver'yanova IV Assessing tension coefficient of body adaptation reserves under chronic exposure to factors existing in Polar regions. *Health Risk Analysis*. 2020; 2: 101-109. (In Russ.)].
4. Аверьянова И.В., Максимов А.Л. Особенности сердечно-сосудистой системы и вариабельности кардиоритма у юношей Магаданской области с различными типами гемодинамики. *Вестник Томского государственного университета. Биология*. 2017; 3: 132-149. [Averyanova IV, Maksimov AL. Cardiovascular profiles and heart rate variability observed in young male residents of Magadan region having different hemodynamic types. *Tomsk State University Journal of Biology*. 2017; 3: 132-149. (In Russ.)].
5. Шатохина Т.А., Корохова Н.А., Вержбицкая Е.Г., Ишков Н.Г., Цеева Н.А. Изучение факторов риска, влияющих на состояние здоровья студентов. *Colloquium-Journal*. 2021; 8-2(95): 45-48. [Shatokhina TA, Korokhova NA, Verzhbitskaya EG, Ishkov NG, Tseeva NA. Study of risk factors affecting student health. *Colloquium-Journal*. 2021; 8-2(95): 45-48. (In Russ.)].
6. Казин Э.М., Варич Л.А. Особенности психофизиологической адаптации студентов факультета физической культуры, специализирующихся в разных видах спорта, к условиям обучения в вузе. *Физиология человека*. 2005; 31(1): 77-81. [Kazin EM, Varich LA. Parameters of psychophysiological adaptation to the academic process at a faculty of physical training in students specializing in different sports. *Human Physiology*. 2005; 31(1): 77-81. (In Russ.)].
7. Марков А.Л., Солонин Ю.Г., Бойко Е.Р. Влияние метеорологических параметров на вегетативную регуляцию ритма сердца у жителей европейского севера: индивидуальный контроль. *Вестник Тверского государственного университета. Серия: Биология и экология*. 2018; 1: 21-29. [Markov AL, Solonin YuG, Boyko ER. The influence of meteorological parameters

on the autonomic regulation of heart rhythm in residents of the European North: Individual control. *Bulletin of Tver State University. Series: Biology and Ecology*. 2018; 1: 21-29. (In Russ.).

8. Спицин А.П. Особенности структуры сердечного ритма у лиц молодого возраста в зависимости от доминирующего типа вегетативной нервной системы. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2017; 3: 113-117. [Spitsin AP. Peculiarities of heart rate structure in young persons depending on the dominant type of the vegetative nervous system. *Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health"*. 2017; (3): 113-117. (In Russ.).]

9. Марасанов А.В., Вальцева Е.А. Феномика. Этиология функциональных состояний организма человека при действии факторов окружающей среды. *Гигиена и санитария*. 2017; 96(10): 1004-1009. [Marasanov AV, Valtseva EA. Phenomics. Etiology of human organism functional states under the effect of environmental factors. *Hygiene and Sanitation*. 2017; 96(10): 1004-1009. (In Russ.).]

10. Пряничников С.В. Психофизиологическое состояние организма в зависимости от длительности пребывания в высоких широтах Арктики. *Экология человека*. 2020; 12: 4-10. [Pryanichnikov SV. Associations between psychophysiological state and duration of stay in high Arctic. *Human Ecology*. 2020; 12: 4-10. (In Russ.).]

11. Сетко Н.П., Вахмистрова А.В., Сетко А.Г., Булычева Е.В. Интегральная донозологическая оценка здоровья подростков в условиях комплексного влияния факторов окружающей среды. *Гигиена и санитария*. 2017; 96(10): 1009-1012. [Setko NP, Vakhmistrova AV, Setko AG, Bulycheva EV. Integral donosological assessment of adolescent's health in conditions of the complex influence of environmental factors. *Hygiene and Sanitation*. 2017; 96(10): 1009-1012. (In Russ.).] doi: 10.18821/0016-9900-2017-96-10-1009-1012

12. Риклефс И.М., Мхитарян К.Э., Козаченко Н.В. Распределение корреляционных связей параметров сердечного ритма и иммунограммы в зависимости от типа регуляции вегетативной нервной системы. *Медицина и экология*. 2007; 2(43): 28-32. [Ricklefs IM, Mhitaryan KE, Kozachenko NV. Distribution of correlations of heart rate and immunogram parameters depending on type of autonomous nervous system regulation. *Medicine and Ecology*. 2007; 2(43): 28-32. (In Russ.).]

13. Поздняков А.А. Теория корреляционной системы как основа эпигенетической теории эволюции. *Русский орнитологический журнал*. 2019; 28(1816): 4051-4077. [Pozdnyakov AA. The theory of correlation system as the basis of the epigenetic theory of evolution. *The Russian Journal of Ornithology*. 2019; 28(1816): 4051-4077. (In Russ.).]

14. Терегулов Ю.Э., Маянская С.Д., Терегулова Е.Т. Изменения эластических свойств артерий и гемодинамические процессы. *Практическая медицина*. 2017; 2(103): 14-20. [Teregulov YuE, Mayanskaya SD, Teregulova ET. Changes in elastic properties of arteries and hemodynamic processes. *Practical Medicine*. 2017; 2(103): 14-20. (In Russ.).]

15. Yannoutsos A, Ahouah M, Dreyfuss TC, Topouchian J, Safar ME, Blacher J. Aortic stiffness improves the prediction of both diagnosis and severity of coronary artery disease. *Hypertens Res*. 2018; 41(2): 118-125. doi: 10.1038/hr.2017.97

16. Ye XF, Dong W, Tan LL, Zhang ZR, Qiu YL, Zhang J. Identification of the most appropriate existing anthropo-

metric index for home-based obesity screening in children and adolescents. *Public Health*. 2020; 189: 20-25. doi: 10.1016/j.puhe.2020.09.007

17. Синева И.М., Негашева М.А., Попов Ю.М. Сравнительный анализ уровня физического развития студентов разных городов России. *Вестник Московского университета. Серия 23. Антропология*. 2017; 4: 17-27. [Sineva IM, Negasheva MA, Popov YuM. Comparative analysis of physical development of students from different cities of Russia. *Moscow University Anthropology Bulletin*. 2017; 4: 17-27. (In Russ.).]

18. Мальцев В.П., Говорухина А.А., Ложкина-Гамецкая Н.И. Особенности морфологического развития и компонентного состава тела студентов педагогических вузов Уральского региона. *Современные вопросы биомедицины*. 2022; 6(3): 20. [Maltsev VP, Govorukhina AA, Lozhkina-Gametskaya NI. The indicators of physical development and body composition of female students of pedagogical universities in the Ural region. *Modern Issues of Biomedicine*. 2022; 6(3): 20. (In Russ.).]

19. Аверьянова И.В. Соматотипологические особенности мужчин трудоспособного возраста – уроженцев Севера. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(2): 105-112. [Averyanova IV. Somatotypological features of men of working age – natives of the North. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(2): 105-112. (In Russ.).] doi: 10.29413/ABS.2022-7.2.12

20. Драпкина О.М., Самородская И.В., Старинская М.А., Ким О.Т., Неймарк А.Е. *Ожирение: оценка и тактика ведения пациентов*. М.: ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России; 2021. [Drapkina OM, Samorodskaya IV, Starinskaya MA, Kim OT, Neimark AE. *Obesity: Assessment and management of patients*. Moscow; 2021. (In Russ.).]

21. Гурьева А.Б., Алексеева В.А., Петрова П.Г. Половые особенности компонентного состава тела и биоимпедансных параметров у студентов медицинского института СВФУ. *Фундаментальные исследования*. 2015; 1-5: 929-932. [Guryeva AB, Alekseeva VA, Petrova PG. Sexual features of the body components and bioimpedance parameters of the students of Medical Institute of NEFU. *Fundamental Research*. 2015; 1-5: 929-932. (In Russ.).]

22. Palomino-Devia C, González-Jurado JA, Ramos-Parra CI. Body composition and physical fitness in Colombian high school students from Ibagué. *Biomedica*. 2017; 37(3): 408-415. doi: 10.7705/biomedica.v37i3.3455

23. Штина И.Е., Валина С.Л., Устинова О.Ю., Алексеев В.Б., Эйфельд Д.А., Лужецкий К.П. Особенности обменных процессов и вегетативного статуса у детей с повышенной долей жировой массы. *Гигиена и санитария*. 2020; 99(8): 841-847. [Shtina IE, Valina SL, Ustinova OYu, Alekseev VB, Eysfel'd DA, Luzhetskii KP. Peculiarities of metabolic processes and vegetative status in children with excess fraction of body fat mass. *Hygiene and Sanitation*. 2020; 99(8): 841-847. (In Russ.).] doi: 10.47470/0016-9900-2020-99-8-841-847

24. Abrignani MG, Lucà F, Favilli S, Benvenuto M, Rao CM, Di Fusco SA, et al. Lifestyles and cardiovascular prevention in childhood and adolescence. *Pediatric Cardiology*. 2019; 40(6): 1113-1125. doi: 10.1007/s00246-019-02152-w

25. Frydrych LM, Bian G, O'Lone DE, Ward PA, Delano MJ. Obesity and type 2 diabetes mellitus drive immune dysfunction, infection development, and sepsis mortality. *J Leukoc Biol*. 2018; 104(3): 525-534. doi: 10.1002/JLB.5VMR0118-021RR

26. Kolb R, Sutterwala FS, Zhang W. Obesity and cancer: inflammation bridges the two. *Curr Opin Pharmacol*. 2016; 29: 77-89. doi: 10.1016/j.coph.2016.07.005
27. Quail DF, Dannenberg AJ. The obese adipose tissue microenvironment in cancer development and progression. *Nat Rev Endocrinol*. 2019; 15(3): 139-154. doi: 10.1038/s41574-018-0126-x
28. Гайворонский И.В., Ничипорук Г.И., Гайворонский И.Н., Ничипорук Н.Г. Биоимпедансометрия как метод оценки компонентного состава тела человека (обзор литературы). *Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина*. 2017; 12(4): 365-384. [Gaivoronskiy IV, Nichiporuk GI, Gaivoronskiy IN, Nichiporuk NG. Bioimpedansometry as a method of the component bodystructure assessment (review). *Vestnik of Saint Petersburg University. Medicine*. 2017; 12(4): 365-384. (In Russ.)].
29. Литвинова Н.А., Иванов В.И., Березина М.Г., Глебов В.В. Оценка психофизиологического потенциала в процессе адаптации к учебной деятельности. *Психология. Психофизиология*. 2021; 14(2): 108-122. [Litvinova NA, Ivanov VI, Berezina MG, Glebov VV. Assessment of psychophysiological potential under adaptation to educational activity. *Psychology. Psychophysiology*. 2021; 14(2): 108-122. (In Russ.)]. doi: 10.14529/jpps210211
30. Баевский Р.М. Анализ вариабельности сердечного ритма в космической медицине. *Физиология человека*. 2002; 28(2): 70-82. [Baevsky RM. Analysis of heart rate variability in space medicine. *Human Physiology*. 2002; 28(2): 70-82. (In Russ.)].

Сведения об авторах

Мальцев Виктор Петрович — кандидат биологических наук, доцент, доцент кафедры медико-биологических дисциплин и безопасности жизнедеятельности, БУ «Сургутский государственный педагогический университет», e-mail: mal585@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2453-6585>

Говорухина Алена Анатольевна — доктор биологических наук, доцент, заведующая кафедрой медико-биологических дисциплин и безопасности жизнедеятельности, БУ «Сургутский государственный педагогический университет», e-mail: govalena@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7466-2918>

Мальков Олег Алексеевич — доктор медицинских наук, доцент, заведующий научной лабораторией «Биологические основы безопасности образовательного пространства», БУ «Сургутский государственный педагогический университет», e-mail: maosurgpu@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-0895-2079>

Information about the authors

Victor P. Maltsev — Cand. Sc. (Biol.), Docent, Associate Professor at the Department of Biomedical Disciplines and Health and Safety, Surgut State Pedagogical University, e-mail: mal585@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2453-6585>

Alena A. Govorukhina — Dr. Sc. (Biol.), Docent, Head of the Department of Biomedical Disciplines and Health and Safety, Surgut State Pedagogical University, e-mail: govalena@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7466-2918>

Oleg A. Malkov — Dr. Sc. (Med.), Docent, Head of the Scientific Laboratory "Biological Foundations of Educational Safety", Surgut State Pedagogical University, e-mail: maosurgpu@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-0895-2079>

ФАРМАКОЛОГИЯ И ФАРМАЦИЯ PHARMACOLOGY AND PHARMACY

ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ И АНТИНОЦИЦЕПТИВНЫХ СВОЙСТВ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ КОНДЕНСИРОВАННЫХ 3-АМИНОТИЕНО[2,3-*b*]ПИРИДИНОВ И 1,4-ДИГИДРОПИРИДИНОВ

Бибик И.В.¹,
Бибик Е.Ю.¹,
Панков А.А.²,
Фролов К.А.^{1, 2},
Доценко В.В.^{2, 3, 4},
Кривоколыско С.Г.^{1, 2}

¹ ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» Минздрава России (291045, г. Луганск, кв. 50-летия Оборона Луганска, 1г, Россия)

² ФГБОУ ВО «Луганский государственный университет имени Владимира Даля» (291034, г. Луганск, кв. Молодёжный, 20а, корп. 7, Россия)

³ ФГБОУ ВО «Кубанский государственный университет» (350040, г. Краснодар, ул. Ставропольская, 149, Россия)

⁴ ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный университет» (355017, г. Ставрополь, ул. Пушкина, 1, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Бибик Елена Юрьевна,
e-mail: helen_bibik@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Перспективными объектами для поиска эффективных и безопасных антиноцицептивных средств с жаропонижающей и антиэкссудативной активностью являются производные α-цианотиоацетамида. Цель исследования. Изучение противовоспалительной и болеутоляющей активности новых производных тиенопиридина и 1,4-дигидропиридина в эксперименте *in vivo*.

Методы. Синтезированные производные цианотиоацетамида подвергались виртуальному биоскринингу с использованием программного сервиса *Swiss Target Prediction*. 140 лабораторных крыс рандомно распределялись на интактную и контрольную («декстрановый отёк») группы, референтные группы (ацетилсалициловая кислота и нимесулид) и на десять опытных групп по исследуемым производным тиено[2,3-*b*]пиридина и 1,4-дигидропиридина. Противовоспалительная активность соединений в дозе 5 мг/кг оценивалась при моделировании острого «декстранового отёка» лапы крыс. Определение анальгетической активности проводилось в тесте горячей пластины на 130 крысах в сравнении с метамизолом натрия.

Результаты. Установлено, что 1,4-дигидропиридины AZ331 и AZ420, а также производное тиенопиридина AZ023 обладают отчётливо выраженной противовоспалительной активностью (в 2,5 раза эффективнее нимесулида и в 2,2 раза – ацетилсалициловой кислоты).

Отчётливо выраженную анальгетическую активность проявили соединения AZ023, AZ331 и AZ383. Время пребывания на разогретой пластине крыс экспериментальных групп, получавших с профилактической целью AZ331 и AZ383 соответственно в 9,56 и 9,93 раза больше аналогичного показателя в референтной группе. Животные, получавшие AZ023, характеризовались увеличением латентного времени реакции до 241,2 секунды, что выше такового в 14,53 раза у крыс, которым вводили метамизол натрия.

Заключение. Синтезированы и исследованы новые производные тиенопиридина и 1,4-дигидропиридина с установленной высокой противовоспалительной и болеутоляющей активностью, перспективные для дальнейших доклинических исследований.

Ключевые слова: конденсированные тиенопиридины, 1,4-дигидропиридины, антиэкссудативные свойства, анальгетическая активность, противовоспалительные свойства, декстрановый отёк

Для цитирования: Бибик И.В., Бибик Е.Ю., Панков А.А., Фролов К.А., Доценко В.В., Кривоколыско С.Г. Исследование противовоспалительных и антиноцицептивных свойств новых производных конденсированных 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридинов и 1,4-дигидропиридинов. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(4): 220-233. doi: 10.29413/ABS.2023-8.4.24

Статья поступила: 23.01.2023

Статья принята: 14.07.2023

Статья опубликована: 28.09.2023

STUDY OF ANTI-INFLAMMATORY AND ANTINOCICEPTIVE PROPERTIES OF NEW DERIVATIVES OF CONDENSED 3-AMINOTHIENO[2,3-b]PYRIDINES AND 1,4-DIHYDROPYRIDINES

Bibik I.V.¹,
Bibik E.Yu.¹,
Pankov A.A.²,
Frolov K.A.^{1,2},
Dotsenko V.V.^{2,3,4},
Krivokolysko S.G.^{1,2}

¹ Lugansk State Medical University
named after St. Luke
(50-Ietiya Oborony Luganska 1G, Lugansk
291045, Russian Federation)

² Lugansk State University
named after Vladimir Dahl
(Molodezhny 20A build. 7, Lugansk 291034,
Russian Federation)

³ Kuban State University
(Stavropolskaya str. 149, Krasnodar 350040,
Russian Federation)

⁴ North-Caucasus Federal University
(Pushkina str. 1, Stavropol 355017,
Russian Federation)

Corresponding author:
Elena Yu. Bibik,
e-mail: helen_bibik@mail.ru

ABSTRACT

Background. α -cyanothioacetamide derivatives are promising targets for the search for effective and safe antinociceptive agents with antipyretic and antiexudative activity.

The aim. To conduct in vivo experimental study of anti-inflammatory and analgesic effects of new thienopyridines and 1,4-dihydropyridines derivatives.

Materials and methods. The synthesized cyanothioacetamide derivatives were subjected to virtual bioscreening using Swiss Target Prediction online service. 140 laboratory rats were randomly distributed into intact and control (dextran edema) groups, reference groups (acetylsalicylic acid and nimesulide) and ten experimental groups for the investigated derivatives of thieno[2,3-b]pyridine and 1,4-dihydropyridine. The anti-inflammatory activity of the compounds at a dose of 5 mg/kg was evaluated by modeling acute dextran edema of rat paw. Determination of analgesic activity was carried out in the hotplate analgesic assay on 130 rats in comparison with sodium metamizole.

Results. 1,4-dihydropyridines AZ331 and AZ420, as well as thienopyridine derivative AZ023 were determined to have strong anti-inflammatory activity (2.5 times more effective than nimesulide and 2.2 times more effective than acetylsalicylic acid). Compounds AZ023, AZ331 and AZ383 showed pronounced analgesic activity. The time of stay on the heated plate for rats of experimental groups that were fed with AZ331 and AZ383 for prophylactic purpose was respectively 9.56 and 9.93 times more than the same index in the reference group. The animals receiving AZ023 were characterized by an increase in the latent reaction time up to 241.2 seconds, which is 14.53 times higher than that in the rats received sodium metamizole.

Conclusion. New thienopyridine and 1,4-dihydropyridine derivatives with high anti-inflammatory and analgesic activity were synthesized and studied; they were recognized as promising targets for further preclinical studies.

Key words: condensed thienopyridines, 1,4-dihydropyridines, antiexudative properties, analgesic activity, anti-inflammatory properties, dextran edema

Received: 23.01.2023
Accepted: 14.07.2023
Published: 28.09.2023

For citation: Bibik I.V., Bibik E.Yu., Pankov A.A., Frolov K.A., Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G. Study of anti-inflammatory and antinociceptive properties of new derivatives of condensed 3-aminothieno[2,3-b]pyridines and 1,4-dihydropyridines. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(4): 220-233. doi: 10.29413/ABS.2023-8.4.24

ОБОСНОВАНИЕ

Проблема эффективности и безопасности использования нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике на сегодняшний день весьма актуальна. Статистические исследования последнего десятилетия свидетельствуют о том, что на всех континентах более 30 млн человек принимают НПВП постоянно для устранения проявлений болевого, лихорадочного и воспалительного синдромов. Периодически этой группой лекарственных средств пользуются около 300 млн пациентов. Причём из этого количества до 200 млн человек приобретают препараты без рецепта [1–3].

По результатам анализа почти 4000 спонтанных сообщений, поступивших в российскую базу Росздравнадзора за период 2008–2017 гг. для фиксации информации о нежелательных реакциях, возникавших при применении НПВП, сообщается, что наиболее часто реакции регистрировались на ацетилсалициловую кислоту, диклофенак, ибупрофен и кеторолак. Преобладающими в перечне из 6500 сообщений были нарушения со стороны иммунной системы, кожи, подкожных тканей и пищеварительного тракта. Также высокой частотой характеризуются такие реакции на ангионевротический отёк, крапивницу, эрозивный гастрит, кожную сыпь и повышение артериального давления [4]. Важно отметить, что не у всех пациентов использование НПВП сопровождается желаемым облегчением болевых ощущений и устранения признаков отёчности воспалительного генеза при заболеваниях различной этиологии [5].

Низкий профиль безопасности НПВП и анальгетиков-антипиретиков, распространённых в клинической практике, а также обширный список противопоказаний к их применению подчёркивают важность целенаправленного поиска новых высокоэффективных и безопасных лекарственных средств. В связи с этим поиск вновь синтезированных эффективных и безопасных болеутоляющих и противовоспалительных средств в настоящее время сохраняет свою актуальность [6–9].

В последнее десятилетие новые органические соединения из ряда производных цианотиацетамида представляют особый интерес для учёных химического, биологического, фармацевтического и медицинского профилей, поскольку цианотиацетамид служит легкодоступным и полифункциональным реагентом, имеющим несколько нуклео- и электрофильных центров. Цианотиацетамид легко вступает в реакции конденсации и циклизации с широким кругом реагентов. Это обстоятельство обуславливает существенное разнообразие возможных продуктов таких реакций – серо- и азотсодержащих гетероциклических соединений, которые во многих случаях являются структурными фрагментами природных молекул; среди них обнаружено большое количество биологически активных соединений [10–12].

Перспективным направлением поиска эффективных и безопасных антиноцицептивных средств с жаропонижающей и антиэкссудативной активностью являются некоторые производные α -цианотиацетамида [13–18].

Немаловажной особенностью производных цианотиацетамида являются результаты исследования их острой пероральной токсичности *in vivo*, указывающие на их низкую токсичность (4–5-й классы токсичности) [19].

На подготовительном этапе перед составлением дизайна эксперимента для определения образцов гетероциклических соединений, наиболее интересных в плане способности связываться с вероятными биомолекулами для фармакокоррекции болевого, воспалительного или лихорадочного синдромов, проведён виртуальный биоскрининг 340 новых производных цианотиацетамида, синтезированных нами в НИЛ «ХимЭкс» ФГБОУ ВО «Луганский государственный университет имени Владимира Даля». При этом были использованы информационные ресурсы Online SMILES Translator and Structure File Generator от U.S. National Cancer Institute, OPSIN: Open Parser for Systematic IUPAC nomenclature от University of Cambridge, Centre for Molecular Informatics [20, 21].

В результате отобраны десять образцов новых гетероциклических соединений, содержащих 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридиновый и 1,4-дигидропиридиновый фрагменты, потенциально способные взаимодействовать с рецепторами и ферментами, участвующими в функционировании антиноцицептивной системы. Это образцы с лабораторными шифрами: AZ023, AZ169, AZ213, AZ257, AZ331, AZ420, AZ383, AZ729, AU04271 и AU04288. Структура и химические формулы данных гетероциклических соединений представлены на рисунке 1.

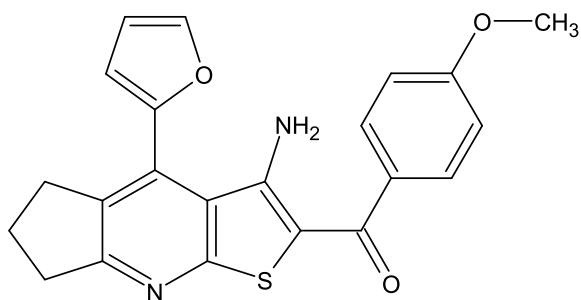
По результатам виртуального биоскрининга биомолекулами для этих образцов являются арахидонат-5-липоксигеназа, циклооксигеназа-2, фосфолипаза A2, фосфодиэстераза, простагландинсинтаза, соматостатиновые, аденозиновые и каннабиноидные рецепторы. Спланировав серию фармакологических исследований в опытах *in vivo* по изучению их болеутоляющей и противовоспалительной активности, среди рекомендуемых различных классических фармакологических тестов выбран тест «декстранового отёка» лапы крысы.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение противовоспалительных и антиноцицептивных свойств в опытах *in vivo* новых производных 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридина и 1,4-дигидропиридина в эксперименте.

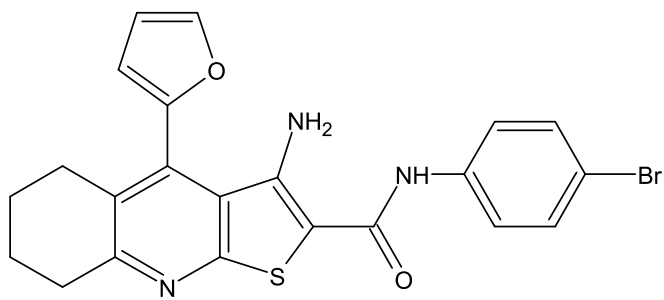
МЕТОДЫ

Эксперимент реализован на 140 белых беспородных крысах-самцах массой 250–280 г, полученных из вивария ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет имени Святого Луки» Минздрава России в осенне-зимний период в лаборатории кафедры фундаментальной и клинической фармакологии. Лабораторные животные рандомно (при помощи мето-



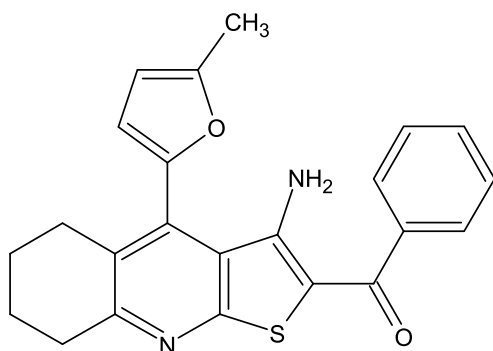
AU04288

[3-amino-4-(2-furyl)-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b]thieno[3,2-e]pyridin-2-yl]-(4-methoxyphenyl)methanone



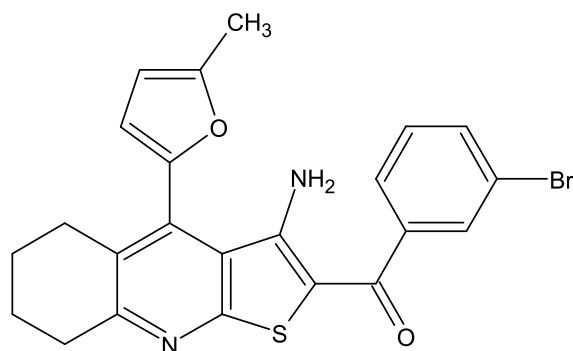
AU04272

3-amino-N-(4-bromophenyl)-4-(2-furyl)-5,6,7,8-tetrahydrothieno[2,3-b]quinoline-2-carboxamide



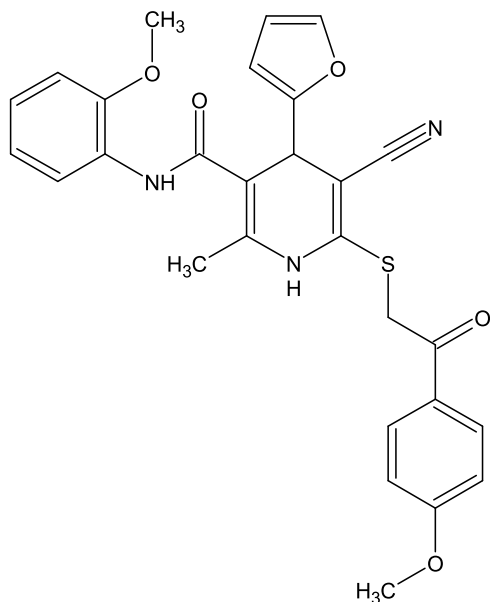
AZ023

[3-amino-4-(5-methyl-2-furyl)-5,6,7,8-tetrahydrothieno[2,3-b]quinolin-2-yl](phenyl)methanone



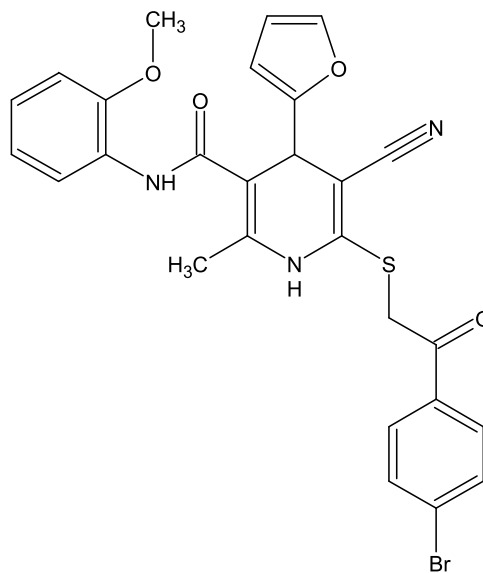
AZ729

[3-amino-4-(5-methyl-2-furyl)-5,6,7,8-tetrahydrothieno[2,3-b]quinolin-2-yl](3-bromophenyl)methanone



AZ331

5-cyano-4-(2-furyl)-N-(2-methoxyphenyl)-6-[[2-(4-methoxyphenyl)-2-oxoethyl]thio]-2-methyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxamide



AZ257

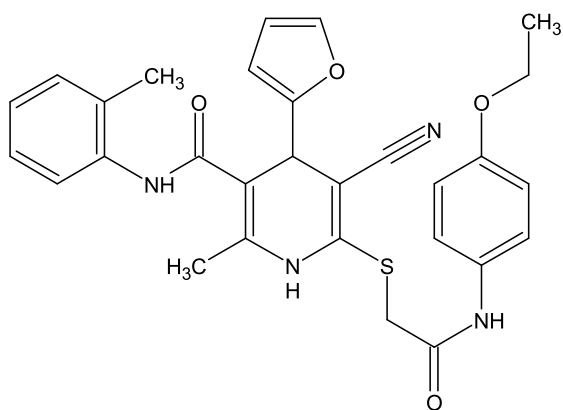
6-[[2-(4-bromophenyl)-2-oxoethyl]thio]-5-cyano-4-(2-furyl)-N-(2-methoxyphenyl)-2-methyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxamide

РИС. 1.

Структурные формулы и названия по номенклатуре ИЮПАК для исследуемых 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридинов и 1,4-дигидропиридинов

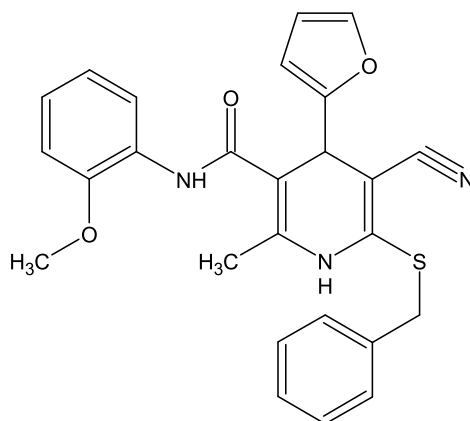
FIG. 1.

Structural formulas and names according to the IUPAC nomenclature for the studied 3-aminothieno[2,3-*b*]pyridines and 1,4-dihydropyridines



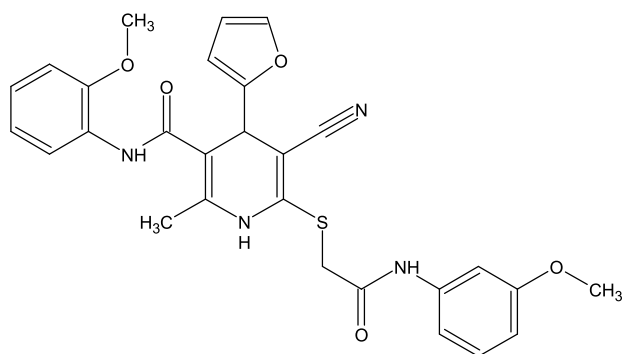
AZ383

5-cyano-6-([2-([4-ethoxyphenyl]amino)-2-oxoethyl]thio)-4-(2-furyl)-2-methyl-N-(2-methylphenyl)-1,4-dihydropyridine-3-carboxamide



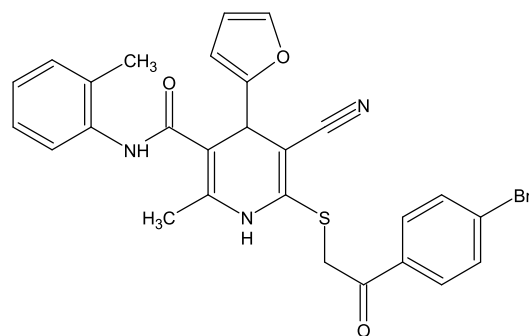
AZ169

6-(benzylthio)-5-cyano-4-(2-furyl)-N-(2-methoxyphenyl)-2-methyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxamide



AZ420

5-cyano-4-(2-furyl)-N-(2-methoxyphenyl)-6-([2-([3-methoxyphenyl]amino)-2-oxoethyl]thio)-2-methyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxamide



AZ213

6-[2-(4-bromophenyl)-2-oxoethyl]thio]-5-cyano-4-(2-furyl)-2-methyl-N-(2-methylphenyl)-1,4-dihydropyridine-3-carboxamide

РИС. 1. (продолжение)

Структурные формулы и названия по номенклатуре ИЮПАК для исследуемых 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридинов и 1,4-дигидропиридинов

FIG. 1. (continued)

Structural formulas and names according to the IUPAC nomenclature for the studied 3-aminothieno[2,3-*b*]pyridines and 1,4-dihydropyridines

да «конвертов») были распределены на группы, состоящие из 10 крыс.

Животные были разделены на интактную, контрольную (крысы, которым вводили 2 мл 0,9%-го раствора натрия хлорида внутривенно до моделирования теста), две референтные группы (получавшие ацетилсалициловую кислоту ОАО «Уралбиофарм» в дозе 50 мг/кг и нимесулид ЗАО «Березовский фармацевтический завод» в дозе 5 мг/кг) и 10 опытных групп по числу изучаемых новых производных конденсированных 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридинов и 1,4-дигидропиридина. В эксперимент были включены крысы со стандартными признаками воспаления, сформировавшимися в процессе моделирования.

Оценка противовоспалительных свойств синтезированных нами новых гетероциклических соединений производилась на модели острого «декстранового от-

ёка», формируемого после подапоневротической инъекции в правую заднюю лапу 6%-го раствора декстрана объёмом 0,1 мл (рис. 2, 3). Изучаемые соединения вводили через гастральный зонд в дозе 5 мг/кг за 1,5 часа до индукции отёка.

Регистрация и количественное измерение отёчности инъекционной конечности у животных всех экспериментальных групп проводились онкометрически по изменению обхвата правой задней конечности через 1 и 3 часа после индукции воспаления, согласно методике А.Ф. Лещинского и руководству по доклиническим исследованиям [22, 23]. Осуществлялось сопоставление данных по сравнению с аналогичными значениями симметричной конечности и с показателями у крыс интактной группы. Наблюдение за животными всех групп проводилось в течение двух недель.



РИС. 2.

Моделирование декстранового отека лапы

FIG. 2.

Modeling dextran edema of the paw



РИС. 3.

Отёчность правой лапы крысы контрольной группы через час после подопоневртической инъекции раствора декстрана

FIG. 3.

Swelling of the right limb of the rat of control group an hour after subplantar administration of dextran solution

Параллельно с этим осуществлялся эксперимент на иных 130 белых беспородных крысах-самцах массой 250–280 г, которых аналогично распределили на интактную, контрольную (крысы, которым вводили 2 мл 0,9%-го раствора натрия хлорида внутривентриально до моделирования теста), референтную (животные, получавшие метамизол натрия внутривентриально по 7 мг/кг) и 10 экспериментальных групп (по количеству образцов производных цианотиоацетамида). Исследуемые соединения с лабораторными шифрами AZ023, AZ169, AZ213, AZ257, AZ331, AZ420, AZ383, AZ729, AU04271, AU04288 вводили внутривентриально в дозе 5 мг/кг за 1,5 часа до исследования.

Определение анальгетической активности проводилось в тесте горячей пластины, основанном на поведенческих реакциях, контролируемых супраспинальными структурами, в ответ на болевое раздражение. Животных помещали на разогретую в среднем до 52 °C (50–55°C) металлическую пластину, окружённую цилиндром. Нами регистрировалось время с момента помещения на горячую поверхность до появления поведенческого ответа на ноцицептивную стимуляцию в виде прыжков, отдёргиваний и облизываний задних лап. Критерием анальгетического эффекта считали статистически значимое увеличение латентного периода реакции после введения биологически активного соединения.

Исследования проведены в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 01.04.2016 № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики». На протяжении всего периода исследований животные на-

ходились под наблюдением со свободным доступом к воде и пище, что соответствует ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики» (утверждён приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии № 1700-ст, от 20.11.2014).

Исследование одобрено комиссией по биоэтике ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» Минздрава ЛНР (протокол № 6 от 01.11.2021).

Статистическая обработка полученных данных производилась на основе [24], по известным формулам и методам математической статистики, характеризующим количественную изменчивость. При обработке экспериментальных данных определялись: среднее арифметическое обхвата конечности a ; дисперсия значений σ^2 вокруг среднего арифметического; среднеквадратическое отклонение σ ; стандартная ошибка средней арифметической m . Однородность полученных экспериментальных данных оценивалась коэффициентом вариации V .

Определение статистической значимости различий между образцами и препаратами сравнения производилось по t-критерию Стьюдента при критическом значении t-критерия Стьюдента, равном 2,101, уровне статистической значимости $\alpha = 0,05$ и числе степеней свободы $f = 18$ в онлайн-калькуляторе «Расчёт t-критерия Стьюдента при сравнении средних величин»¹.

¹ <https://medstatistic.ru/calculators/averagestudent.html>

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

При статистической обработке данных, полученных в референтных (препараты сравнения) и в опытных (но-

вые конденсированные производные тиенопиридина и 1,4-дигидропиридина) группах, рассчитаны значения разности в обхвате конечностей через 1 и 3 часа после индукции воспаления. Они приведены в таблицах 1 и 2.

ТАБЛИЦА 1
СТАТИСТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ
ИЗМЕНЕНИЯ ОБХВАТА КОНЕЧНОСТЕЙ КРЫС
ПОСЛЕ ФОРМИРОВАНИЯ ДЕКСТРАНОВОГО ОТЁКА
ЧЕРЕЗ 1 ЧАС ПОСЛЕ ИНДУКЦИИ ВОСПАЛЕНИЯ

TABLE 1
STATISTICAL CHARACTERISTICS OF CHANGES
IN THE CIRCUMFERENCE OF THE LIMBS OF RATS
AFTER THE FORMATION OF DEXTRAN EDEMA 1 HOUR
AFTER INDUCING INFLAMMATION

Группы животных	Обхват конечности (a), мм		Разность (δ)	
	левая	правая	мм	%
Интактная	$a = 24,3; \sigma^2 = 0,90; \sigma = 0,95;$ $m = 0,32; V = 3,9 \%$	$a = 25,1; \sigma^2 = 0,98; \sigma = 0,99;$ $m = 0,33; V = 3,9 \%$	0,80	3,30
Контрольная	$a = 24,6; \sigma^2 = 0,71; \sigma = 0,84;$ $m = 0,24; V = 3,4 \%$	$a = 35,3; \sigma^2 = 25,8; \sigma = 5,08;$ $m = 1,69; V = 14,4 \%$	10,7	43,5
1. Критерий Стьюдента $t = 6,27$. Различия статистически значимы ($p = 0,000008$). 2. Критерий Стьюдента $t = 5,92$. Различия статистически значимы ($p = 0,000017$).				
Препараты сравнения				
Ацетилсалициловая кислота	$a = 27,6; \sigma^2 = 0,63; \sigma = 0,25;$ $m = 0,08; V = 9,1 \%$	$a = 34,5; \sigma^2 = 1,29; \sigma = 0,36;$ $m = 0,12; V = 10,4 \%$	6,90	25,0
1. Критерий Стьюдента $t = 47,8$. Различия статистически значимы ($p < 0,00001$). 2. Критерий Стьюдента $t = 26,8$. Различия статистически значимы ($p < 0,00001$).				
Нимесулид	$a = 25,5; \sigma^2 = 0,25; \sigma = 0,16;$ $m = 0,05; V = 6,3 \%$	$a = 33,4; \sigma^2 = 0,26; \sigma = 0,16;$ $m = 0,05; V = 4,8 \%$	7,90	31,0
1. Критерий Стьюдента $t = 111,7$. Различия статистически значимы ($p < 0,00001$). 2. Критерий Стьюдента $t = 24,9$. Различия статистически значимы ($p < 0,00001$).				
Исследуемые новые производные конденсированных 3-аминотиено[2,3-b]пиридинов и 1,4-дигидропиридина				
AZ383	$a = 27,8; \sigma^2 = 12,40; \sigma = 3,52;$ $m = 1,17; V = 12,7 \%$	$a = 32,0; \sigma^2 = 10,20; \sigma = 3,20;$ $m = 1,07; V = 10,0 \%$	4,20	15,1
1. Критерий Стьюдента $t = 2,65$. Различия статистически значимы ($p = 0,016875$). 2. Критерий Стьюдента $t = 6,16$. Различия статистически значимы ($p = 0,00001$).				
AZ023	$a = 25,9; \sigma^2 = 2,54; \sigma = 1,60;$ $m = 0,53; V = 6,20 \%$	$a = 28,9; \sigma^2 = 4,10; \sigma = 2,02;$ $m = 0,67; V = 7,0 \%$	3,00	11,6
1. Критерий Стьюдента $t = 3,51$. Различия статистически значимы ($p = 0,002675$). 2. Критерий Стьюдента $t = 5,09$. Различия статистически значимы ($p = 0,000091$).				
AZ420	$a = 28,3; \sigma^2 = 6,45; \sigma = 2,54;$ $m = 0,85; V = 9,0 \%$	$a = 31,6; \sigma^2 = 5,38; \sigma = 2,32;$ $m = 0,77; V = 7,3 \%$	3,30	11,7
1. Критерий Стьюдента $t = 2,88$. Различия статистически значимы ($p = 0,010453$). 2. Критерий Стьюдента $t = 7,76$. Различия статистически значимы ($p = 0,000001$).				
AZ257	$a = 29,3; \sigma^2 = 6,90; \sigma = 2,63;$ $m = 0,88; V = 9,0 \%$	$a = 34,3; \sigma^2 = 5,34; \sigma = 2,31;$ $m = 0,77; V = 6,7 \%$	5,00	17,1
1. Критерий Стьюдента $t = 4,28$. Различия статистически значимы ($p = 0,000511$). 2. Критерий Стьюдента $t = 11,0$. Различия статистически значимы ($p < 0,00001$).				
AZ213	$a = 31,3; \sigma^2 = 16,0; \sigma = 4,00;$ $m = 1,33; V = 12,8 \%$	$a = 38,5; \sigma^2 = 6,94; \sigma = 2,63;$ $m = 0,88; V = 6,8 \%$	7,20	23,0
1. Критерий Стьюдента $t = 4,51$. Различия статистически значимы ($p = 0,000306$). 2. Критерий Стьюдента $t = 14,26$. Различия статистически значимы ($p < 0,00001$).				

ТАБЛИЦА 1 (продолжение)

TABLE 1 (continued)

AZ331	$a = 28,8; \sigma^2 = 4,18; \sigma = 2,04;$ $m = 0,68; V = 7,1 \%$	$a = 32,9; \sigma^2 = 2,77; \sigma = 1,66;$ $m = 0,55; V = 5,1 \%$	4,10	14,2
	1. Критерий Стьюдента $t = 4,69$. Различия статистически значимы ($p = 0,000212$). 2. Критерий Стьюдента $t = 12,16$. Различия статистически значимы ($p < 0,00001$).			
AZ729	$a = 27,7; \sigma^2 = 5,79; \sigma = 2,40;$ $m = 0,80; V = 8,7 \%$	$a = 34,4; \sigma^2 = 5,82; \sigma = 2,41;$ $m = 0,80; V = 7,0 \%$	6,70	24,2
	1. Критерий Стьюдента $t = 5,92$. Различия статистически значимы ($p = 0,000017$). 2. Критерий Стьюдента $t = 10,75$. Различия статистически значимы ($p < 0,00001$).			
AZ169	$a = 26,5; \sigma^2 = 4,72; \sigma = 2,17;$ $m = 0,72; V = 8,2 \%$	$a = 32,4; \sigma^2 = 16,0; \sigma = 4,00;$ $m = 1,33; V = 12,4 \%$	5,90	22,3
	1. Критерий Стьюдента $t = 3,90$. Различия статистически значимы ($p = 0,001149$). 2. Критерий Стьюдента $t = 5,33$. Различия статистически значимы ($p = 0,000056$).			
AU04271	$a = 28,4; \sigma^2 = 4,26; \sigma = 2,06;$ $m = 0,69; V = 7,3 \%$	$a = 37,4; \sigma^2 = 5,60; \sigma = 2,36;$ $m = 0,79; V = 6,3 \%$	9,00	31,7
	1. Критерий Стьюдента $t = 8,58$. Различия статистически значимы ($p < 0,00001$). 2. Критерий Стьюдента $t = 14,37$. Различия статистически значимы ($p < 0,00001$).			
AU04288	$a = 25,1; \sigma^2 = 0,98; \sigma = 0,99;$ $m = 0,33; V = 3,9 \%$	$a = 32,3; \sigma^2 = 18,7; \sigma = 4,32;$ $m = 1,44; V = 13,4 \%$	7,20	28,7
	1. Критерий Стьюдента $t = 4,86$. Различия статистически значимы ($p = 0,000143$). 2. Критерий Стьюдента $t = 4,87$. Различия статистически значимы ($p = 0,000143$).			

Примечание. 1 – в сравнении с показателями симметричной конечности; 2 – в сравнении с показателями в интактной группе.

ТАБЛИЦА 2

СТАТИСТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ
ИЗМЕНЕНИЯ ОБХВАТА КОНЕЧНОСТЕЙ КРЫС
ПОСЛЕ ФОРМИРОВАНИЯ ДЕКСТРАНОВОГО ОТЁКА
ЧЕРЕЗ 3 ЧАСА ПОСЛЕ ИНДУКЦИИ ВОСПАЛЕНИЯ

TABLE 2

STATISTICAL CHARACTERISTICS OF CHANGES
IN THE CIRCUMFERENCE OF THE LIMBS OF RATS
AFTER THE FORMATION OF DEXTRAN EDEMA 3 HOURS
AFTER INDUCING INFLAMMATION

Группа животных	Обхват конечности (a), мм		Разность, δ	
	левая	правая	мм	%
Интактная	$a = 24,3; \sigma^2 = 0,90; \sigma = 0,95;$ $m = 0,32; V = 3,9 \%$	$a = 25,1; \sigma^2 = 0,98; \sigma = 0,99;$ $m = 0,33; V = 3,9 \%$	0,80	3,30
Контрольная	$a = 24,6; \sigma^2 = 0,71; \sigma = 0,84;$ $m = 0,28; V = 3,4 \%$	$a = 35,4; \sigma^2 = 30,7; \sigma = 5,54;$ $m = 1,85; V = 15,6 \%$	10,8	43,9
1. Критерий Стьюдента $t = 5,77$. Различия статистически значимы ($p = 0,000023$). 2. Критерий Стьюдента $t = 5,48$. Различия статистически значимы ($p = 0,000041$).				
Препараты сравнения				
Ацетилсалициловая кислота	$a = 27,6; \sigma^2 = 0,63; \sigma = 0,25;$ $m = 0,083; V = 9,1 \%$	$a = 30,9; \sigma^2 = 0,26; \sigma = 0,16;$ $m = 0,05; V = 5,3 \%$	3,30	12,0
1. Критерий Стьюдента $t = 34,1$. Различия статистически значимы ($p < 0,00001$). 2. Критерий Стьюдента $t = 17,38$. Различия статистически значимы ($p < 0,00001$).				
Нимесулид	$a = 25,5; \sigma^2 = 0,25; \sigma = 0,16;$ $m = 0,053; V = 6,3 \%$	$a = 30,9; \sigma^2 = 0,16; \sigma = 0,12;$ $m = 0,04; V = 4,0 \%$	5,40	21,2
1. Критерий Стьюдента $t = 81,3$. Различия статистически значимы ($p < 0,00001$). 2. Критерий Стьюдента $t = 17,45$. Различия статистически значимы ($p < 0,00001$).				

ТАБЛИЦА 2 (продолжение)

TABLE 2 (continued)

Исследуемые новые производные конденсированных 3-аминотиено[2,3-b]пиридинов и 1,4-дигидропиридина				
AZ383	$a = 27,8; \sigma^2 = 12,4; \sigma = 3,52;$ $m = 1,17; V = 12,7 \%$	$a = 30,9; \sigma^2 = 6,99; \sigma = 2,64;$ $m = 0,88; V = 8,6 \%$	3,10	11,2
	1. Критерий Стьюдента $t = 2,12$. Различия статистически значимы ($p = 0,049262$). 2. Критерий Стьюдента $t = 6,17$. Различия статистически значимы ($p = 0,000010$).			
AZ023	$a = 25,9; \sigma^2 = 2,54; \sigma = 1,59;$ $m = 0,53; V = 6,16 \%$	$a = 27,8; \sigma^2 = 2,40; \sigma = 1,55;$ $m = 0,52; V = 5,6 \%$	1,90	7,30
	1. Критерий Стьюдента $t = 2,56$. Различия статистически значимы ($p = 0,020332$). 2. Критерий Стьюдента $t = 4,38$. Различия статистически значимы ($p = 0,000405$).			
AZ420	$a = 28,3; \sigma^2 = 6,45; \sigma = 2,54;$ $m = 0,85; V = 9,0 \%$	$a = 31,1; \sigma^2 = 2,10; \sigma = 1,44;$ $m = 0,48; V = 4,7 \%$	2,80	9,90
	1. Критерий Стьюдента $t = 2,87$. Различия статистически значимы ($p = 0,010653$). 2. Критерий Стьюдента $t = 10,3$. Различия статистически значимы ($p < 0,00001$).			
AZ331	$a = 28,8; \sigma^2 = 4,18; \sigma = 2,04;$ $m = 0,68; V = 7,1 \%$	$a = 30,8; \sigma^2 = 0,84; \sigma = 0,91;$ $m = 0,30; V = 3,0 \%$	2,00	6,90
	1. Критерий Стьюдента $t = 2,69$. Различия статистически значимы ($p = 0,015465$). 2. Критерий Стьюдента $t = 12,78$. Различия статистически значимы ($p < 0,00001$).			
AZ257	$a = 29,3; \sigma^2 = 6,90; \sigma = 2,62;$ $m = 0,87; V = 9,0 \%$	$a = 34,7; \sigma^2 = 8,90; \sigma = 2,98;$ $m = 0,99; V = 8,6 \%$	5,40	18,4
	1. Критерий Стьюдента $t = 4,10$. Различия статистически значимы ($p = 0,000751$). 2. Критерий Стьюдента $t = 9,20$. Различия статистически значимы ($p < 0,00001$).			
AZ213	$a = 31,3; \sigma^2 = 16,0; \sigma = 4,0; m = 1,33;$ $V = 12,8 \%$	$a = 36,9; \sigma^2 = 15,9; \sigma = 3,98;$ $m = 1,33; V = 10,8 \%$	5,60	17,9
	1. Критерий Стьюдента $t = 2,98$. Различия статистически значимы ($p = 0,008454$). 2. Критерий Стьюдента $t = 8,61$. Различия статистически значимы ($p < 0,00001$).			
AZ169	$a = 26,5; \sigma^2 = 4,72; \sigma = 2,17;$ $m = 0,72; V = 8,2 \%$	$a = 30,2; \sigma^2 = 7,51; \sigma = 2,74;$ $m = 0,91; V = 9,1 \%$	3,70	14,0
	1. Критерий Стьюдента $t = 3,19$. Различия статистически значимы ($p = 0,005378$). 2. Критерий Стьюдента $t = 5,27$. Различия статистически значимы ($p = 0,000063$).			
AZ729	$a = 27,7; \sigma^2 = 5,79; \sigma = 2,40;$ $m = 0,80; V = 8,7 \%$	$a = 34,5; \sigma^2 = 2,72; \sigma = 1,65;$ $m = 0,55; V = 4,8 \%$	7,30	24,5
	1. Критерий Стьюдента $t = 7,00$. Различия статистически значимы ($p = 0,000002$). 2. Критерий Стьюдента $t = 16,06$. Различия статистически значимы ($p < 0,00001$).			
AU04271	$a = 29,4; \sigma^2 = 13,38; \sigma = 3,7;$ $m = 1,23; V = 12,4 \%$	$a = 38,1; \sigma^2 = 4,54; \sigma = 2,13;$ $m = 0,71; V = 5,6 \%$	8,70	29,6
	1. Критерий Стьюдента $t = 6,13$. Различия статистически значимы ($p = 0,000011$). 2. Критерий Стьюдента $t = 16,6$. Различия статистически значимы ($p < 0,00001$).			
AU04288	$a = 25,1; \sigma^2 = 0,98; \sigma = 0,99;$ $m = 0,33; V = 4,0 \%$	$a = 33,5; \sigma^2 = 20,50; \sigma = 4,5;$ $m = 1,5; V = 13,5 \%$	8,40	33,5
	1. Критерий Стьюдента $t = 5,47$. Различия статистически значимы ($p = 0,000042$). 2. Критерий Стьюдента $t = 5,47$. Различия статистически значимы ($p = 0,000042$).			

Примечание. 1 – в сравнении с показателями симметричной конечности; 2 – в сравнении с показателями в интактной группе.

Необходимо отметить, что в условиях проводимых экспериментов значение показателя p является инверсным, т. е. чем больше p , тем меньше различия в объёме конечностей при воздействии исследуемых образцов; следовательно, образец с большим значением p эффективнее.

При сравнении объёма лапок животных интактной группы размеры правой и левой задних конечностей отличались незначительно (на основе данных, представленных в таблицах 1 и 2). Подапоневротическая инъекция 6%-го раствора декстрана лабораторным крысам контрольной группы способствовала возникновению выраженного отёка. При этом через 1 час после инъекции раствора декстрана объём правой задней лапки превышал соответствующее значение симметричной левой лапки на 43,5 % (табл. 1). Через 3 часа после воспроизведения в модельном опыте воспалительной реакции «декстрановый отёк» объём правой лапы крыс контрольной группы был больше аналогичного значения левой на 43,9 %. Иными словами, к этому моменту наблюдения были зарегистрированы ярко выраженный отёк, покраснение, болезненность и дисфункция дистального отдела свободной задней конечности (рис. 3).

Нестероидные противовоспалительные средства, используемые как референты в группах сравнения, проявили в экспериментах ожидаемую противовоспалительную активность.

Так, предварительное (за 90 минут до моделирования острой воспалительной реакции) внутригастральное введение ацетилсалициловой кислоты крысам соответствующей группы способствовало формированию не столь выраженного отёка инъецированной правой лапки (разница в показателе объёма правой и левой конечности составила 25 % на раннем сроке наблюдения).

Важно отметить следующее обстоятельство: через 3 часа после введения раствора декстрана у крыс референтной группы, получавших ацетилсалициловую кислоту, разность в объёме задних лапок уменьшается вдвое, составляя почти 12 %. Это подчёркивает факт возрастания антиэкссудативной активности со временем.

Нимесулид, вводимый внутригастрально крысам второй референтной группы, обладает умеренными противоотёчными свойствами. Так, через 1 час после моделирования воспалительной реакции разница в объёме инъецированной и неинъецированной конечностей составила 31 %. Ещё через 2 часа признаки отёчности существенно снижаются, а разница в объёме лапок животных этой группы составляет 21,2 % (табл. 2).

При сравнении показателей противовоспалительной активности синтезированных новых производных тиенопиридина и 1,4-дигидропиридина установлено, что практически идентичные нимесулиду противовоспалительные свойства демонстрируют производные конденсированных 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридинов с лабораторными шифрами AU04271 и AU04288 на раннем сроке эксперимента.

Сходную с ацетилсалициловой кислотой противоотёчную активность в условиях данного фармакологического теста проявляют три исследуемых новых гетероциклических соединения производных 1,4-дигидропиридина с шифрами AZ729, AZ213 и AZ169, вводимые с профилактической целью внутригастрально. Разница между объёмами правой и левой задних конечностей крыс этих опытных групп через 1 час после моделирования декстранового отёка составила 24,2, 23,0 и 22,3 % соответственно.

Оставшиеся 5 из 10 исследуемых новых производных конденсированных 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридинов и 1,4-дигидропиридина способны уменьшать развитие декстранового отёка эффективнее, чем классические НПВП, используемые нами в качестве референтных препаратов на ранних сроках наблюдения.

Так, разница между объёмом инъецированной правой и неинъецированной левой лапок крыс опытных групп, получавших через желудочный зонд производные 1,4-дигидропиридина с лабораторными шифрами AZ257 и AZ383, через 1 час после воссоздания острой воспалительной реакции находится на уровне 17,1 % и 15,1 % соответственно. Это почти в 2 раза меньше, чем после применения нимесулида.

Как видно из данных таблицы 1, значительно более выраженными противовоспалительными свойствами по результатам экспериментов обладают следующие три образца: дериваты 1,4-дигидропиридина с шифрами AZ331 и AZ420 и конденсированное производное тиенопиридина с шифром AZ023. Разность в объёме дистальных отделов конечностей животных этих опытных групп на часовом сроке опыта составляет 14,2, 11,7 и 11,6 % соответственно. Это более чем в 2,5 раза меньше показателя, зарегистрированного в группе сравнения после введения нимесулида, и в 2,2 раза меньше показателя, зарегистрированного после использования ацетилсалициловой кислоты. При этом не зарегистрировано признаков резкой болезненности при передвижении по клетке крыс в этих опытных группах, что присутствовало у крыс контрольной группы без фармакокоррекции.

Наблюдение в динамике эксперимента показало (табл. 2), что через трёхчасовой интервал с момента введения раствора декстрана 7 из 10 исследуемых гетероциклических соединений имеют в спектре своих фармакодинамических эффектов противовоспалительные свойства, которые превосходят таковые у нимесулида. Наиболее выраженную способность по предотвращению развития отёка в этом экспериментальном тесте показали образцы новых гетероциклических соединений с лабораторными шифрами AZ331, AZ420 и AZ023. К этому сроку наблюдения разность в объёме между инъецированной и неинъецированной конечностями составляет от 9,9 до 6,9 %.

Результаты проведённого на фармакологической модели эксперимента по изучению антиноцицептивных свойств показали, что среднее значение времени пребывания на поверхности разогретой пластины у животных контрольной группы без фармакокоррекции состави-

ло 8,6 с. Применение метамизола натрия привело к увеличению латентного периода реакции почти в 2 раза – до 16,6 с. У животных экспериментальных групп в условиях проводимого эксперимента зарегистрировано, что изучаемые образцы с лабораторными шифрами AZ169, AU04271, AU04288 не обнаруживают антиноцицептивной активности, поскольку время пребывания до характерных подпрыгиваний и облизывания лап составило от 5,3 до 9,0 с у крыс этих групп.

Умеренную болеутоляющую активность, превышающую в полтора и более раза таковую у препарата-сравнения метамизола натрия, обнаружили новые гетероциклические соединения с лабораторными шифрами AZ257, AZ729 и AZ213 в этом тесте.

Новое биологически активное соединение с шифром AZ420 по результатам проведённых исследований увеличивает показатель времени латентной реакции до 127,9 с, что в 7,7 раза больше, чем после применения метамизола натрия.

Отчётливо выраженную анальгетическую активность проявили три образца – соединения с шифрами AZ023, AZ331 и AZ383. Причём время пребывания на разогретой пластине крыс экспериментальных групп, получавших с профилактической целью AZ331 и AZ383, составило 158,8 с и 164,9 с в среднем по группам. Это в 9,56 и 9,93 раза больше аналогичного показателя в референтной группе соответственно. Животные, получавшие конденсированный тиенопиридин с шифром AZ023, характеризовались увеличением латентного времени реакции до 241,2 с, что выше такового в 14,53 раза у крыс, которым вводили метамизол натрия.

ВЫВОДЫ

При проведении фармакологических исследований *in vivo* на модели декстранового отёка лапы крыс для десяти новых производных конденсированных 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридинов и 1,4-дигидропиридинов с потенциальной анальгетической активностью установлено, что максимально выраженными антиэкссудативными свойствами в дозе 5 мг/кг обладают четыре образца с лабораторными шифрами: AZ023 (3-amino-4-(5-methyl-2-furyl)-5,6,7,8-tetrahydrothieno[2,3-*b*]quinolin-2-yl](phenyl) methanone); AZ331 (5-cyano-4-(2-furyl)-N-(2-methoxyphenyl)-6-[(2-(4-methoxyphenyl)-2-oxoethyl]thio}-2-methyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxamide), AZ420 (5-cyano-4-(2-furyl)-N-(2-methoxyphenyl)-6-[(2-[(3-methoxyphenyl) amino]-2-oxoethyl]thio}-2-methyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxamide) и AZ383 (3-amino-4-(5-methyl-2-furyl)-5,6,7,8-tetrahydrothieno[2,3-*b*]quinolin-2-yl](phenyl)methanone). Они по антиэкссудативным свойствам эффективнее нимесулида в 2,5 раза, и в 2,2 раза эффективнее ацетилсалициловой кислоты.

Сходную с кислотой ацетилсалициловой противоотёчную активность проявляют исследуемые три новых гетероциклических соединения производных 1,4-дигидропиридина с шифрами AZ729, AZ213 и AZ169.

Кроме того, тест горячей пластины, проведённый на белых беспородных крысах, показал наличие анальгетической активности у семи исследуемых производных конденсированных 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридинов. Среди них соединение AZ023 [3-amino-4-(5-methyl-2-furyl)-5,6,7,8-tetrahydrothieno[2,3-*b*]quinolin-2-yl](phenyl)methanone] эффективнее метамизола натрия в 14,53 раза.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТА ИССЛЕДОВАНИЙ

Данные литературы свидетельствуют о том, что частично производные цианотиоацетамида обладают разнообразными фармакологическими свойствами. Например, 1,4-дигидропиридин-3-карбонитрилы являются гепатопротекторами, пиридо-1,3,5-тиадиазины обладают противовирусным действием в отношении вируса Повассан и вируса клещевого энцефалита, а также демонстрируют аналептический эффект и адаптогенное действие. Известно, что производные гексагидрохинолина активны в отношении ВИЧ. Кроме того, насыщенные никотинитрилы обнаруживают ингибирующее действие в отношении аутоаксина. Гибридная молекула, сочетающая тиофеновый и гексагидрохинолиновый фрагменты, ингибирует образование β -амилоидного пептида и таким образом препятствует образованию амилоидных бляшек – фактору, сопутствующему ряду тяжёлых заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера, гемодиализный амилоидоз, лизосомальный амилоидоз.

В последнее десятилетие полифармакологический подход в индустрии создания новых лекарственных средств приобретает особую актуальность. Он предполагает уход от концепции «одно лекарство – одна мишень – одна болезнь» и создание и/или использование одного фармпрепарата, который может связывать одновременно несколько белковых мишеней или действовать на различных биохимических маршрутах, согласно [25]. Стратегией полифармакологического подхода является создание гибридных или мультимодальных соединений. Последние состоят из остатков двух или более фармакофорных субъединиц, ковалентно связанных гибким спейсером. Такая комбинация позволяет молекуле взаимодействовать сразу с несколькими протеиновыми мишенями, что иногда даёт синергетический эффект. Поэтому использование гибридных биоактивных молекул позволяет осуществлять комбинированную терапию многофакторных заболеваний с применением единственного препарата.

Полученные в нашем экспериментальном исследовании на белых крысах результаты позволили определить новые гетероциклические соединения с отчётливо выраженными противовоспалительными и болеутоляющими свойствами. Это может быть обусловлено тем, что отобранный по данным виртуального биоскрининга из обширной библиотеки синтезированных в лаборатории «ХимЭкс» новых органических соединений образец с лабораторным шифром AZ331 мо-

жет связываться с фосфолипазой A2 и арахидонат-5-липоксигеназой. Новое производное дигидропиридино с лабораторным шифром AZ383 потенциально также может связываться с арахидонат-5-липоксигеназой и циклооксигеназой-2.

Производное 1,4-дигидропиридина с шифром AZ420 способно влиять на активность серин-треонин протеинкиназы, фосфолипазы A2, арахидонат-5-липоксигеназы. Гетероциклическое соединение – конденсированный тиенопиридин с лабораторным шифром AZ023 – по результатам виртуального биоскрининга потенциально способно связываться с простаноглицидными рецепторами типов EP1, EP2 и EP4, каннабиоидными рецепторами CB1 типа и арахидонат-5-липоксигеназой.

В плане обсуждения нами предполагается общим для образцов-лидеров в проведённом экспериментальном исследовании по изучению протівовоспалительной и болеутоляющей активности считать их влияние на активность фермента арахидонат-5-липоксигеназы как биомаркеры для этих новых производных тиенопиридинов и дигидропиридинов по результатам проведённого виртуального биоскрининга. При этом способность отдельных образцов связываться с циклооксигеназой-2 и фосфолипазой A2 только усиливает их потенциальную протівовоспалительную активность.

Источник финансирования

Исследование выполнено при финансовой поддержке Кубанского научного фонда в рамках научного проекта МФИ-20.1-26/20 (заявка № МФИ-20.1/45).

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Максимов М.Л. Актуальные вопросы эффективности и безопасности нестероидных протівовоспалительных препаратов. *Русский медицинский журнал*. 2014; 28: 2015. [Maksimov ML. Current issues of efficacy and safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Russian Medical Journal*. 2014; 28: 2015. (In Russ.)].
2. Trippella G, Ciarcia M, Martino M, Chiappini E. Prescribing controversies: An updated review and meta-analysis on combined/alternating use of ibuprofen and paracetamol in febrile children. *Front Pediatr*. 2019; 7: 217. doi: 10.3389/fped.2019.00217
3. Матвеев А.В., Крашенинников А.Е., Егорова Е.А., Кonyaева Е.И., Корянова К.Н. Нежелательные лекарственные реакции на нестероидные протівовоспалительные препараты в педиатрической практике: исследование серии случаев по данным врачебных извещений в Республике Крым за 2010–2018 гг. *Вопросы современной педиатрии*. 2019; 18(3): 160-166. [Matveev AV, Krashenninnikov AE, Egorova EA, Konyaeva EI, Koryanova KN. Adverse effects of nonsteroidal

anti-inflammatory drugs in pediatrics: Case series according to the doctor reports in Republic of Crimea through 2010 to 2018. *Current Pediatrics*. 2019; 18(3): 160-166. (In Russ.)]. doi: 10.15690/vsp.v18i3.2032

4. Вельц Н.Ю., Журавлева Е.О., Букатина Т.М., Кутехова Г.В. Нестероидные протівовоспалительные препараты: проблема безопасности применения. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2018; 6(1): 11-18. [Velts NYu, Zhuravleva EO, Bukatina TM, Kutekhova GV. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: problems of safe use. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2018; 6(1): 11-18. (In Russ.)]. doi: 10.30895/2312-7821-2018-6-1-11-18

5. Костина И.Н., Огнев М.Ю. Применение нестероидных протівовоспалительных препаратов (НПВП) разной химической структуры для лечения послеоперационной боли: рандомизированное проспективное клиническое исследование. *Проблемы стоматологии*. 2017; 13(2): 45-48. [Kostina IN, Ognev MYu. The use of NSAIDs of different chemical structure for the treatment of postoperative pain: A randomized prospective clinical study. *Actual Problems in Dentistry*. 2017; 13(2): 45-48. (In Russ.)]. doi: 10.18481/2077-7566-2017-13-2-45-48

6. Дядык А.И., Куглер Т.Е. Побочные эффекты нестероидных протівовоспалительных препаратов. *Consilium Medicum*. 2017; 19(12): 94-99. [Dyadyk AI, Kugler TE. Side effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Consilium Medicum*. 2017; 19(12): 94-99. (In Russ.)]. doi: 10.26442/2075-1753_19.12.94-99

7. Han MN, Nam JH, Noh E, Lee E-K. Gastrointestinal risk of non-steroidal anti-inflammatory drugs and gastroprotective agents used in the treatment of osteoarthritis in elderly patients: a nationwide retrospective cohort study. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2019; 57(11): 531-511. doi: 10.5414/CP203377

8. Bakhriansyah M, Souverein PC, Boer A, Klungel OH. Risk of myocardial infarction associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs: Impact of additional confounding control for variables collected from self-reported data. *J Clin Pharmacol Ther*. 2019; 44(4): 623-631. doi: 10.1111/jcpt.12836

9. Toshmatov BN, Tshaev SZ. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the mucous membrane of the stomach in experimental chronic atrophic gastritis. *International Conference on Scientific Research and Advancements in Sciences*. 2021; 6: 143-145.

10. Yet L. *Privileged structures in drug discovery: Medicinal chemistry and synthesis*. Hoboken, NJ: Wiley; 2018.

11. Krause A, Baumanii L, Sile L, Chernova L. Synthesis, cardiovascular activity, and electrochemical oxidation of nitriles of 5-ethoxycarbonyl-2-methylthio-1,4-dihydropyridine-3-carboxylic acid. *Chem Heterocyclic Compound*. 2004; 40(7): 876-887. doi: 10.1023/B:COHC.0000044570.13567.74

12. Pedemonte N, Boido D, Moran O, Giampieri M, Mazzei M, Ravazzolo R, et al. Structure-activity relationship of 1,4-dihydropyridines as potentiators of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator chloride channel. *Mol Pharmacol*. 2007; 72(1): 197-207. doi: 10.1124/mol.107.034702

13. Sepehri S, Sanchez HP, Fassihi A. Hantzsch-type dihydropyridines and Biginelli-type tetra-hydropyrimidines: A review of their chemotherapeutic activities. *J Pharm Pharm Sci*. 2015; 18(1): 1. doi: 10.18433/J3Q01V

14. Khan MM, Khan S, Iqbal S. Recent developments in multicomponent synthesis of structurally diversified tetrahydropyridines. *RSC Adv*. 2016; 6(48): 42045-42061. doi: 10.1039/c6ra06767k

15. Khot S, Auti PB, Khedkar SA. Diversified synthetic pathway of 1,4-dihydropyridines: A class of pharmacologically important molecules. *Mini Rev Med Chem*. 2021; 21(2): 135. doi: 10.2174/1389557520066200807130215
16. Gouda MA, Hussein BH, Helal MH, Salem MA. Synthesis and medicinal importance of nicotinonitriles and their analogous. *J Heterocycl Chem*. 2018; 55(7): 1524. doi: 10.1002/jhet.3188
17. Бибик Е.Ю., Некраса И.А., Деменко А.В., Фролов К.А., Доценко В.В., Кривоколыско С.Г., и др. Особенности влияния отдельных производных тетрагидропиридо[2,1-б] [1,3,5] тиадиазины на эффекты леводопы в тесте подвешивания за хвост. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019; 18(3): 21-28. [Bibik EYu, Nekrasa IA, Demenko AV, Frolov KA, Dotsenko VV, Krivokolysko SG, et al. Impact of tetrahydropyrido[2,1-b][1,3,5]thiadiazines on L-DOPA effects in the tail suspension test. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2019; 18(3): 21-28. (In Russ.). doi: 10.25207/1608-6228-2020-27-3-65-77
18. Krivokolysko DS, Dotsenko VV, Bibik EYu, Samokish AA, Venidiktova YuS, Frolov KA, et al. New 4-(2-furyl)-1,4-dihydropyridinonitriles and 1,4,5,6-tetrahydropyridinonitriles: Synthesis, structure, and analgesic activity. *Russian Journal of General Chemistry*. 2021; 91(9): 1646-1660. doi: 10.1134/S1070363221090073
19. Бибик И.В., Корокин М.В., Кривоколыско С.Г., Бибик Е.Ю., Фролов К.А., Доценко В.В. Определение острой пероральной токсичности отдельных производных тетрагидропиридонов и гексагидрохинолинов, производных а-цианотиоацетамида. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2019; 4: 96-103. [Bibik IV, Korokin MV, Krivokolysko SG, Bibik EYu, Frolov KA, Dotsenko VV. Determination of acute oral toxicity of tetrahydropyridone and hexahydroquinoline individual derivatives, derivatives of a-cyanothioacetamide. *Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health"*. 2019; 4: 96-103. (In Russ.).]
20. Gfeller D, Michielin O, Zoite V. Shaping the interaction landscape of bioactive molecules. *Bioinformatics*. 2013; 29(23): 3073-3079. doi: 10.1093/bioinformatics/btt540
21. Cheng F, Li W, Zhou Y, Shen J, Wu Z, Liu G, et al. AdmetSAR: A comprehensive source and free tool for assessment of chemical ADMET properties. *J Chem Inf Model*. 2012; 52(11): 3099-3105. doi: 10.1021/ci300367a
22. Лещинский А.Ф. Роль изменений биоэнергетики в механизме действия нестероидных противовоспалительных препаратов. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1976; 4: 436-438. [Leshchinsky AF. The role of changes in bioenergetics in the mechanism of action of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 1976; 4: 436-438. (In Russ.).]
23. Миронов А.Н. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*. М.: Гриф и К; 2012. [Mironov AN. *Guidelines for conducting preclinical studies of drugs*. Moscow: Grif i K; 2012. (In Russ.).]
24. Наркевич А.Н., Виноградов К.А. Методы определения минимально необходимого объема выборки в медицинских исследованиях. Социальные аспекты здоровья населения. 2019; 65(6): 10. [Narkevich AN, Vinogradov KA. Methods for determining the minimum required sample size in medical research. *Social Aspects of Population Health*. 2019; 65(6): 10. (In Russ.).] doi: 10.21045/2071-5021-2019-65-6-10
25. Makhoba XH, Viegas CJr, Mosa RA, Viegas FPD, Poee O. Potential impact of the multi-target drug approach in the treatment of some complex diseases. *Des Devel Ther*. 2020; 11(14): 3235-3249. doi: 10.2147/DDDT.S257494

Сведения об авторах

Бибик Игорь Валерьевич – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры хирургической стоматологии, ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» Минздрава России, e-mail: dr.bibik.i.v@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4053-1431>

Бибик Елена Юрьевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой фундаментальной и клинической фармакологии, ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» Минздрава России, e-mail: helen_bibik@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2622-186X>

Панков Андрей Александрович – доктор технических наук, профессор кафедры «Транспортные технологии», ФГБОУ ВО «Луганский государственный университет имени Владимира Даля», e-mail: app.post@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2813-8231>

Фролов Константин Александрович – кандидат химических наук, доцент кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии, ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» Минздрава России; доцент кафедры химии и инновационных химических технологий, ФГБОУ ВО «Луганский государственный университет имени Владимира Даля», e-mail: ka.frolov@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8045-7582>

Доценко Виктор Викторович – доктор химических наук, доцент, заведующий кафедрой органической химии и технологий, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный университет»; ведущий научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории «ХимЭкс», ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» Минздрава России; ведущий научный сотрудник кафедры органической химии, ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный университет», e-mail: victor_dotsenko@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7163-0497>

Кривоколыско Сергей Геннадиевич – доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой фармацевтической химии и фармакогнозии, ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» Минздрава России; заведующий научно-исследовательской лабораторией «ХимЭкс» ФГБОУ ВО «Луганский государственный университет имени Владимира Даля», e-mail: ksg-group-lugansk@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9879-9217>

Information about the authors

Igor V. Bibik – Cand. Sc. (Med.), Teaching Assistant at the Department of Surgical Dentistry, Lugansk State Medical University named after St. Luke, e-mail: dr.bibik.i.v@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4053-1431>

Elena Yu. Bibik – Dr. Sc. (Med.), Head of the Department of Fundamental and Clinical Pharmacology, Lugansk State Medical University named after St. Luke, e-mail: helen_bibik@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2622-186X>

Andrej A. Pankov – Dr. Sc. (Tech.), Professor at the Department of Transport Technologies, Lugansk State University named after Vladimir Dahl, e-mail: app.post@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2813-8231>

Konstantin A. Frolov – Cand. Sc. (Chem.), Associate Professor at the Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy, Lugansk State Medical University named after St. Luke; Chief Engineer at the Research Laboratory “ChemEx”, Lugansk State University named after Vladimir Dahl, e-mail: ka.frolov@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8045-7582>

Victor V. Dotsenko – Dr. Sc. (Chem.), Head of the Department of Organic Chemistry and Technologies, Kuban State University; Leading Research Officer at the Research Laboratory “ChemEx”, Lugansk State University named after Vladimir Dahl; Leading Research Officer at the Department of Organic Chemistry, North-Caucasus Federal University, e-mail: victor_dotsenko__@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7163-0497>

Sergey G. Krivokolysko – Dr. Sc. (Chem.), Head of the Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy, Lugansk State Medical University named after St. Luke; Head of the Research Laboratory “ChemEx”, Lugansk State University named after Vladimir Dahl, e-mail: ksg-group-lugansk@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9879-9217>

ХИРУРГИЯ SURGERY

ПСЕВДОМЕМБРАНОЗНЫЙ КОЛИТ, ОСЛОЖНЁННЫЙ ТОКСИЧЕСКИМ МЕГАКОЛОНОМ, У ПАЦИЕНТОВ ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

Морилов Д.Д.^{1, 2, 3},
Карташова В.В.²,
Шелехов А.В.³,
Николаева Н.А.²

¹ Иркутская государственная медицинская академия постдипломного образования – филиал ФГБОУ ВО «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)

³ ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Морилов Дмитрий Дмитриевич,
e-mail: mdd71@mail.ru

РЕЗЮМЕ

В последние годы в литературе появляется информация о росте заболеваемости *Clostridioides difficile*-ассоциированной инфекции (CDI, *Clostridioides difficile* infection). Известно, что наиболее часто *C. difficile*, вызывающая псевдомембранозный колит (ПМК), поражает ослабленных пациентов, долго получающих лечение основной патологии. Именно поэтому ПМК наиболее часто встречается у пациентов онкологического профиля, получающих длительное и агрессивное противоопухолевое лечение, нередко сопровождающееся применением нескольких курсов антибиотиков. Следствием нерационального применения антибиотиков, некорректной терапии ПМК может быть формирование токсического мегаколона, перфорации кишечника, сепсиса, что в свою очередь чревато летальным исходом. Именно такое положение вещей вызвало наш интерес к изучению данной темы.

Неуклонный рост заболеваемости инфекцией *Clostridioides difficile* повсеместно делает особенно актуальным изучение проблемы CDI в мировом сообществе применительно к больным онкологического профиля, так как именно у них наиболее часто имеется широкий спектр факторов риска развития клостридиальной инфекции.

В статье представлен обзор отечественных и зарубежных источников описывающих данную патологию. Освещаются эпидемиология, патогенез, клиническая картина и современное представление о лечении CDI. По окончании обзора нами представлен случай успешного лечения псевдомембранозного колита после закрытия стомы, осложнившегося развитием токсического мегаколона. В рамках комплексного лечения данной патологии была выполнена операция колпроктэктомии. Пациент получал респираторную, почечно-заместительную, гепатопротективную, антибиотико- и противогрибковую терапию и другое лечение.

Ключевые слова: псевдомембранозный колит, колоректальный рак, токсический мегаколон, колэктомия, *C. difficile*

Для цитирования: Морилов Д.Д., Карташова В.В., Шелехов А.В., Николаева Н.А. Псевдомембранозный колит, осложнённый токсическим мегаколоном, у пациентов онкологического профиля. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(4): 234-247. doi: 10.29413/ABS.2023-8.4.25

Статья поступила: 25.08.2022

Статья принята: 18.08.2023

Статья опубликована: 28.09.2023

PSEUDOMEMBRANOUS COLITIS COMPLICATED BY TOXIC MEGACOLON IN ONCOLOGICAL PATIENTS

Morikov D.D.^{1,2,3},
Kartashova V.V.²,
Shelekhov A.V.³,
Nikolaeva N.A.²

¹ Irkutsk State Medical Academy
of Postgraduate Education – Branch
Campus of the Russian Medical Academy
of Continuous Professional Education
(Yubileyniy 100, Irkutsk 664049,
Russian Federation)

² Irkutsk Regional Cancer Center
(Frunze str. 32, Irkutsk 664035,
Russian Federation)

³ Irkutsk State Medical University
(Krasnogo Vosstaniya str. 1, Irkutsk 664003,
Russian Federation)

Corresponding author:
Dmitry D. Morikov,
e-mail: mdd71@mail.ru

ABSTRACT

In recent years, information on the increase in the incidence of infection associated with Clostridioides difficile (CDI) has appeared in the literature. It is known that C. difficile which causes pseudomembranous colitis (PMC) most often affects debilitated patients who receive treatment for the main pathology for a long time. That is why PMC is most common in cancer patients receiving long-term and aggressive anticancer treatment, which is often accompanied by the use of several courses of antibiotics. The result of the irrational use of antibiotics, incorrect PMC therapy may be the formation of toxic megacolon, intestinal perforation, sepsis, which in turn is fraught with a fatal outcome. It is this state of affairs that aroused our interest in the study of this topic.

The steady increase in the incidence of Clostridioides difficile infection makes it particularly relevant to study CDI problem in relation to cancer patients, since they most often have a wide range of risk factors for developing clostridial infection.

The article presents an overview of domestic and foreign sources describing this pathology, discusses epidemiology, pathogenesis, clinical picture and current understanding of the CDI treatment. At the end of the review, we present a case of successful treatment of pseudomembranous colitis after stoma closure, which was complicated by the development of toxic megacolon. Coloproctectomy was performed as part of the complex treatment of this pathology. The patient received respiratory, renal replacement, hepatoprotective, antibiotic and antifungal therapy and other treatments.

Key words: pseudomembranous colitis, colorectal cancer, toxic megacolon, colectomy, C. difficile

Received: 25.08.2022
Accepted: 18.08.2023
Published: 28.09.2023

For citation: Morikov D.D., Kartashova V.V., Shelekhov A.V., Nikolaeva N.A. Pseudomembranous colitis complicated by toxic megacolon in oncological patients. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(4): 234-247. doi: 10.29413/ABS.2023-8.4.25

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

<i>C. difficile</i>	– <i>Clostridioides difficile</i>
CDI	– <i>Clostridioides difficile</i> -ассоциированная инфекция (<i>Clostridioides difficile</i> infection)
TcdA	– <i>Clostridium difficile</i> toxin A
TcdB	– <i>Clostridium difficile</i> toxin B
ГБУЗ ООД г. Иркутска	– ГБУЗ «Областной онкологический диспансер» г. Иркутска
ГДГ	– глутаматдегидрогеназа
ЗПТ	– заместительная почечная терапия
ИВЛ	– искусственная вентиляция лёгких
МИК	– минимальная ингибирующая концентрация
ПМК	– псевдомембранозный колит
ПЦР	– полимеразная цепная реакция
ТГСК	– трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

ВВЕДЕНИЕ

Clostridioides difficile-ассоциированная инфекция (CDI, *Clostridioides difficile* infection) в настоящее время является ведущей выявляемой причиной внутрибольничной диареи, связанной с антибактериальной терапией [1]. Токсин В *C. difficile* был выделен из стула более чем в 95 % случаев псевдомембранозного колита (ПМК) и в 15–25 % случаев диареи, связанной с приёмом антибиотиков [2]. После первого эпизода клостридиального колита риск рецидива может носить экспоненциальный характер [3, 4]. Несмотря на современные возможности лечения инфекции *C. difficile*, отмечается рост заболеваемости и смертности при ПМК [5]. Летальность от ПМК на фоне *C. difficile* колеблется от 6 % до 30 % [6]. Как показывают наблюдения К. Neemann и соавт. [7], у пациентов со злокачественными новообразованиями заболеваемость ПМК составляет 7 %, причём примерно у 8 %

из этих инфицированных людей развивается тяжёлая форма заболевания. Фульминантный *C. difficile* приводит к токсическому мегаколону, имеет уровень летальности почти 50 %, а в некоторых случаях обнаруживается, что он не поддаётся медикаментозному лечению такими препаратами, как метронидазол, ванкомицин, фидаксомицин [8]. По данным R.L. Harries и соавт., основанным на анализе 13 728 хирургических пособий, ПМК является потенциально опасным для жизни осложнением операции по закрытию илеостомы. Частота такого осложнения может достигать 4 % [9]. В данной статье мы хотели бы рассмотреть клиническое наблюдение, демонстрирующее успешное лечение ПМК, развившееся после закрытия стомы и осложнившегося развитием токсического мегаколона, что делает интересным приведённое наблюдение. По данным отделения колопроктологии ГБУЗ «Областной онкологический диспансер» г. Иркутска (ГБУЗ ООД г. Иркутска) (заведующий отделением – к.м.н. Медведников А.А.), за 2020–2022 гг. частота развития ПМК при закрытии различных видов стом составила 3,2 %, при выполнении резекции сигмовидной кишки – 3,3 %, при выполнении операции гемиколэктомии справа – 2,5 %.

Clostridioides difficile – это токсинпродуцирующий спорообразующий грамположительный облигатный анаэроб, встречающийся повсеместно в природе, чаще всего в почве. Первоначально возбудитель был назван *Bacillus difficilis* из-за его морфологии и трудности культивирования [10]. Споры защищают микроорганизм от повреждающего воздействия температуры, кислорода, химических и дезинфицирующих веществ, радиации, что играет важную роль в распространении CDI.

Данная бактерия была впервые описана I.C. Hall и E. O'Toole в 1935 г. как часть нормальной микрофлоры новорождённых [11]. В 1970 г. J.G. Bartlett и соавт. определили ведущую роль токсина А, выделяемого *C. difficile*, в патогенезе клиндамицин-ассоциированного энтероколита у сирийских хомяков [12]; позже этот токсин был вы-

ТАБЛИЦА 1

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ПСЕВДОМЕМБРАНОЗНОГО КОЛИТА

TABLE 1

RISK FACTORS FOR THE DEVELOPMENT OF PSEUDOMEMBRANOUS COLITIS

Факторы, влияющие на нормальную микрофлору кишечника	Контакт пациентов с <i>C. difficile</i>	Факторы со стороны пациента
• антибиотикотерапия – особенно цефалоспорины 2-го и 3-го поколения, клиндамицин, фторхинолоны, даже ванкомицин; • антисекреторная терапия ингибиторами протонной помпы и H2-блокаторами – способствует изменению биоценоза желудочно-кишечного тракта; • применение лоперамида – усугубляет течение ПМК.	• длительное пребывание в медицинском учреждении, включая больницы и дома престарелых, длительный контакт в палате с инфицированным пациентом; • длительное использование назогастральных зондов и клизм.	• пожилой возраст – старше 60–65 лет; • нутритивный статус – истощение, низкий исходный уровень альбумина; • иммунодефицитные состояния, иммуносупрессия (глюкокортикоидная терапия, цитостатики, моноклональные антитела); • абдоминальная хирургия, трансплантация органов; • тяжёлая сопутствующая патология – ХБП, сахарный диабет, хронические воспалительные заболевания кишечника, ХОБЛ, злокачественные новообразования.

Примечание. ХБП – хроническая болезнь почек; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь лёгких.

делен из образцов стула пациентов с диареей. К 1978 г. *C. difficile* была чётко идентифицирована как болезнетворный агент ПМК [13].

C. difficile обитает в кишечнике человека и в окружающей среде в виде спор. Источниками инфекции являются больные люди и бессимптомные бактерионосители. Согласно наблюдениям E.J. Kuipers и C.M. Surawicz (2008), оказалось, что носителями микроорганизма являлись до 57 % пожилых людей в домах престарелых, 84 % новорождённых, 15 % здоровых взрослых [14]. Носительство *C. difficile* достигает 16–35 % у стационарных пациентов, причём процентное соотношение пропорционально продолжительности пребывания в стационаре и увеличивается при воздействии антибиотиков [15]. Основными путями передачи клостридиальной инфекции являются фекально-оральный от человека к человеку, посредством загрязнения окружающей среды, через предметы обихода и руки медицинских работников. Факторы риска развития псевдомембранозного колита представлены в таблице 1.

ПАТОГЕНЕЗ

Патогенез CDI сложен и даже в настоящее время ещё недостаточно изучен. Известно, что клиническую картину заболевания обуславливают только токсигенные штаммы *C. difficile* [16]. Однако псевдомембранозный колит формируется не во всех случаях. Причиной этому являются как защитные качества микробиоты кишечника, так и ответ иммунной системы. При развитии дисбаланса микроорганизмов и нарушении целостности слизистой оболочки толстой кишки *C. difficile* колонизирует кишечник, пролиферирует в нем, образуя вегетативные токсин-продуцирующие формы. Их синтез кодируется соответствующими генами, и данный аспект лежит в основе молекулярно-биологических методов диагностики CDI [17].

C. difficile вызывает множественные изменения в стенке толстой кишки: тотальную нейтрофильную инфильтрацию; расстройства кровообращения в виде расширения, полнокровия сосудов и отёка подслизистой основы; обтурирующие тромбы без признаков организации в сосудах подслизистого слоя, в том числе поверхностное повреждение слизистой оболочки с формированием «псевдомембран» – экссудативных бляшек. В отсутствие эффективной специфической терапии, направленной против *C. difficile*, инфекция продолжает далее прогрессировать и способствовать формированию обширных воспалительных изменений [18]. Принято считать, что сочетание хронических заболеваний и антибиотикотерапии у госпитальных пациентов влияет на нормальную микробиоту толстой кишки, увеличивает восприимчивость к колонизации и выработке токсинов *C. difficile*, что повышает риск ПМК от 2 до 16 раз [19].

C. difficile может выделять такие токсины, как А (TcdA), В (TcdB) и бинарный АВ, которые вносят свой вклад в развитие ПМК:

- токсин А (энтеротоксин) – нарушает барьерную функцию слизистой оболочки кишечника, стимулирует

гуанилатциклазу, повышает секрецию жидкости в просвете кишечника и способствует развитию диареи, продуцируется в 3–4 раза чаще, чем токсин В;

- токсин В (цитотоксин) – сильнее токсина А в тысячи раз, обладает выраженным цитопатогенным действием путём ингибирования процессов синтеза белка в энтеро- и колоноцитах, определяет тяжесть инфекции и клиническую картину ПМК [20];

- бинарный токсин риботи́па NAP1/BI/027 (госпитальная инфекция в Квебеке и клиниках США с 2003 г.) – формирует на оболочке кишечной клетки комплекс, состоящий из ADP-рибозил-трансферазы и рецептора, проникающий в дальнейшем в энтероцит путём рецептор-опосредованного эндоцитоза и эндосомального обмена и способствующий нарушению функционирования клетки посредством ADP-рибозилирования глобулярного актина, что приводит к дезорганизации цитоскелета и последующей гибели клетки [12, 13]. Также данный токсин усиливает адгезию и способность к колонизации *C. difficile*, индуцируя синтез микротрубочек в основании клеточных выступов, что способствует более лёгкому прикреплению к колоноцитам [14, 15, 21].

Появление бинарного токсина связано с мутацией в гене регуляторе-репрессоре продукции токсинов *C. difficile*, что ведёт к повышенной выработке токсинов А и В. Токсины А и В в этом случае вырабатываются соответственно в 16 и 23 раза больше. М.С. McEllistrem и соавт. показывают тенденцию к более тяжёлому течению заболевания у пациентов, в кале которых определяется бинарный токсин [21].

Глутаматдегидрогеназа – это фермент, превращающий глутамат в α-кетоглутарат, продуцируется *C. difficile* в относительно больших количествах по сравнению с токсинами А и В [22]. Хотя тесты на глутаматдегидрогеназу (ГДГ) чувствительны, они не так специфичны для ПМК, потому что этот фермент продуцируется как токсигенными, так и нетоксигенными штаммами микроорганизма.

Иммунный статус пациента является важным определяющим фактором развития заболевания. Как показывают наблюдения J.K. Shim и соавт., бактерионосители без клинических проявлений имеют более высокие концентрации сывороточных антител к токсину А, чем симптоматические пациенты, и менее склонны к появлению ПМК [23]. Для пациентов, у которых развивается ПМК, характерно то, что более высокий уровень антител к токсину связан с меньшей продолжительностью заболевания и сниженным риском рецидива [24].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клиническая картина ПМК варьирует от бессимптомной колонизации до fulminантного токсического мегаколона, требующего оперативного вмешательства.

В 2013 г. была опубликована классификация ПМК по тяжести заболевания, предложенная Американской ассоциацией гастроэнтерологов (AGA, American Gastroenterological Association) [25]. Классификация представлена в таблице 2.

ТАБЛИЦА 2

КЛАССИФИКАЦИЯ ПСЕВДОМЕМБРАНОЗНОГО КОЛИТА ПО ТЯЖЕСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

TABLE 2

CLASSIFICATION OF PSEUDOMEMBRANOUS COLITIS BY THE GRAVITY OF THE DISEASE

Лёгкое течение	Течение средней тяжести	Тяжёлое течение	Тяжёлое осложнённое течение
• диарея* • незначительная боль в животе	• диарея • повышение температуры тела до фебрильных значений	• диарея • боли в животе спастического характера • лихорадка до гектических значений • гипоальбуминемия < 30 г/л, лейкоцитоз (свыше 15×10^9 лейкоцитов в периферической крови) • болезненность при пальпации живота	• водянистая диарея с кровью Плюс один из симптомов: • гипотензия с применением вазопрессоров или без них • лихорадка $\geq 38,5^\circ\text{C}$ • признаки кишечной непроходимости (острая тошнота, рвота, внезапное прекращение диареи, вздутие живота или рентгенологические признаки нарушения пассажа по ЖКТ), полиорганной недостаточности • изменения психического статуса • лейкоциты $\geq 35 \times 10^9$ или $< 2 \times 10^9$ клеток в периферической крови, уровень лактата в сыворотке крови $> 2,2$ ммоль/л

Примечание. * – согласно определению Всемирной организации здравоохранения, это жидкий стул, соответствующий 5–7-м типам Бристольской шкалы кала, случающийся 3 и более раз в день; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.

При несвоевременной диагностике и отсутствии лечения заболевание прогрессирует, что может приводить к осложнениям. Редкое, но грозное осложнение болезни – токсический мегаколон – определяется как сегментарное или полное растяжение толстой кишки более 6 см при наличии признаков колита и системной интоксикации. Синдром токсического мегаколона встречается в 0,4–3 % случаев, с сопутствующей летальностью от 38 до 80 % [26, 27]. Развитие токсического мегаколона в сочетании с шоком, сепсисом, перфорацией кишечника характеризуется как тяжёлая форма течения клостридиальной инфекции. Впервые токсическая дилатация толстой кишки как осложнение ПМК был описан С.Н. Brown и соавт. более сорока лет назад [28]. По некоторым данным [29], применение антиперистальтических препаратов, например, лоперамида, у пациентов с ПМК связано с развитием токсического мегаколона, вероятно, потому что перечисленные медикаменты задерживают выделение токсина.

ПМК рецидивирует после лечения в 3,7 до 64,0 % случаев [30]. О рецидивирующей форме заболевания говорят в случае, когда клиническая картина возникает менее чем через 8 недель после окончания терапии. К факторам риска рецидива инфекции относятся: повторное назначение одного или нескольких антибиотиков; возраст старше 65 лет; тяжесть основного заболевания; низкая концентрация альбумина; пребывание в отделении интенсивной терапии или вообще в стационаре более двух недель [31, 32]. Частота рецидивов ПМК особенно высока в популяции онкологических больных, как показано M.S. Chung и соавт. [33] (20,4 % против 9,5 % соответственно; $p = 0,005$), причём рак является независимым фактором риска реци-

дива. Описаны случаи возникновения ПМК у *пациентов, страдающих злокачественными новообразованиями*, на фоне проведения послеоперационной химиолучевой терапии без применения антибиотиков в анамнезе [34, 35].

Как показывают исследования, летальность, непосредственно связанная с ПМК, у онкологических больных была выше, чем у больных раком без ПМК (9,3 % против 7,4 % соответственно; $p < 0,0001$). ПМК также ассоциируется с более длительным пребыванием в стационаре у онкологических больных, чем у неинфицированных лиц (9 дней против 4 дней соответственно; $p < 0,0001$) [36].

ДИАГНОСТИКА

Быстрая и точная диагностика ПМК необходима не только для индивидуального ведения пациентов, но и для профилактики внутрибольничной передачи инфекции. Согласно рекомендациям Европейского сообщества клинической микробиологии и инфекционных болезней (ESCMID, European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases) от 2009 г, все пациенты с диареей, госпитализированные в любой стационар, должны быть протестированы на *C. difficile* независимо от возраста, предшествующего применения антибиотиков, сопутствующей патологии и её лечения [16]. Диагноз ПМК ставится на основании клинической картины и лабораторных данных, представленных в таблице 2, но основополагающим является обнаружение токсина А и/или В в кале.

В настоящее время доступны различные лабораторные тесты для обнаружения *C. difficile*:

- обнаружение продуктов *C. difficile* (ГДГ, токсины А и/или В) – методы иммунохроматографического, иммуноферментного, иммунохемилюминесцентного анализов, полимеразной цепной реакции (ПЦР);

- анализ цитотоксичности клеточных культур и культуральные методы выделения токсин-продуцирующих штаммов *C. difficile* – эталонные стандартные методы диагностики ПМК;

- молекулярно-генетические тесты – ПЦР, риботипирование, гель-электрофорез в пульсирующем поле, мультилокусный анализ и определение мультилокусной последовательности.

Материалом для диагностики клостридиальной инфекции служат образцы свежих просветных испражнений у пациентов с диареей в количестве примерно 10–15 мл. Также можно исследовать мазки или ткань слизистой оболочки толстой кишки, полученные при колоноскопии или во время операции.

При фиброколоноскопии определяются диффузная гиперемия и отёчность слизистой оболочки толстой кишки, характерные фибриновые бляшки желтовато-белого цвета диаметром до 20 мм и более, псевдомембраны – слившиеся бляшки – чаще в левой половине толстой кишки (рис. 1, 2). Стоит учитывать, что выполнение фиброколоноскопии при патологическом изменении кишечника может привести к перфорации толстой кишки.



РИС. 1.

Эндоскопическая картина псевдомембранозного колита (фото из Dicom-архива ГБУЗ ООД г. Иркутска): складки сглажены; диффузная гиперемия слизистой оболочки с утолщением стенки кишки; сосудистый рисунок смазан; имеются характерные фибриновые бляшки белесовато-желтоватого цвета диаметром от 2 до 5 мм

FIG. 1.

Endoscopic picture of pseudomembranous colitis (photo from the Dicom archive of Irkutsk Regional Cancer Center): the folds are smoothed; diffuse hyperemia of the mucosa with thickening of the intestinal wall; vascular pattern is blurred; characteristic whitish yellowish fibrinous plaques 2–5 mm in diameter



РИС. 2.

Эндоскопическая картина псевдомембранозного колита (фото из Dicom-архива ГБУЗ ООД г. Иркутска): слизистая оболочка кишки отёчная, рыхлая, гиперемирована, капиллярный рисунок смазан; наблюдается множество желтовато-белых бляшек диаметром 3–5 мм, которые плотно фиксированы к слизистой оболочке

FIG. 2.

Endoscopic picture of pseudomembranous colitis (photo from the Dicom archive of Irkutsk Regional Cancer Center): intestinal mucosa is edematous, loose, hyperemic, capillary pattern is blurred; many yellowish white plaques 3–5 mm in diameter, which are tightly fixed to the mucous membrane

При ультразвуковом исследовании отмечается усиленная перистальтика тонкой и утолщение стенки толстой кишки.

Рентгенологические методы исследования, применяемые для диагностики CDI:

1. Обзорная рентгенография органов брюшной полости: выявляется отёчная толстая кишка с участками утолщения кишечной стенки, нарушения гаустрации. У 30–35 % пациентов определяются рентгенологические признаки тонко- и толстокишечной непроходимости.

2. Ирригография: выявляются округлые «дефекты наполнения» – псевдомембраны.

3. Компьютерная томография брюшной полости может быть информативной для подтверждения диагноза ПМК. Типичными признаками являются [37] утолщение кишечной стенки, сужение просвета кишки, выпот в брюшной полости, «признак аккордеона» (чередующиеся отёчные гаустральные складки, разделённые поперечными слизистыми гребнями, заполненными оральным контрастным материалом, имитирующим внешний вид аккордеона), «таргетный признак» (чередование трёх концентрических колец – высокого, низкого и высокого). Также компьютерная томография органов брюшной полости и малого таза может быть использована в качестве дополнения для определения тяжести заболевания, выявления токсического мега-

колона, кишечной непроходимости или перфорации стенки кишки.

ЛЕЧЕНИЕ

Схема лечения ПМК, согласно Клиническим рекомендациям Национальной ассоциации специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием помощи и Общероссийской некоммерческой организации «Ассоциация проктологов России» (2017), представлена в таблице 3.

Бессимптомные носители *C. difficile* имеют относительно низкий риск развития ПМК [23], лечение не рекомендуется.

Антибиотикотерапия является краеугольным камнем в лечении псевдомембранозного колита. R. Morales Chamorro и соавт. подчёркивают важность раннего распознавания ПМК у пациентов, получающих химиотерапию, и начала антибактериальной терапии сразу же после постановки диагноза [38]. Некоторые исследования [39] показывают, что у 15–23 % пациентов с ПМК имело место спонтанное исчезновение симптомов в течение 48–72 ч после прекращения приёма антибиотика, а также продолжение приёма системных антибиотиков было связано с рефрактерностью к лечению ПМК. Однако на практике отменить антибиотикотерапию на фоне инфекционного процесса практически невозможно.

Наиболее часто используемыми антибиотиками при ПМК являются метронидазол и ванкомицин, в том числе и у онкологических больных. Данные препараты применяются либо в качестве монотерапии, либо в комбинации, в зависимости от тяжести ПМК, преморбидного фона, рефрактерности заболевания и появления рецидива [40]. Обычная доза метронидазола составляет 500 мг 3 раза в день в течение 10–14 дней. Метронидазол обладает такой же эффективностью, как и ванкомицин, для лечения лёгких и умеренных форм ПМК.

При ретроспективном анализе, проведённом S.R. Parmar и соавт. [41] у пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями, включая тех,

кто перенёс трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от полученного лечения: только метронидазол; только ванкомицин; комбинированная терапия. Частота ответа составила 53,7 %, 50 %, 38,5 % при монотерапии метронидазолом, монотерапии ванкомицином и комбинированной терапии соответственно ($p = 0,55$). K. Tsuchida и соавт. [42] сообщают о случае, произошедшем с 74-летним больным раком сигмовидной кишки, который получал цефепим для лечения фебрильной нейтропении, у которого впоследствии развился псевдомембранозный колит. На фоне проведения ванкомициновых клизм симптомы ПМК регрессировали.

Минимальная ингибирующая концентрация (МИК) ванкомицина, необходимая для ингибирования 90 % штаммов (МИК₉₀), составляет 0,75–2,0 мкг/мл. Ванкомицин используется в пероральной форме в диапазоне от 125 до 500 мг 4 раза в день. *In vitro* МИК₉₀ метронидазола для *C. difficile* колеблется от 0,20 до 2,0 мкг/мл (медиана – 1 мкг/мл). После приёма здоровыми добровольцами метронидазол полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта и не обнаруживается в кале. Однако концентрация этого препарата в кале значительно выше, если стул водянистый или неоформленный, чем если он твёрдый. Это происходит в результате увеличения времени прохождения препарата через пищеварительную трубку, приводящего к неполному всасыванию или выделению препарата через воспалённую слизистую оболочку толстой кишки [43]. Внутривенное введение метронидазола должно достигать просветной поверхности толстой кишки в терапевтических концентрациях, что зависит от билиарной секреции препарата в тонкую кишку [43].

Пероральный ванкомицин не может достичь участков толстой кишки, которые не являются непрерывными сегментами ЖКТ, например, при восходящей илеостомии, обструктивной резекции толстой кишки (операция Гартмана) или колостомии. Если ПМК выявляется в отключённом сегменте толстой кишки, рекомендуется введение ванкомицина клизмой, что даёт гарантию достижения препаратом поражённой области [44]. Применяются клизмы с ванкомицином – по 500 мг в 100–500 мл

ТАБЛИЦА 3
СХЕМА ЛЕЧЕНИЯ ПСЕВДОМЕМБРАНОЗНОГО КОЛИТА

TABLE 3
TREATMENT SCHEME FOR PSEUDOMEMBRANOSIC COLITIS

Лёгкое и среднетяжёлое течение	Тяжёлое течение	Тяжёлое осложнённое течение
- метронидазол в дозе 500 мг внутрь 3 раза в день в течение 10 дней; - при отсутствии клинического эффекта через 5–7 дней производят смену препарата на ванкомицин в дозе 125 мг 4 раза в день <i>per os</i> в течение 10 дней.	ванкомицин в дозе 125 мг внутрь 4 раза в день в течение 10 дней	- ванкомицин внутрь в дозе 500 мг 4 раза в день в сочетании с метронидазолом в дозе 500 мг 3 раза в день внутривенно; - при невозможности введения препарата через рот ванкомицин назначается ректально в дозе 500 мг разводится в 500 мл 0,9%-го раствора хлорида натрия и вводится в виде клизм 4 раза в день; - симптоматическая терапия

0,9%-го натрия хлорида каждые 6 ч; объём раствора зависит от длины обрабатываемого сегмента. Продолжительность ректального введения ванкомицина определяется клиническим течением ПМК.

Тигециклин является глицилциклиновым производным тетрациклина и обладает бактериостатическими свойствами за счёт ингибирования трансляции белка у бактерий. Проявляет широкую антимикробную активность в отношении грамотрицательных и грамположительных организмов, в том числе *C. difficile*. За счёт своих свойств способен преодолевать основные механизмы резистентности микроорганизмов к тетрациклинам.

Рифаксимин является полусинтетическим производным рифампицина и характеризуется широким спектром антимикробных свойств. Препарат обладает бактерицидным действием, ингибируя ДНК-зависимую РНК-полимеразу бактерий. Рифаксимин активен в отношении большинства грамотрицательных и грамположительных бактерий, анаэробов и аэробов и обладает активностью *in vitro* против *C. difficile* [45].

Трансплантация фекальной микробиоты означает, что кал здорового человека прививается больному, используется в крайних случаях при неэффективности других методов лечения [46]. Фекальная трансплантация показала свою эффективность у онкологических больных с рецидивирующим ПМК. Наблюдения описывают клинические случаи, когда двум пациентам-реципиентам после ТГСК была проведена трансплантация фекальной микробиоты после неудачной стандартной антибактериальной терапии. Первый пациент перенёс две трансплантации кала в течение 6 месяцев, а второй пациент был излечен от симптомов в течение 48 часов после одной трансплантации [47, 48].

В последние годы на рынке появилось несколько новых специфических терапевтических средств против *C. difficile*. Фидаксомицин является антибиотиком из группы макролидов, обладающим бактерицидным действием и ингибирующим синтез РНК бактерий. Препарат отличается небольшой или вообще отсутствующей системной абсорбцией после перорального приёма и узким спектром активности в отношении грамположительных аэробных и анаэробных бактерий, включая *C. difficile*, с 2011 г. был одобрен для лечения ПМК в США. Дозировка фидаксомицина составляет 200 мг 2 раза/сут. в течение 10 дней. По своей эффективности в исследованиях *in vitro* фидаксомицин был более активен, чем ванкомицин при ПМК [49]. Человеческое моноклональное антитело – безлотоксумаб – одобрено Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA, Food and Drug Administration) в 2016 г. Безлотоксумаб связывается с двумя очень похожими сайтами в домене TcdB CROPs, тем самым блокируя связывание токсина с углеводными рецепторами. Взаимодействие между антителом и TcdB предотвращает интоксикацию. Учитывая специфичность этих антител, неудивительно, что они оказывают минимальное неблагоприятное воздействие на микробиоту. Безлотоксумаб – это успешная история терапии моноклональными антителами, но этот подход не лишён ограничений, что не в последнюю

очередь связано с трудностями производства и, как следствие, с высокой стоимостью [50, 51].

Перспективными остаются разработка и клинические испытания вакцин, направленных против *C. difficile*. Об этом говорят большое количество зарегистрированных клинических исследований на сайте ClinicalTrials.gov: это и завершённые на настоящий день NCT01887912, NCT02316470, NCT02561195, NCT040026009, и те исследования, которые ещё проводятся – NCT05805826. Изучаемые препараты основаны на действии детоксицированных рекомбинантных формах токсинов *C. difficile* и поступают в организм парентерально. Вероятно, вакцинация может стать эффективным методом профилактики у отдельных групп лиц высокого риска.

Симптоматическое лечение ПМК предусматривает восстановление водно-электролитного баланса сбалансированными кристаллоидными растворами, медикаментозную профилактику венозных тромбозов (эти пациенты находятся в группе повышенного риска), коррекцию белково-энергетической недостаточности, дезинтоксикационную терапию, коррекцию анемии.

При выявлении токсического мегаколона у пациента с ПМК и отсутствии признаков улучшения состояния на фоне консервативной терапии показано оперативное вмешательство. Ряд публикаций [52–55], исследующих уровень послеоперационной летальности при токсическом мегаколоне на фоне ПМК, подтверждают, что операция показана в тяжёлых случаях и что субтотальная колэктомия является операцией выбора. Р.А. Lipsett и соавт. [52] изучили истории болезни 13 пациентов в одном учреждении, которые были прооперированы по поводу ПМК, что составляло всего 0,39 % от общего числа пациентов с ПМК, наблюдавшихся в этой больнице в течение 6-летнего периода времени. Общая летальность в этом исследовании составила 38 %: 100 % пациентов, перенёсших резекцию толстой кишки, умерли, тогда как в группе субтотальной колэктомии летальность составила всего 14 %. Аналогичным образом К. Koss и соавт. [53] исследовали истории болезни 14 пациентов, перенёсших операцию по поводу ПМК, и обнаружили, что общий уровень летальности составил 35 %, при этом 11 % в группе субтотальной колэктомии и 80 % в группе резекции толстой кишки. Пациенты, у которых был диагностирован *C. difficile*-ассоциированный колит до операции, продемонстрировали статистически значимое преимущество в выживаемости (85,7 % против 33,3 %) [53]. Одно исследование продемонстрировало тенденцию к снижению летальности у пациентов с осложнённым течением ПМК, перенёсших колэктомию, по сравнению с теми, кому операция не выполнялась [56]. Послеоперационная летальность была выше после тотальной колэктомии среди пациентов с предоперационной острой почечной недостаточностью, потребностью в вазопрессорах и дыхательной недостаточностью, требующей искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ) [57]. Стоит отметить, что в последние годы с учётом развития хирургической тактики и периоперационного ведения пациентов летальность при левосторонней (правосторонней) гемиколэктомии снизилась и сравнялась

с таковой при проведении колпроктэктомии (по 30,1 %; $p > 0,99$) [58, 59]. Несмотря на это обновлённые рекомендации Всемирного общества неотложной хирургии (WSES, World Society of Emergency Surgery) в 2019 г. сохранили колпроктэктомию в качестве основного выбора хирургического вмешательства [57, 60].

К негативным прогностическим факторам риска смерти у пациентов, перенёвших колэктомию, относят развитие шока, определяемого потребностью в вазопрессорах, повышение уровня лактата (≥ 5 ммоль/л), изменение психического статуса, полиорганную недостаточность, а также необходимость в вентиляции лёгких [61]. Это указывает на то, что раннее оперативное лечение до развития шока и полиорганной дисфункции приводит к улучшению выживаемости. В настоящее время не существует чётких критериев, определяющих порог для оперативного вмешательства. Однако чем больше у пациента негативных прогностических факторов, тем раньше следует рассмотреть вопрос о хирургической консультации и оперативном лечении.

ПРОФИЛАКТИКА

Существующая первичная и вторичная профилактика *C. difficile* многогранна и включает в себя различные мероприятия. Первичная профилактика – это комплекс мер, направленных на предупреждение влияния факторов риска на организм: вакцинация; оптимальный режим труда и отдыха; качественное питание; физическая активность; охрана окружающей среды и т. д. К вторичной профилактике относят перечень мероприятий, направленных на устранение факторов риска, которые в условиях воздействия стресса, снижения иммунитета, чрезмерных нагрузок на организм могут привести к возникновению, обострению и рецидиву заболевания. Наиболее эффективным методом вторичной профилактики считается диспансеризация как комплексный метод раннего выявления заболеваний, динамического наблюдения, направленного лечения, а также рационального последовательного оздоровления [62].

Пациентов с подозрением на наличие клостридиальной инфекции следует помещать в отдельную палату или в палату, где находятся больные с уже подтверждённой CDI.

А.В. Zafar и соавт. [63] показали, что строгое применение периодических образовательных мероприятий, дезинфекция окружающей среды и строгое мытьё рук были связаны со снижением выявленных случаев ПМК со 155 до 67 в год в медицинских учреждениях.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

У пациента Л. в марте 2013 г. был диагностирован рак сигмовидной кишки рT2aN0M0G2 2-й стадии 2-й клинической группы, подтверждённый гистологически (умеренно дифференцированная аденокарцинома). Из сопутствующих заболеваний следует отметить наличие ише-

мической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности 1-й стадии, экзогенно-конституционального ожирения 1-й степени, церебрального атеросклероза.

25.03.2013 пациент поступил в ГБУЗ ООД г. Иркутска для проведения хирургического лечения онкологического процесса. 01.04.2013 выполнены левосторонняя гемиколэктомия, передняя резекция прямой кишки. В послеоперационном периоде получал внутривенно цефтазидим 1 г 3 раза/сут. 04.04.2013 у пациента была выявлена несостоятельность колоректального анастомоза; выполнены релапаротомия, резекция колоректального анастомоза, концевая транзверзостомия в левой мезогаstralной области. После повторной операции цефтазидим отменён, назначен меропенем внутривенно по 1 г 3 раза/сут. продлённой инфузией в течение 7 суток. Пациент выписан в удовлетворительном состоянии, в последующие полгода не получал адъювантное химиолучевое лечение.

18.10.2013 пациент поступил на стационарное лечение в колопроктологическое отделение ГБУЗ ООД г. Иркутска с целью восстановления кишечной непрерывности.

22.10.2013 (на 1-е сутки) выполнена реконструкция толстой кишки. Во время операции в брюшной полости определялся выраженный спаечный процесс, был выполнен энтеролиз. Культи прямой кишки была выделена с выраженными техническими трудностями (спаечный процесс с задней стенкой мочевого пузыря, контактная кровоточивость тканей), затем наложен аппаратный десцендоректоанастомоз.

В послеоперационном периоде получал антибиотикотерапию: цефтриаксон 2 г 2 раза/сут., метронидазол 500 мг 3 раза/сут. в течение 5 дней и антимикотики: каспофунгин 70 мг в 1-е сутки, затем 50 мг/сут. Проводились рутинное послеоперационное обезболивание, тромбопрофилактика с ранней активизацией, раннее энтеральное кормление.

На 10-е сутки в связи с появлением субфебрильной лихорадки, спастических болей в животе и лейкоцитоза пациенту назначен цефоперазон + сульбактам внутривенно 2 г 2 раза/сут., продолжено введение антимикотиков (каспофунгин). На этом фоне отмечалась положительная динамика, вышеперечисленные симптомы регрессировали.

На 16-е сутки у пациента ухудшилось общее состояние, появилась тошнота, рвота, фебрильная температура, частый жидкий стул. При осмотре живот был заметно вздут и был болезненным при пальпации.

Пациент переведён в отделение интенсивной терапии; был заподозрен и диагностирован псевдомембранозный колит (в кале обнаружены токсины А и В *C. difficile*), начата антибактериальная терапия: *per os* ванкомицин 250 мг 4 раза/сут., метронидазол 500 мг 3 раза/сут., продолжено введение антимикотиков (каспофунгин). Диагностика *C. difficile* осуществлялась иммунохроматографическим экспресс-тестом для качественного выявления антигена токсина А и токсина В *C. difficile* в кале (DUO TOXIN A+B-CHECK-1).

Фиброколоноскопия пациенту не проводилась в связи с тяжестью состояния и высокой вероятностью ятрогенной перфорации дилатированной кишки при манипуляции.

Выполнена обзорная рентгенография органов брюшной полости, на которой были выявлены рентгенологические признаки токсического мегаколона (рис. 2).

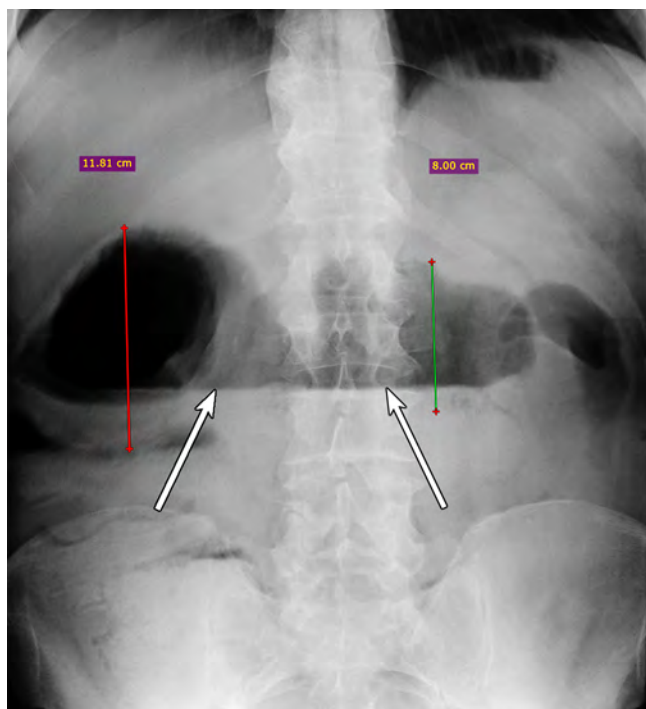


РИС. 3.

Пациент Л., обзорная рентгенограмма брюшной полости от 07.11.2013 (фото из Dicom-архива ГБУЗ ООД г. Иркутска): выраженное расширение поперечной ободочной кишки 11 см с широким горизонтальным уровнем жидкость – газ (указано стрелкой)

FIG. 3.

Patient L., plain radiograph of the abdominal cavity from 07.11.2013 (photo from the Dicom archive of Irkutsk Regional Cancer Center): pronounced expansion of the transverse colon 11 cm with a wide horizontal level liquid – gas (showed with arrow).

На 18-е сутки у пациента развилась клиника септического шока, сопровождающаяся снижением уровня сознания до сопора, гипотензией, тахикардией, неэффективным самостоятельным дыханием, снижением диуреза ниже 0,5 мл/кг/ч, что потребовало протезирования витальных функций (ИВЛ, инфузия кардиотоников).

Было принято решение провести экстренную релапаротомию. При ревизии органов брюшной полости определялось до 300 мл светлого выпота без запаха; ободочная кишка раздута до 8–11 см в диаметре на всём протяжении; петли тонкой кишки до уровня подвздошной спавшиеся, на уровне 30 см от илеоцекального перехода увеличены в диаметре за счёт скопления газов и жидкости. В левом поддиафрагмальном пространстве определялся плотный инфильтрат, состоящий из большого сальника и забрюшинной клетчатки. Интраоперационно установлен диагноз токсический мегаколон на фоне ПМК, выполнена тотальная колэктомия, назоинтестинальная интубация. Сформирована культя толстой киш-

ки на уровне верхнеампулярного отдела прямой кишки аппаратным швом. Препарат пересечён на уровне терминального отдела подвздошной кишки. Выполнена концевая илеостомия в правой подвздошной области.

В послеоперационном периоде состояние пациента оставалось крайне тяжёлым, продолжалось протезирование витальных функций: ИВЛ в режиме принудительной вентиляции; введение инотропных препаратов (0,5%-й раствор допамина 5–10 мкг/кг/мин).

В связи с развитием острого почечного повреждения преренального генеза на 18-е сутки пациенту потребовалось проведение заместительной почечной терапии (ЗПТ), выполнялась продлённая вено-венозная гемофильтрация в течение 96 часов: гемопротектор Aquarius (Nikkiso Medical, Япония), гемофильтр Aquamax HF-19 (Nikkiso Medical, Япония), антикоагуляция – нефракционированный гепарин с контролем времени свёртывания крови и активированного парциального тромбопластинного времени. Антибактериальная терапия проводилась с учётом клиренса креатинина и ЗПТ. В течение последующего курса лечения пациенту было выполнено 4 сеанса продлённой вено-венозной гемодиализации.

Послеоперационное обезболивание было достаточным, проводилась продлённая эпидуральная анестезия 0,2%-м раствором ропивакаина 16–20 мг/час. Парентеральное кормление проводилось комбинированными трёхкомпонентными смесями, содержащими 3-е поколение жировых эмульсий с омега-3 жирными кислотами.

С 20-х суток назначен дорипенем по 500 мг 4 раза/сут. продлённой инфузией, линезолид 600 мг 2 раза/сут., продолжено введение каспофунгина 50 мг 1 раз/сут. На фоне проводимой интенсивной терапии состояние пациента стабилизировалось, отмечалась положительная динамика, выполнена экстубация трахеи, удалён назоинтестинальный зонд, начато энтеральное кормление в назогастральный зонд стандартными смесями.

Пациенту ежедневно выполнялись санационные трахеобронхоскопии, ультразвуковое исследование плевральных полостей, при необходимости – торакоцентезы (выявление скопления жидкости в плевральных полостях с ателектазированием нижних долей лёгких).

На 22-е сутки у пациента при рентгенографии органов грудной клетки выявлена левосторонняя нижнедолевая пневмония. В связи с прогрессированием дыхательной недостаточности на 24-е сутки пациенту повторно потребовалось протезирование функции лёгких.

На 30-е сутки отменен каспофунгин, назначен вориконазол (в 1-е сутки – по 600 мг 2 раза/сут., затем 400 мг 2 раза/сут.), к листу назначений добавлен кларитромицин 500 мг 2 раза/сут.

На 31-е сутки выполнена трахеостомия в связи с прогнозированной продлённой ИВЛ.

С 37-х суток пациент дышал самостоятельно через трахеостомическую канюлю с инсuffляцией увлажнённого кислорода.

На 43-е сутки к терапии добавлены ингаляции коли-стиметата натрия через небулайзер 1 мл 2 раза/сут. Рентгенологическая динамика положительная – к 05.12.2013 инфильтрация лёгочной ткани регрессировала.

На 45-е сутки пациент переведён из отделения анестезиологии и реанимации № 4 в профильное отделение.

На 55-е сутки пациент выписан в удовлетворительном состоянии из колопроктологического отделения ГБУЗ ООД г. Иркутска.

Динамика основных лабораторных показателей, дни проведения искусственной вентиляции лёгких и препараты антибактериальной и противогрибковой терапии представлены на рисунке 4.

ОБСУЖДЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ

Таким образом, клинический пример наглядно демонстрирует, что фульминантный клостридиальный колит является грозным и тяжёлым осложнением. Литературные данные говорят о том, что выполнение тотальной колпроктэктомии является на протяжении многих лет жизнеспасующей операцией. Вопрос о своевременности её выполнения при данной патологии – один из сложных. Запоздалое решение может привести к дальнейшему усугублению состояния, что проявляется в виде острого почечного повреждения, дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности и в свою очередь ведёт к увеличению процента летальных исходов.

Лечение возникших осложнений в послеоперационном периоде также требует разностороннего подхода в интенсивной терапии, высококвалифицированного персонала, наличия дорогостоящего оборудования для проведения протезирования витальных функций.

Учитывая то, что выполнение тотальной колпроктэктомии является сложным оперативным объёмом, доступным не каждому хирургу, вопрос принятия решения о своевременном проведении хирургического лечения в небольших клиниках очень затруднителен. В таких случаях, нам кажется, должен рассматриваться вопрос о своевременном переводе пациента в многопрофильное учреждение. Такое решение может приниматься после проведения консультаций специалистов-экспертов – как очных, так и с использованием телемедицины.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. В последние годы отмечается повышенный интерес к проблеме клостридиальной инфекции в клинической практике, в частности, в онкологических стационарах. Это обусловлено экспоненциальным ростом заболеваемости и высоким риском осложнений CDI.

2. Широкое и бесконтрольное применение антибактериальных препаратов создаёт предпосылки к развитию резистентности клостридиальных микроорганизмов к терапии и появлению высоковирулентных штаммов бактерий.

3. Развитие псевдомембранозного колита существенно удлинит сроки госпитализации, увеличивает расходы на лечение и может значительно ухудшить прогнозы, повышая вероятность летального исхода.

4. Важной и до сих пор не решённой проблемой является отсутствие в нашей стране единого подхода к лабора-

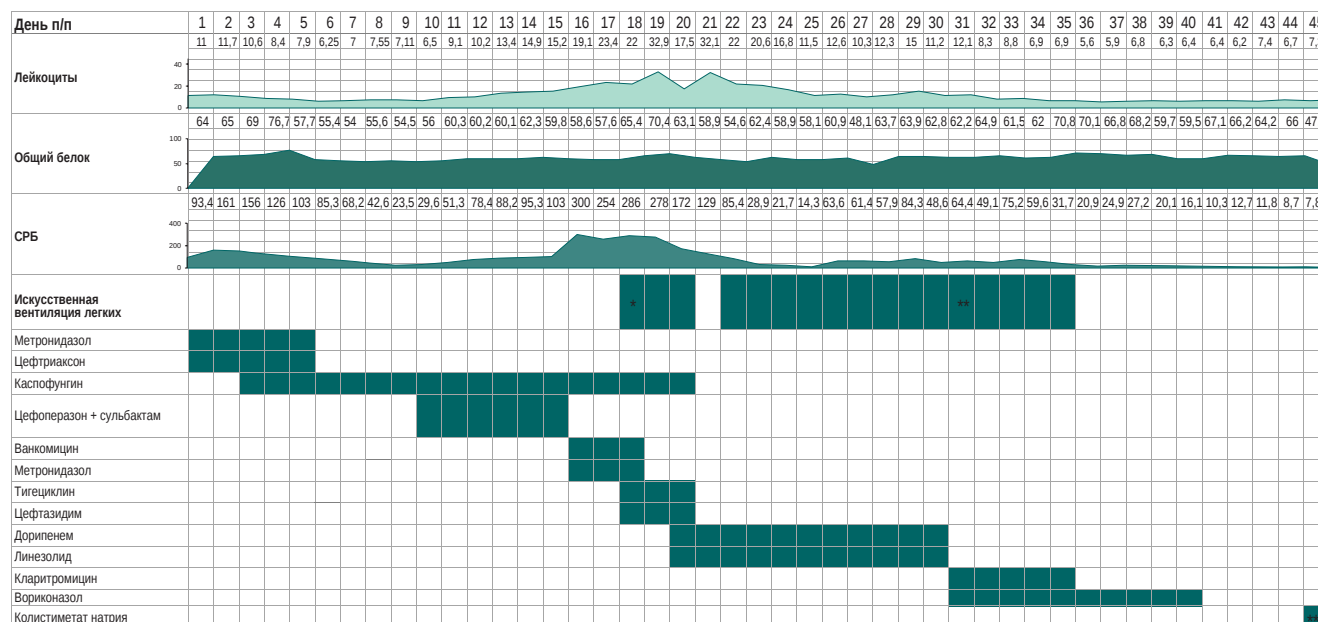


РИС. 4.

Динамика лабораторных показателей, дни проведения искусственной вентиляции лёгких и препараты антибактериальной и противогрибковой терапии : * – день проведения операции – колпроктэктомии; ** – день проведения операции – трахеостомии; *** – введение колиместата натрия продолжалось до 55-х суток

FIG. 4.

Dynamics of laboratory parameters, days of artificial lung ventilation and medications for antibacterial and antifungal therapy: * – day of the surgery – colproctectomy; ** – day of the surgery – tracheostomy; *** – administration of sodium colistimethate continued until the 55th day

торной микробиологической диагностике клостридиальной инфекции, что приводит к запаздыванию в постановке диагноза, нерациональной антибиотикотерапии и распространению возбудителя внутри лечебного учреждения.

5. Для уменьшения риска развития клостридиальной инфекции рекомендовано рациональное назначение антибактериальных препаратов и сокращение, по возможности, сроков госпитализации, особенно у лиц старше 65 лет.

6. При выборе хирургического объёма операции между тотальной колэктомией и гемиколэктомией стоит помнить, что тотальная колэктомия является операцией выбора для пациентов с диагнозом токсический мегаколон. Тотальная колэктомия представляет собой потенциально спасательную операцию.

7. Послеоперационная летальность после тотальной колэктомии повышается у пациентов с предоперационной острой почечной недостаточностью, сердечно-сосудистой недостаточностью, требующей вазопрессоров, и дыхательной недостаточностью, требующей ИВЛ. Поэтому решение о проведении операции должно приниматься до развития органной несостоятельности.

8. Клинический пример наглядно демонстрирует развитие псевдомембранозного колита, осложнившегося токсическим мегакоконом. Приведённый нами клинический случай представляет позднее принятие решения о необходимости тотальной колпроктэктомии, что привело к развитию полиорганной дисфункции, и только комплексное и своевременное применение респираторной, почечно-заместительной, гепатопротективной, антибиотико- и противогрибковой терапии привело к успешному лечению данного пациента.

9. Оптимальным периодом проведения хирургического вмешательства, на наш взгляд, являлись 16-е сутки. На фоне ухудшения общего состояния появились тошнота, рвота, фебрильная температура, частый жидкий стул. При рентгенографии был выставлен диагноз токсического мегаколона, но в то же время пациент был гемодинамически стабилен, не было клиники дыхательной и почечной недостаточности.

Конфликт интересов

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Skally M, Bennett K, Burns K, Brennan R, Finn C, O'Connell K, et al. A decade of *Clostridioides difficile* infection: A constant challenge to maintain the status quo. *J Hosp Infect.* 2023; 135: 59-66. doi: 10.1016/j.jhin.2023.02.008
2. Sadeghifard N, Salari MH, Ghassemi MR, Eshraghi S, Amin Harati F. The incidence of nosocomial toxigenic *Clostridium difficile* associated diarrhea in Tehran tertiary medical centers. *Acta Medica Iranica.* 2010; 48(5): 320-325.
3. Белоус С.С., Сухина М.А., Халиф И.Л., Кашников В.Н., Веселов А.В., Шелыгин Ю.А. Первый опыт успешного лечения псевдомембранозного колита аутоштаммами лактобацилл.

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018; 160(12): 47-50. [Belous SS, Sukhina MA, Halif IL, Kashnikov VN, Veselov AV, Shelygin YA. The first experience of successful treatment of pseudomembranous colitis with lactobacilli auto-strains. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2018; 160(12): 47-50. (In Russ.). doi: 10.31146/1682-8658-ecg-160-12-47-50]

4. Захаренко С.М. *Clostridioides difficile*: название новое, проблемы диагностики и терапии прежние. *Альманах клинической медицины.* 2022; 50(6): 377-391. [Zakharenko SM. *Clostridioides difficile* – A new name, the old problems with diagnosis and treatment. *Almanac of Clinical Medicine.* 2022; 50(6): 377-391. (In Russ.). doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-048]

5. Lim SC, Knight DR, Riley TV. *Clostridium difficile* and one health. *Clin Microbiol Infect.* 2020; 26(7): 857-863. doi: 10.1016/j.cmi.2019.10.023

6. Khanna S, Pardi DS, Aronson SL, Kammer PP, Orenstein R, St Sauver JL, et al. The epidemiology of community-acquired *Clostridium difficile* infection: A population-based study. *Am J Gastroenterol.* 2011; 107(1): 89-95. doi: 10.1038/ajg.2011.398

7. Neemann K, Freifeld A. *Clostridium difficile*-associated diarrhea in the oncology patient. *J Oncol Practice.* 2017; 13(1): 25-30. doi: 10.1200/JOP.2016.018614

8. Ramesh AS, Munoz Tello C, Jamil D, Tran HH, Mansoor M, Butt SR et al. Role of fecal microbiota transplantation in reducing *Clostridioides difficile* infection-associated morbidity and mortality: A systematic review. *Cureus.* 2022; 14(8): e28402. doi: 10.7759/cureus.28402

9. Harries RL, Ansell J, Codd RJ, Williams GL. A systematic review of *Clostridium difficile* infection following reversal of ileostomy. *Colorectal Dis.* 2017; 19(10): 881-887. doi: 10.1111/codi.13873

10. Bartlett JG. Historical perspectives on studies of *Clostridium difficile* and *C. difficile* infection. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2008; 46(Suppl 1): S4-S11. doi: 10.1086/521865

11. Heinlen L, Ballard JD. *Clostridium difficile* infection. *Am J Med Sci.* 2010; 340(3): 247-252. doi: 10.1097/MAJ.0b013e3181e939d8

12. Bartlett JG, Onderdonk AB, Cisneros RL, Kasper DL. Clindamycin-associated colitis due to a toxin-producing species of *Clostridium* in hamsters. *J Infect Dis.* 1977; 136: 701-705. doi: 10.1093/infdis/136.5.701

13. Bartlett JG, Moon N, Chang TW, Taylor N, Onderdonk AB. Role of *Clostridium difficile* in antibiotic-associated pseudomembranous colitis. *Gastroenterology.* 1978; 75: 778-782.

14. Kuipers EJ, Surawicz CM. *Clostridium difficile* infection. *Lancet.* 2008; 371(9623): 1486-1488. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60635-2

15. Czepiel J, Drózd M, Pituch H, Kuijper EJ, Perucki W, Mielimonka A, et al. *Clostridium difficile* infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2019; 38(7): 1211-1221. doi: 10.1007/s10096-019-03539-6

16. Crobach MJ, Dekkers OM, Wilcox MH, Kuijper EJ. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): Data review and recommendations for diagnosing *Clostridium difficile*-infection (CDI). *Clin Microbiol Infect.* 2009; 15(12): 1053-1066. doi: 10.1111/j.1469-0691.2009.03098.x

17. Buonomo EL, Petri WA. The microbiota and immune response during *Clostridium difficile* infection. *Anaerobe.* 2016; (41): 79-84. doi: 10.1016/j.anaerobe.2016.05.009

18. von Eichel-Streiber C, Warfholmeow I, Knautz D, Sauerborn M, Hadding U. Morphological changes in adherent cells

- induced by *Clostridium difficile* toxins. *Biochem Soc Transact.* 1991; 19(4): 1154-1160. doi: 10.1042/bst0191154
19. Thibault A, Miller MA, Gaese C. Risk factors for the development of *Clostridium difficile*-associated diarrhea during a hospital outbreak. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1991; 12(6): 345-348. doi: 10.1086/646354
20. Kim J, Pai H, Seo MR, Kang JO. Epidemiology and clinical characteristics of *Clostridium difficile* infection in a Korean Tertiary Hospital. *J Kor Med Sci.* 2011; 10(26): 1258-1264. doi: 10.3346/jkms.2011.26.10.1258
21. McEllistrem MC, Carman RJ, Gerding DN, Genheimer CW, Zheng L. A hospital outbreak of *Clostridium difficile* disease associated with isolates carrying binary toxin genes. *Clin Infect Dis.* 2005; 40: 265-272. doi: 10.1086/427113
22. Lyerly DM, Barroso LA, Wilkins TD. Identification of the latex test-reactive protein of *Clostridium difficile* as glutamate dehydrogenase. *J Clin Microbiol.* 1991; 29: 2639-2642. doi: 10.1128/jcm.29.11.2639-2642.1991
23. Shim JK, Johnson S, Samore MH, Bliss DZ, Gerding DN. Primary symptomless colonisation by *Clostridium difficile* and decreased risk of subsequent diarrhoea. *Lancet.* 1998; 351: 633-636. doi: 10.1016/S0140-6736(97)08062-8
24. Warny M, Vaerman JP, Avesani V, Delmee M. Human antibody response to *Clostridium difficile* toxin A in relation to clinical course of infection. *Infect Immun.* 1994; 62: 384-389. doi: 10.1128/iai.62.2.384-389.1994
25. Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, Ananthakrishnan AN, Curry SR, Gilligan PH, et al. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections. *Am J Gastroenterol.* 2013; 108(4): 478-498; quiz 499. doi: 10.1038/ajg.2013.4
26. Prendergast TM, Marini CP, D'Angelo AJ. Surgical patients with pseudomembranous colitis: Factors affecting prognosis. *Surgery.* 1994; 116: 768-774; discussion 774-775.
27. Rubin MS, Bodenstein LE, Kent KC. Severe *Clostridium difficile* colitis. *Dis Colon Rectum.* 1995; 38: 350-354. doi: 10.1007/BF02054220
28. Brown CH, Ferrante WA, Davis WD. Toxic dilatation of the colon complicating pseudomembranous enterocolitis. *Am J Digest Dis.* 1968; 13(9): 813-821. doi: 10.1007/BF02233098
29. Trudel JL, Deschenes M, Mayrand S, Barkun AN. Toxic megacolon complicating pseudomembranous enterocolitis. *Dis Colon Rectum.* 1995; 38: 1033-1038. doi: 10.1007/BF02133974
30. Finn E, Andersson FL, Madin-Warburton M. Burden of *Clostridioides difficile* infection (CDI) – A systematic review of the epidemiology of primary and recurrent CDI. *BMC Infect Dis.* 2021; 21(1): 456. doi: 10.1186/s12879-021-06147-y
31. Kyne L, Warny M, Qamar A, Kelly CP. Association between antibody response to toxin A and protection against recurrent *Clostridium difficile* diarrhoea. *Lancet.* 2001; 357: 189-193. doi: 10.1016/S0140-6736(00)03592-3
32. Pepin J, Alary ME, Valiquette L, Raiche E, Ruel J, Fulop K, et al. Increasing risk of relapse after treatment of *Clostridium difficile* colitis in Quebec, Canada. *Clin Infect Dis.* 2005; 40: 1591-1597. doi: 10.1086/430315
33. Chung MS, Kim J, Kang JO, Pai H. Impact of malignancy on *Clostridium difficile* infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2016; 35(11): 1771-1776. doi: 10.1007/s10096-016-2725-6
34. Shen B, Lin S, Shueng P, Chou Y, Tseng L, Hsieh C. Pseudomembranous colitis with in radiotherapy field following current chemoradiation therapy: A case report. *Onco Targets Ther.* 2013; 6: 25-28. doi: 10.2147/OTT.S40145
35. Peterz A, Shlomo BI, Nitzan O, Bonavina L, Schaffer MP, Schaffer M. *Clostridium difficile* infection: Association with chemotherapy, radiation therapy and targeting therapy treatments. *Curr Med Chem.* 2016; 23(39). doi: 10.2174/0929867323666161028162018
36. Delgado A, Reveles IA, Cabello FT, Reveles KR. Poorer outcomes among cancer patients diagnosed with *Clostridium difficile* infections in United States community hospitals. *BMC Infect Dis.* 2017; 17(1): 448. doi: 10.1186/s12879-017-2553-z
37. Kawamoto S, Horton KM, Fishman EK. Pseudomembranous colitis: Can CT predict which patients will need surgical intervention? *J Comput Assist Tomogr.* 1999; 23: 79-85. doi: 10.1097/00004728-199901000-00017
38. Morales Chamorro RM, Serrano Blanch R, Méndez Vidal MJ, Gómez España MA, Rubio Pérez MJ, de la Haba Rodríguez J, et al. Pseudomembranous colitis associated with chemotherapy with 5-fluorouracil. *Clin Transl Oncol.* 2005; 7(6): 258-261. doi: 10.1007/BF02710173
39. Olson MM, Shanholtzer CJ, Lee JT Jr, Gerding DN. Ten years of prospective *Clostridium difficile*-associated disease surveillance and treatment at the Minneapolis VA Medical Center, 1982–1991. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1994; 15: 371-381. doi: 10.1086/646934
40. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, Kelly CP, Loo VG, McDonald LC, et al. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010; 31(5): 431-455. doi: 10.1086/651706
41. Parmar SR, Bhatt V, Yang J, Zhang Q, Schuster M. A retrospective review of metronidazole and vancomycin in the management of *Clostridium difficile* infection in patients with hematologic malignancies. *J Oncol Pharm Pract.* 2013; 20(3): 172-182. doi: 10.1177/1078155213490004
42. Tsuchida K, Hayashi T, Hayashi S, Sawazaki S, Jin Y, Hasuo K, et al. A case of pseudomembranous colitis with febrile neutropenia induced by chemotherapy and effectively treated by vancomycin enemas. *Gan To Kagaku Ryoho. Cancer & Chemotherapy.* 2010; 37(9): 1821-1823.
43. Bolton RP, Culshaw MA. Faecal metronidazole concentrations during oral and intravenous therapy for antibiotic associated colitis due to *Clostridium difficile*. *Gut.* 1986; 27: 1169-1172. doi: 10.1136/gut.27.10.1169
44. Apisarnthanarak A, Razavi B, Mundy LM. Adjunctive intracolonic vancomycin for severe *Clostridium difficile* colitis: Case series and review of the literature. *Clin Infect Dis.* 2002; 35: 690. doi: 10.1086/342334
45. Rubin DT, Sohi S, Glathar M, Thomas T, Yadron N, Surma BL. Rifaximin is effective for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea: Results of an open-label pilot study. *Gastroenterol Res Pract.* 2011; 2011: 106978. doi: 10.1155/2011/106978
46. Khoruts A, Staley C, Sadowsky MJ. Faecal microbiota transplantation for *Clostridioides difficile*: Mechanisms and pharmacology. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021; 18(1): 67-80. doi: 10.1038/s41575-020-0350-4
47. Mittal C, Miller N, Meighani A, Hart BR, John A, Ramesh M. Fecal microbiota transplant for recurrent *Clostridium difficile* infection after peripheral autologous stem cell transplant for diffuse large B-cell lymphoma. *Bone Marrow Transplantation.* 2015; 50(7): 1010-1010. doi: 10.1038/bmt.2015.85

48. Neemann K, Eichele DD, Smith PW, Bociek R, Akhtari M, Freifeld A. Fecal microbiota transplantation for fulminant *Clostridium difficile* infection in an allogeneic stem cell transplant patient. *Transpl Infect Dis*. 2012; 14(6): E161-E165. doi: 10.1111/tid.12017
49. Karlowsky JA, Laing NM, Zhanel GG. *In vitro* activity of OPT-80 tested against clinical isolates of toxin-producing *Clostridium difficile*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008; 52(11): 4163-4165. doi: 10.1128/AAC.00476-08
50. Buddle JE, Fagan RP. Pathogenicity and virulence of *Clostridioides difficile*. *Virulence*. 2023; 14(1): 2150452. doi: 10.1080/21505594.2022.2150452
51. Johnson S, Lavergne V, Skinner AM, Gonzales-Luna AJ, Garey KW, Kelly CP, et al. Clinical practice guideline by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA): 2021 focused update guidelines on management of *Clostridioides difficile* infection in adults. *Clin Infect Dis*. 2021; 73(5): 755-757. doi: 10.1093/cid/ciab718
52. Lipsett PA, Samantaray DK, Tam ML. Pseudomembranous colitis: A surgical disease? *Surgery*. 1994; 116: 491-496.
53. Koss K, Clark MA, Sanders DS. The outcome of surgery in fulminant *Clostridium difficile* colitis. *Colorectal Dis*. 2006; 8: 149-154. doi: 10.1111/j.1463-1318.2005.00876.x
54. Longo WE, Mazuski JE, Virgo KS. Outcome after colectomy for *Clostridium difficile* colitis. *Dis Colon Rectum*. 2004; 47: 1620-1626. doi: 10.1007/s10350-004-0672-2
55. Klipfel AA, Schein M, Fahoum B. Acute abdomen and *Clostridium difficile* colitis: Still a lethal combination. *Dig Surg*. 2000; 17: 160-163. doi: 10.1159/000018821
56. Sailhamer EA, Carson K, Chang Y, Zacharias N, Spaniolas K, Tabbara M, et al. Fulminant *Clostridium difficile* colitis: Patterns of care and predictors of mortality. *Arch Surg*. 2009; 144: 433-439; discussion 439-440.
57. Kelly CR, Fischer M, Allegretti JR, LaPlante K, Stewart DB, Limketkai BN, et al. ACG clinical guidelines: Prevention, diagnosis, and treatment of *Clostridioides difficile* infections. *Am J Gastroenterol*. 2021; 116(6): 1124-1147. doi: 10.14309/ajg.0000000000001278
58. Ahmed N, Kuo YH. Outcomes of total versus partial colectomy in fulminant *Clostridium difficile* colitis: A propensity matched analysis. *World J Emerg Surg*. 2022; 17(1): 11. doi: 10.1186/s13017-022-00414-2
59. Peprah D, Chiu AS, Jean RA, Pei KY. Comparison of outcomes between total abdominal and partial colectomy for the management of severe, complicated *Clostridium difficile* infection. *J Am Coll Surg*. 2019; 228(6): 925-930. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2018.11.015
60. Sartelli M, Di Bella S, McFarland LV, Khanna S, Furuya-Kanamori L, Abuzeid N, et al. 2019 update of the WSES guidelines for management of *Clostridioides (Clostridium) difficile* infection in surgical patients. *World J Emerg Surg*. 2019; 14: 8. doi: 10.1186/s13017-019-0228-3
61. Pepin J, Vo TT, Boutros M, Marcotte E, Dial S, Dubé S, et al. Risk factors for mortality following emergency colectomy for fulminant *Clostridium difficile* infection. *Dis Colon Rectum*. 2009; 52: 400-405. doi: 10.1007/DCR.0b013e31819a69aa
62. Шельгин Ю.А., Алёшкин В.А., Сухина М.А., Миронов А.Ю., Брико Н.И., Козлов Р.С., и др. Клинические рекомендации Национальной ассоциации специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, и общероссийской общественной некоммерческой организации «Ассоциация колопроктологов России» по диагностике, лечению и профилактике *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи (CDI). *Колопроктология*. 2018; (3): 7-23. [Shelygin YuA, Aleshkin VA, Sukhina MA, Mironov AYU, Briko NI, Kozlov RS, et al. Clinical recommendations of the National Association of Infection Control Specialists Associated with the Medical Care Provision and the Association of Coloproctologists of Russia for the diagnosis, treatment and prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea (CDI). *Koloproktologia*. 2018; (3): 7-23. (In Russ.)]. doi: 10.33878/2073-7556-2018-0-3-7-23
63. Zafar AB, Gaydos LA, Furlong WB, Nguyen MH, Menonnona PA. Effectiveness of infection control program in controlling nosocomial *Clostridium difficile*. *Am J Infect Control*. 1998; 26: 588-93. doi: 10.1053/ic.1998.v26.a84773

Сведения об авторах

Мориков Дмитрий Дмитриевич – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии, Иркутская государственная медицинская академия постдипломного образования – филиал ФГБОУ ВО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; заведующий отделением анестезиологии и реанимации № 4, ГБУЗ «Областной онкологический диспансер»; ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: mdd71@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7814-511X>

Карташова Виктория Владимировна – врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реаниматологии № 4, ГБУЗ «Областной онкологический диспансер», e-mail: viktorias251@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9431-8858>

Шелехов Алексей Владимирович – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой онкологии и лучевой терапии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: avshirkru@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6666-5951>

Николаева Надежда Алексеевна – врач-колопроктолог отделения колопроктологии, ГБУЗ «Областной онкологический диспансер», e-mail: Drnikolaeva@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0475-864X>

Information about the authors

Dmitry D. Morikov – Cand. Sc. (Med), Docent, Associate Professor at the Department of Anaesthesiology and Reanimatology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; Head of the Intensive Care Unit No. 4, Irkutsk Regional Cancer Center; Teaching Assistant at the Department of Anaesthesiology and Reanimatology, Irkutsk State Medical University, e-mail: mdd71@mail.ru <https://orcid.org/0000-0001-7814-511X>

Victoria V. Kartashova – Anesthesiologist and Reanimatologist at the Intensive Care Unit No. 4, Irkutsk Regional Cancer Center, e-mail: viktorias251@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9431-8858>

Aleksei V. Shelekhov – Dr. Sc. (Med.), Head of the Department of Oncology and Radiation Therapy, Irkutsk State Medical University, e-mail: avshirkru@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6666-5951>

Nadezhda A. Nikolaeva – Coloproctologist at the Coloproctology Department, Irkutsk Regional Cancer Center, e-mail: Drnikolaeva@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0475-864X>

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ EXPERIMENTAL RESEARCHES

ВЛИЯНИЕ СОРБЕНТНОЙ КОМПОЗИЦИИ ИЗ ОКСИДА АЛЮМИНИЯ И ПОЛИДИМЕТИЛСИЛОКСАНА НА ПОЛОВУЮ СИСТЕМУ САМОК *db/db* МЫШЕЙ С ГЕНЕТИЧЕСКИ ДЕТЕРМИНИРОВАННЫМ РАЗВИТИЕМ ОЖИРЕНИЯ И САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА

Дергачева Т.И.,
Мичурина С.В.,
Ищенко И.Ю.,
Старкова Е.В.

Научно-исследовательский институт
клинической и экспериментальной
лимфологии – филиал ФГБНУ
«Федеральный исследовательский центр
Институт цитологии и генетики СО РАН»
(630060, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2,
Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Дергачева Татьяна Ивановна,
e-mail: dr-tanja@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Метаболический синдром, ожирение, сахарный диабет 2-го типа характеризуются накоплением токсических продуктов метаболизма во внутренней среде организма. Актуальна разработка инновационных лекарственных препаратов на основе сорбентной матрицы, модифицированной биологически активными молекулами. Перспективной является сорбентная композиция из оксида алюминия и полидиметилсилоксана.

Цель исследования. Изучение влияния данной сорбентной матрицы на матку и яичники *db/db* мышей с ожирением и сахарным диабетом 2-го типа.

Материалы и методы. Сорбентную композицию (0,665 г/кг в 200 мкл дистиллированной воды) вводили 14-недельным животным через внутрижелудочный зонд 1 раз в день в течение 7 суток. Группами сравнения служили самки, которым вводили плацебо (ежедневно внутрижелудочно 200 мкл воды в течение 7 суток), и интактные животные. Цифровые изображения светооптических препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином, обрабатывали в программе Image-Pro Plus 4.1. В яичниках определяли численную плотность примордиальных, первичных, вторичных фолликулов и жёлтых тел. Измеряли ширину слоёв матки, диаметры кровеносных и лимфатических сосудов, ширину интерстициальных щелей в обоих органах. Статистическую значимость различий определяли с помощью критерия Манна – Уитни.

Результаты. В миометрии и эндометрии матки *db/db* мышей отмечались дилатация артерий, вен, лимфатических сосудов и отёк за счёт скопления тканевой жидкости в интерстиции слоёв. В яичниках отсутствовали третичные фолликулы. Введение сорбентной композиции способствовало уменьшению диаметров артерий, вен, лимфатических сосудов матки, снижению отёка в обоих органах за счёт сужения прелимфатических щелей, стимулировало увеличение численной плотности вторичных фолликулов. **Заключение.** Выявлен корригирующий эффект сорбентной композиции из оксида алюминия и полидиметилсилоксана на прелимфатики, кровеносные и лимфатические сосуды в матке и яичниках у *db/db* мышей с ожирением и сахарным диабетом 2-го типа.

Ключевые слова: *db/db* мыши, ожирение, сахарный диабет 2-го типа, матка, яичники, кровеносные и лимфатические сосуды, прелимфатики

Для цитирования: Дергачева Т.И., Мичурина С.В., Ищенко И.Ю., Старкова Е.В. Влияние сорбентной композиции из оксида алюминия и полидиметилсилоксана на половую систему самок *db/db* мышей с генетически детерминированным развитием ожирения и сахарного диабета 2-го типа. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(4): 248-257. doi: 10.29413/ABS.2023-8.4.26

Статья поступила: 15.11.2022

Статья принята: 12.07.2023

Статья опубликована: 28.09.2023

EFFECT OF A SORBENT COMPOSITION BASED ON ALUMINUM OXIDE AND POLYDIMETHYLSILOXANE ON THE REPRODUCTIVE SYSTEM OF *DB/DB* FEMALE MICE WITH GENETICALLY DETERMINED OBESITY AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Dergacheva T.I.,
Michurina S.V.,
Ishchenko I.Yu.,
Starkova E.V.

Research Institute of Clinical
and Experimental Lymphology – Branch
of the Federal Research Center Institute
of Cytology and Genetics, Siberian
Branch of Russian Academy of Sciences
(Timakova str. 2, Novosibirsk 630060,
Russian Federation)

Corresponding author:
Tatiana I. Dergacheva,
e-mail: dr-tanja@yandex.ru

ABSTRACT

Metabolic syndrome, obesity, type 2 diabetes mellitus are characterized by the accumulation of toxic metabolic products in the internal environment of the organism. The development of innovative medicines based on a sorbent matrix modified with biologically active molecules remains relevant. The sorbent composition from aluminum oxide and polydimethylsiloxane is considered promising.

The aim of the study. *To investigate the effect of the sorbent composition from aluminum oxide and polydimethylsiloxane on the uterus and ovaries of db/db mice with obesity and type 2 diabetes mellitus.*

Materials and methods. *The sorbent composition (0.665 g/kg in 200 µl of distilled water) was administered to 14-week-old animals through an intragastric tube once a day for 7 days. The comparison groups were female rats injected with placebo (daily intragastric administration of 200 µl of water for 7 days) and intact animals. Digital images of light-optical preparations stained with hematoxylin and eosin were processed using Image-Pro Plus 4.1 software. In the ovaries, the numerical density of primordial, primary, secondary follicles and corpus luteum was determined. The width of the uterus layers, the diameters of the blood and lymphatic vessels, the width of the interstitial fissures in both organs were measured. The statistical significance of differences was determined using the Mann – Whitney test.*

Results. *In the myometrium and endometrium of the uterus of db/db mice, dilatation of arteries, veins, lymphatic vessels and edema were noted due to the accumulation of tissue fluid in the interstitium layers. There were no tertiary follicles in the ovaries. The introduction of the sorbent composition contributed to a decrease in the diameters of arteries, veins, lymphatic vessels of the uterus, a decrease in edema in both organs due to the narrowing of the prelymphatic slits, and stimulated an increase in the numerical density of secondary follicles.*

Conclusion. *A corrective effect of the sorbent composition of aluminum oxide and polydimethylsiloxane on prelymphatic slits, blood and lymphatic vessels in the uterus and ovaries in db/db mice with obesity and type 2 diabetes mellitus was revealed.*

Key words: *db/db mice, obesity, type 2 diabetes mellitus, uterus, ovaries, blood and lymphatic vessels, prelymphatic slits*

Received: 15.11.2022
Accepted: 12.07.2023
Published: 28.09.2023

For citation: Dergacheva T.I., Michurina S.V., Ishchenko I.Yu., Starkova E.V. Effect of a sorbent composition based on aluminum oxide and polydimethylsiloxane on the reproductive system of *db/db* female mice with genetically determined obesity and type 2 diabetes mellitus. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(4): 248-257. doi: 10.29413/ABS.2023-8.4.26

ВВЕДЕНИЕ

Метаболический синдром, ожирение и сахарный диабет 2-го типа – это актуальная медико-социальная проблема для общества, связанная со снижением качества и продолжительности жизни. Метаболический синдром, главным признаком которого является ожирение, включает в себя группу аномалий (накопление абдоминального жира, гипергликемию, гиперинсулинемию, дислипидемию, гипертензию), приводящих к диабету и сердечно-сосудистым заболеваниям. Распространённость метаболического синдрома высока и, как было установлено, затрагивает от 17 % до 46 % населения в целом в развитых странах [1]. В России, по оценкам Росстата, за 2020 г диагноз «сахарный диабет» получили 5,1 млн человек, а «ожирение» – 1,9 млн [2]. Наблюдается существенное увеличение распространённости ожирения среди молодёжи: за последнее двадцатилетие доля страдающих этим недугом 12–19-летних подростков возросла с 5 до 14 % [3].

Увеличение распространённости ожирения среди женщин детородного возраста приводит к росту бесплодия. У женщин с нарушением репродуктивной функции метаболический синдром встречается в 30–33 % случаев [4], среди пациенток с рецидивирующими гиперпластическими процессами эндометрия частота этой патологии достигает 70 % [5]. Среди женщин с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) 30–70 % страдают избыточным весом и ожирением. При этом СПКЯ является наиболее частой причиной (70 %) ановуляторного бесплодия [6].

Многофакторный патогенез метаболического синдрома, связанный с вовлечением многих систем организма, обуславливает сложность и эффективность терапии, несмотря на чёткие представления о механизмах развития патологии репродуктивной системы [4–6]. При метаболическом синдроме и сахарном диабете 2-го типа наблюдаются нарушения углеводного, жирового, белкового, минерального и водно-солевого обменов. Накопление в интерстиции продуктов нарушенного метаболизма и отёчной жидкости приводит к увеличению нагрузки на регионарный лимфатический аппарат. Сорбционная терапия направлена на выведение токсических продуктов из интерстиция путём гемо-, плазмо-, лимфосорбции. Многолетние исследования в Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН» (НИИКЭЛ – филиал ИЦиГ СО РАН) показали, что коррекция сорбентами положительно воздействует на лимфатическую систему, улучшает её дренажно-детоксикационные функции [7–9]. В НИИКЭЛ – филиале ИЦиГ СО РАН развивается направление по разработке инновационных лекарственных средств, основанных на встраивании биологически активных молекул в структуру пористых носителей, в которых поры сорбентов выполняют роль

контейнеров для активных фармацевтических ингредиентов. В настоящее время в качестве носителя биологически активных молекул мелатонина, лития и др. активно используется сорбентная матрица, созданная на основе оксида алюминия и полидиметилсилоксана. Однако исследований влияния метаболического синдрома, ожирения и сахарного диабета 2-го типа на кровеносные и лимфатические сосуды органов малого таза в доступной литературе нами не найдено. Для исследования влияния комплексов «сорбент + лекарственное вещество» необходимо исследовать влияние самого сорбента на репродуктивные органы при этих состояниях. Исследование фолликулярного состава яичников, кровеносных и лимфатических сосудов, прелимфатиков яичников и матки, а также влияния сорбционной терапии на эти структуры у женщин с метаболическим синдромом невозможно за счёт этических и методологических проблем. Поэтому нами выбрана модель генетически запрограммированного ожирения и сахарного диабета 2-го типа у гомозиготных мышей линии BKS.Cg-Dock7^m+/⁺Lepr^{db}/J (*db/db* мыши).

К настоящему моменту известно, что *db/db* мыши имеют точечную мутацию в гене рецептора лептина, демонстрируют патологическое ожирение и характеризуются хронической гипергликемией, атрофией бета-клеток поджелудочной железы, гипоинсулинемией и дислипидемией. Гиперлипидемическое метаболическое микроокружение, вызванное такой мутацией, приводит к накоплению липидов в тека-клетках и интерстиции яичников, прогрессирующей липоапоптотической цитоатрофии компартментов фолликулярных гранулёзных клеток яичников и эпителиальных клеток эндометрия матки, что в конечном итоге способствует развитию бесплодия и преждевременной инволюции органов у этих мышей [10, 11]. Таким образом, мы рассматриваем *db/db* мышей с ожирением и сахарным диабетом 2-го типа в качестве подходящей модели для исследования дренажной функции вышеупомянутой сорбентной композиции на репродуктивную систему самок.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявить влияние сорбентной композиции из оксида алюминия и полидиметилсилоксана на ширину миометрия и эндометрия матки, фолликулярный аппарат и жёлтые тела яичников, состояние кровеносных, лимфатических сосудов, прелимфатиков матки и яичников *db/db* мышей с генетически детерминированным развитием ожирения и сахарного диабета 2-го типа.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Дизайн эксперимента

Самок гомозиготных мышей линии BKS.Cg-Dock7^m+/⁺Lepr^{db}/J (*db/db* мыши) в возрасте 14 недель содержали в контролируемых барьерных помещениях ЦКП «Центр генетических ресурсов лабораторных

животных» ИЦИГ СО РАН (RFMEFI62119X0023). Животные имели свободный доступ к еде (сбалансированный гранулированный корм SSNIFF, Германия) и воде. Эксперименты проводили в соответствии с Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза о защите животных, используемых в научных целях, и правилами надлежащей лабораторной практики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 128 от 15.03.2017).

В работе использовали порошкообразный сорбентный комплекс из оксида алюминия и полидиметилсилоксана с размером частиц до 0,1 мм, насыпной плотностью, близкой к единице, средним объёмом пор порядка до 0,26 см³/г, величиной удельной поверхности до 160 м²/г. Выпускаемая в России сорбентная матрица, созданная на основе оксида алюминия и полиметилсилоксана, представляет собой гидрофильно-гидрофобный матрикс, совместимый с биологическими тканями [12].

Были сформированы следующие группы:

1. Интактные животные ($n = 6$).
2. «Плацебо» ($n = 7$) – мыши, ежедневно получавшие внутрижелудочно 200 мкл дистиллированной воды в течение 7 суток.
3. «Сорбент» ($n = 5$) – мыши, которым вводили сорбентную композицию (0,665 г на 1 кг веса тела, разведённую в 200 мкл дистиллированной воды) через внутрижелудочный зонд 1 раз в день в течение 7 суток.

Методики

После выведения животных из эксперимента методом краниоцервикальной дислокации забирали матку и яичники для гистологического исследования. Органы фиксировали в 10%-м нейтральном формалине, обезжизняли в серии спиртов возрастающей концентрации и помещали в гистомикс. Срезы толщиной 5 мкм, полученные с помощью микротомы Leica RM2155 (Leica Biosystems, США), окрашивали гематоксилином и эозином. Препараты исследовали под световым микроскопом Axioplan (Carl Zeiss, Германия), соединённым с цифровой камерой при увеличениях окуляра $\times 10$, объектива $\times 5$. Цифровые изображения препаратов обрабатывали с помощью программы Image-Pro Plus 4.1. Ширину миометрия, эндометрия, диаметр кровеносных и лимфатических сосудов, ширину интерстициальных щелей (прелимфатиков) матки и яичников измеряли в микронах. Для оценки фолликулярного состава яичников мышей определяли численную плотность примордиальных, первичных, вторичных фолликулов и жёлтых тел в срезах яичника, который проходил через ворота яичника. Идентификацию фолликулов проводили согласно классификации, описанной в работе А.Е. Кательниковой и соавт. (2020) [13]. Каждый класс фолликулов характеризуется фиксированным числом эпителиальных клеток: примордиальные, состоящие из ооцита и окружённые одним слоем уплощённых фолликулярных клеток, между которыми имеются щели, а по мере формирования фолликула эпителиальные клетки соединяются; первичные (однослойные, преантральные) и вторичные

(многослойные, антральные) фолликулы, образованные ооцитом и кубическими клетками гранулёзы; третичные (предовуляторные) фолликулы, которые в дальнейшем становятся зрелыми и готовы к овуляции.

Статистическая обработка

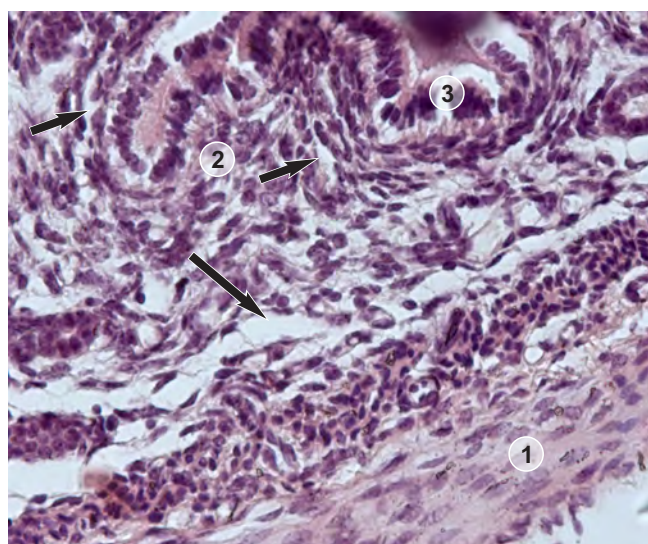
Статистическую обработку проводили с помощью пакета программ Statistica 12 (StatSoft Inc., США). Определяли значения медианы, первого и третьего квартилей, значение среднего арифметического. Статистическую значимость различий сравниваемых величин устанавливали с помощью непараметрического критерия Манна – Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

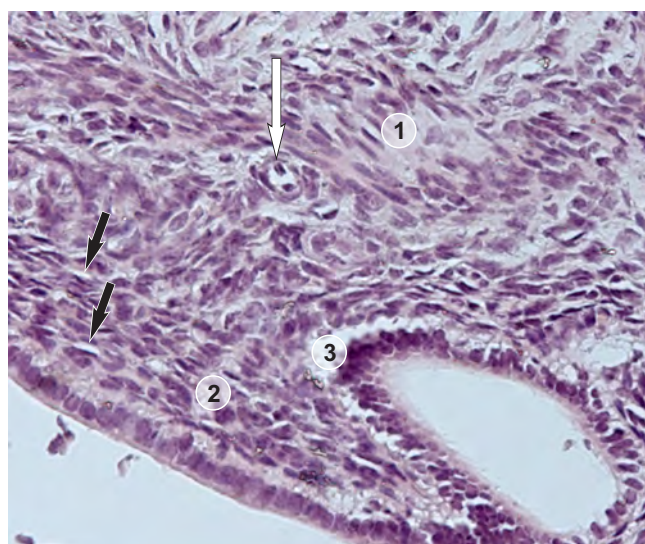
У самок *db/db* мышей, в отличие от обычных лабораторных мышей, в миометрии матки не было обнаружено чётко выраженных внутреннего кольцевого и наружного продольного слоёв. Между слоями миометрия также отсутствовала выраженность сосудистого слоя, в котором в норме проходят кровеносные и лимфатические сосуды матки. У *db/db* мышей выявлялись лишь отдельные сосуды, которые находились между отёчными мышечными волокнами и одиночными миоцитами. Средние диаметры сосудов миометрия у *db/db* мышей составляли: для артерий – 11,93 (11,43; 17,46) мкм, для вен – 20,81 (20,07; 28,39) мкм, для лимфатических сосудов – 30,79 (25,54; 36,86) мкм. Средние диаметры сосудов эндометрия: для артерий – 11,82 (11,79; 14,18) мкм, для вен – 24,57 (18,74; 26,35) мкм, для лимфатических сосудов – 23,21 (21,67; 31,50) мкм. При этом мышечный слой у самок выглядел отёчным за счёт дилатации прелимфатических щелей и скопления тканевой жидкости в интерстиции. Средняя ширина прелимфатических щелей в миометрии составляла 28,86 (26,66; 32,16) мкм, а средняя толщина миометрия достигала 138,61 (125,75; 152,27) мкм. Такая же картина отёка наблюдалась и в эндометрии (рис. 1а). Средняя ширина прелимфатических щелей в эндометрии составляла 14,13 (13,78; 14,50) мкм, а средняя толщина самого эндометрия достигала 347,48 (301,82; 358,44) мкм. В группе «плацебо» картина отёка сохранялась и толщина слоёв не изменялась.

После введения сорбентной композиции из оксида алюминия и полидиметилсилоксана *db/db* мышам толщина слоёв матки уменьшалась по сравнению с плацебо ($p < 0,0122$) (рис. 2). Лечение сорбентом способствовало сужению диаметров как приносящих сосудов – артерий ($p < 0,0216$), так и сосудов, отводящих жидкость из органа, – вен ($p < 0,0122$), лимфатических сосудов ($p < 0,0122$) (рис. 1б; рис. 3).

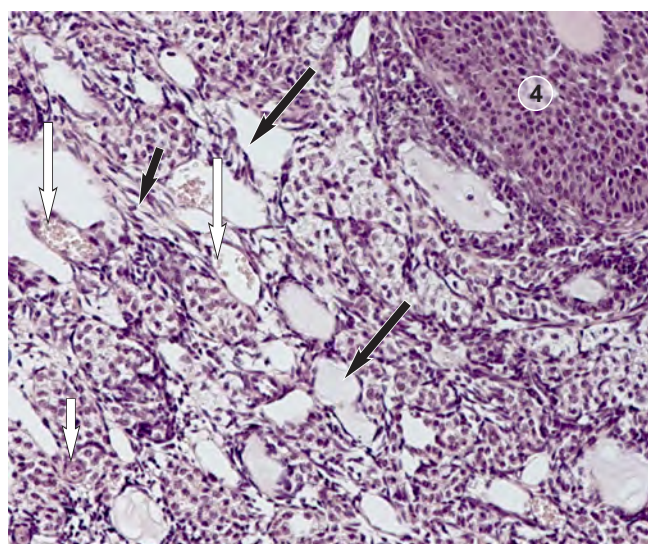
Уменьшалась ширина прелимфатических щелей ($p < 0,0122$; рис. 4а, б), снижался отёк интерстиция, за счёт этого эндометрий и мышечный слой выглядели более «плотными». Уменьшение диаметра всех типов сосудов и ширины прелимфатических щелей, снижение от-



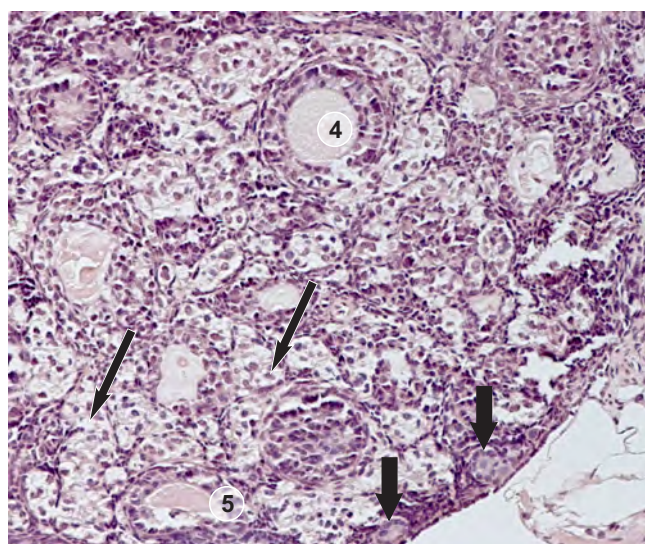
a



б



в



г

РИС. 1.

Матка (а, б) и яичники (в, г) у db/db мышей до (а, в) и после (б, г) введения сорбентного комплекса: 1 – миометрий; 2 – эндометрий; 3 – маточные железы; 4 – вторичные фолликулы; чёрные толстые стрелки – примордиальные фолликулы; чёрные длинные стрелки – лимфатические сосуды; чёрные короткие стрелки – прелимфатические щели; белые длинные стрелки – вены; белая короткая стрелка – артерия. Увеличение $\times 400$ (а, б), $\times 200$ (в, г)

FIG. 1.

Uterus (a, б) and ovaries (в, г) in db/db mice before (а, в) and after (б, г) administration of the sorbent complex: 1 – myometrium; 2 – endometrium; 3 – uterine glands; 4 – secondary follicles; thick black arrows – primordial follicles; long black arrows – lymphatic vessels; short black arrows – prelymphatic slits; long white arrows – veins; short white arrow – artery. Magnification $\times 400$ (а, б), $\times 200$ (в, г)

ёка в обоих слоях матки db/db мышей после введения оксида алюминия и полидиметилсилоксана может свидетельствовать о выраженном дренирующем действии данной сорбентной композиции на интерстиций разных слоёв матки.

Введение оксида алюминия и полидиметилсилоксана не оказывало влияния на размеры диаметров кровеносных и лимфатических сосудов в яичниках, но вызывало выраженную тенденцию к уменьшению ширины прелимфатических щелей в них ($p < 0,0513$) (рис. 4в). В фолликулярном аппарате яичников самок db/db мы-

шей третичные фолликулы отсутствовали, а численные плотности других структур составляли: примордиальных фолликулов – 15,0 (11,75; 17,5) ед., первичных фолликулов – 5,0 (3,5; 5,0) ед., вторичных – 3,0 (3,0; 3,75) ед., жёлтых тел – 3,0 (2,25; 3,0) ед. Количественный состав фолликулярного аппарата яичников у животных группы плацебо статистически значимо не отличался.

Введение сорбентной матрицы не оказывало влияния на количество примордиальных, первичных фолликулов и жёлтых тел, но способствовало увеличению численной плотности вторичных фолли-

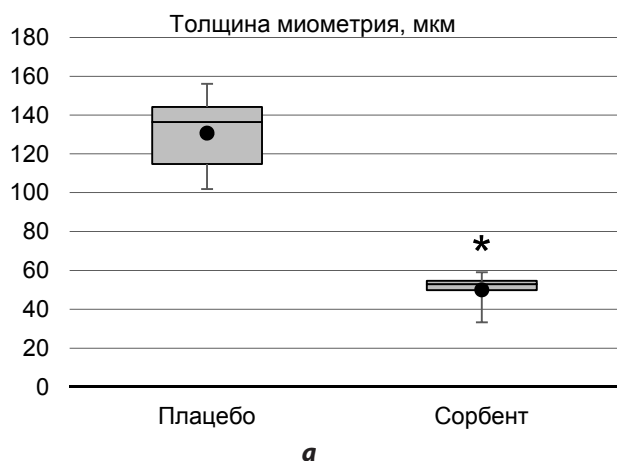


РИС. 2.

Количественная оценка толщины миометрия (а) и эндометрия (б) в матке db/db мышей до и после введения оксида алюминия и полидиметилсилоксана: — — медиана; □ — 25%–75% перцентили; ● — среднее арифметическое;

* — $p < 0,05$

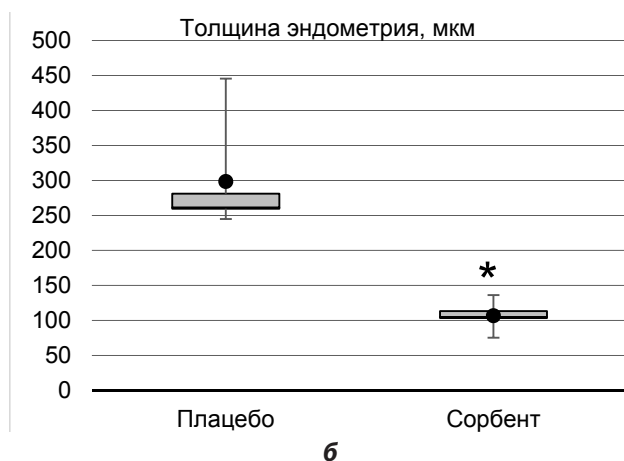


FIG. 2.

Quantitative assessment of the thickness of the myometrium (а) and endometrium (б) in the uterus of db/db mice before and after administration of aluminum oxide and polydimethylsiloxane: — — median; □ — 25%–75% percentiles; ● — arithmetic mean;

* — $p < 0.05$

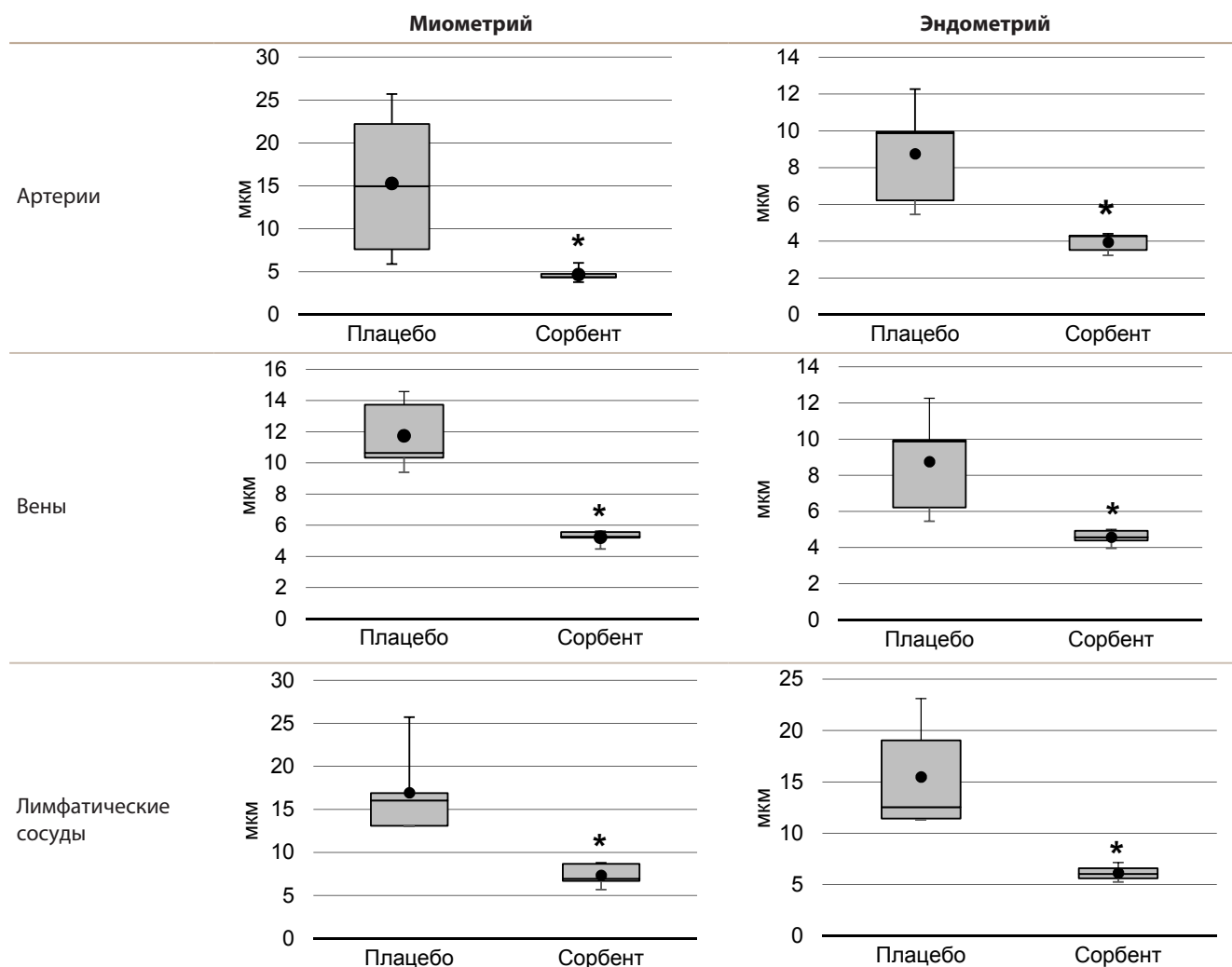


РИС. 3.

Количественная оценка диаметров артерий, вен и лимфатических сосудов в миометрии и эндометрии матки у db/db мышей до и после введения оксида алюминия и полидиметилсилоксана: — — медиана; □ — 25%–75% перцентили; ● — среднее арифметическое; * — $p < 0,05$

FIG. 3.

Quantitative assessment of the diameters of arteries, veins and lymphatic vessels in the myometrium and endometrium in the uterus of db/db mice before and after administration of aluminum oxide and polydimethylsiloxane: — — median; □ — 25%–75% percentiles; ● — arithmetic mean; * — $p < 0.05$

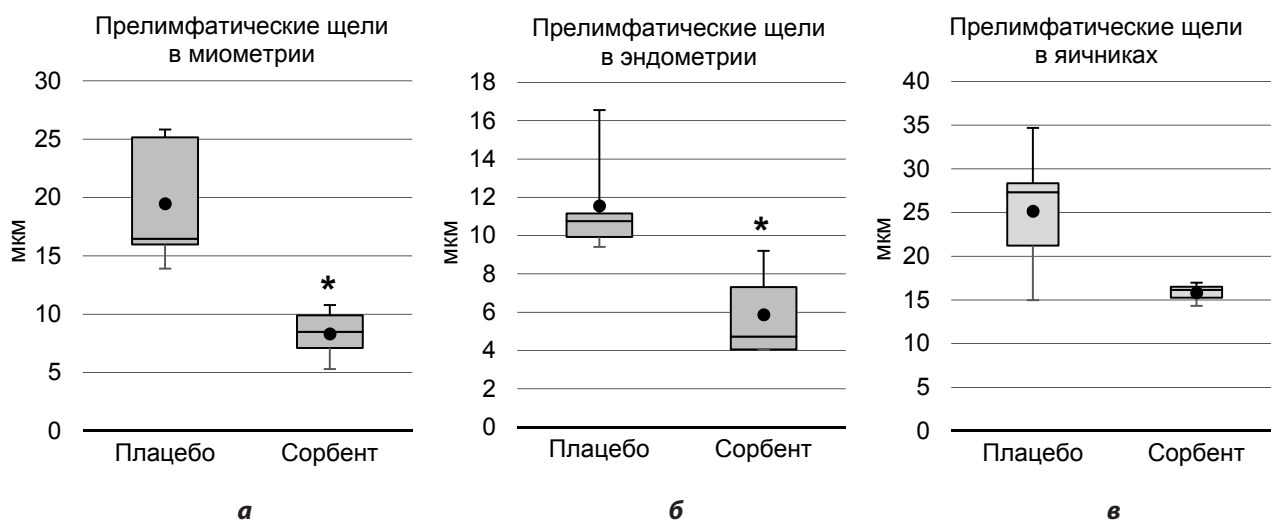


РИС. 4.

Количественная оценка ширины интерстициальных щелей (прелимфатиков) в миометрии (а) и эндометрии (б) матки и в яичниках (в) db/db мышей до и после введения оксида алюминия и полидиметилсилоксана: — — медиана; □ — 25%–75% процентиля; • — среднее арифметическое; * — $p < 0,05$

FIG. 4.

Quantitative assessment of the width of interstitial slits (prelimphatics) in the myometrium (a) and endometrium (б) of the uterus and in the ovaries (в) of db/db mice before and after administration of aluminum oxide and polydimethylsiloxane: — — median; □ — 25%–75th percentiles; • — arithmetic mean; * — $p < 0.05$

кулов – до 5,0 (4,0; 6,0) ед. по сравнению с плацебо (2,5 (2,0; 3,0) ед.; $p < 0,0176$). Возможно, именно улучшение дренирования интерстиция яичников и удаление токсических продуктов метаболизма способствовало созреванию вторичных фолликулов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что у женщин с ожирением наличие высокого уровня липидных капель в кумулюсных и гранулёзных клетках яичников ассоциируется с неблагоприятными результатами гестации и вынашивания беременности [14]. При этом изменения концентраций глюкозы и липидов (свободных жирных кислот/триглицеридов) в межклеточном пространстве влияют на интерстициальную и цитоплазматическую микрохимическую среду, которая заметно изменяет клеточную диффузию питательных веществ и скорость активного трансмембранного потока. Например, показано, что прогрессирующее усиление поглощения интерстициальных и цитоплазматических липидов связано с фрагментацией ДНК эпителиальных клеток эндометрия и фолликулярных гранулёзных клеток яичников db/db мышей путём липоинфильтрации в хроматиновый матрикс, что приводит к развитию ядерного апоптоза [15]. При этом в интерстиции создаются условия для повышения уровня свободных радикалов, активных форм кислорода/азота, что в свою очередь способствует накоплению низкомолекулярного гиалуронана межклеточного матрикса. Гиалуроновая кислота, фрагментированная до низкомолекулярных полимеров (от 1 до 500 кДа), может не только нарушать проницаемость стенки кровеносных сосудов, но и, связываясь

с рецептором LYVE-1, разрушать целостность эндотелиального барьера лимфатических сосудов [16, 17]. В итоге мы наблюдаем дилатацию артерий, вен, лимфатических сосудов, интерстициальных прелимфатических щелей миометрия и эндометрия матки, расширение прелимфатиков в яичниках и отёк за счёт скопления тканевой жидкости в интерстиции этих органов. Так, у db/db мышей с ожирением с сахарным диабетом 2-го типа нами уже были отмечены расширение синусоидных капилляров и низкий уровень экспрессии LYVE-1 в печени [18].

У пациентов с метаболическим синдромом обычно приводятся данные ангиографии – при оценке характера поражения венечных артерий чаще описываются многососудистые и полисегментарные поражения [19, 20]. Анализа размеров диаметра вен, лимфатических сосудов в органах женской половой системы в доступной литературе мы не нашли. В нашем исследовании показано, что введение сорбентной композиции, созданной на основе оксида алюминия и полидиметилсилоксана, оказывает положительное влияние на водный гомеостаз органов репродуктивной системы, о чём свидетельствует уменьшение диаметров артерий, вен и лимфатических сосудов миометрия и эндометрия матки, сужение ширины прелимфатических щелей и уменьшение отёчности тканей яичников и матки db/db мышей. Эти результаты свидетельствуют о дренирующем и детоксикационном эффекте оксида алюминия и полидиметилсилоксана.

Ожирение влияет на гипоталамо-гипофизарную ось на протяжении всей жизни женщины. Оно оказывает влияние на процессы полового созревания и связано с повышенным риском гиперандрогении и дисфункции яичников. Ассоциация гиперинсулинемии и гиперандрогении при нарушении работы последних, в том чис-

ле при СПКЯ, хорошо известна [5]. Заслуживает внимания исследование количества фолликулов в яичниках *db/db* мышей. Так, М.В. Денисенко и соавт. [21] при изучении яичников лабораторных аутбредных самок мышей насчитывали в 1 поле зрения до 6 примордиальных фолликулов. Известно, что численная плотность фолликулов в яичниках зависит от возраста. Прослежена закономерность между количеством примордиальных фолликулов в 1 поле зрения и возрастом женщины: в возрасте 18–35 лет число примордиальных фолликулов составило $7,5 \pm 2,5$, в возрасте 36–55 лет – 1 ± 1 ($\times 240$) [21, 22]. У мышей с возрастом каждые 4 недели значительно уменьшается количество всех видов фолликулов [11]. В нашем исследовании на *db/db* мышах выявлено, что в яичниках количество примордиальных фолликулов значительно больше, чем у обычных лабораторных мышей. Это согласуется с результатами и выводами исследователей, наблюдавшими поликистозные яичники у женщин с метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2-го типа [23–25]. Большинство симптомов поликистозных яичников возникают в начале полового созревания. Стойкий гормональный дисбаланс приводит к образованию множественных мелких антральных фолликулов и нерегулярному ановуляторному менструальному циклу, что в конечном итоге вызывает бесплодие у женщин. Инсулинорезистентность, сердечно-сосудистые заболевания, абдоминальное ожирение, психологические расстройства, бесплодие и рак также связаны с синдромом поликистозных яичников. Гиперандрогения вызывает резистентность к инсулину и гипергликемию, что приводит к окислительному стрессу и абдоминальному ожирению. Как следствие, также увеличиваются воспаление, продукция активных форм кислорода, резистентность к инсулину и гиперандрогения [26, 27].

Гиперандрогения влияет на экспрессию генов в эндокринных тека-клетках, способствует несбалансированному изменению подтипов гранулёзных клеток [28] и даже приводит к апоптозу последних, тогда как периферическая конверсия андрогенов в эстрогены подавляет секрецию гонадотропинов. Q.L. Zhang и соавт. [29] объясняют нарушение развития фолликулов (уменьшение количества преантральных и антральных фолликулов) повышением инсулинозависимого фосфорилирования АКТ и уровней каспазы-3 в яичниках у мышей с гиперинсулинемией. Большинство изменений, касающихся физиологии яичников при ожирении, являются следствием транскрипционных нарушений, вызванных изменённой передачей сигналов лептина. Повышенный уровень лептина стимулирует более высокую экспрессию *CART*, который кодирует эндогенный нейропептид, играющий ключевую роль в регуляции атрезии фолликулов в гранулёзных клетках животных и человека с избыточным весом и ожирением [30]. Ожирение может приводить к активации воспалительных путей и созданию как несбалансированной микросреды вокруг клеток, так и к более высокой экспрессии молекулярных медиаторов воспаления в самих фолликулах, способствуя необратимому повреждению последних [30]. У женщин, страдающих ожирением, имеет место по-

вышение уровня С-реактивного белка в фолликулярной жидкости, что указывает на наличие прямого эффекта метаболизма женщины в отношении микросреды овариальных фолликулов и является маркером воспаления и оксидативного стресса. Всё это вносит свой вклад в задержку созревания фолликулов и развитие ановуляции [5, 23, 30]. В нашем исследовании установлено, что лечение *db/db* мышей сорбентной композицией на основе оксида алюминия и полидиметилсилоксана приводит к возрастанию численной плотности вторичных фолликулов, относительно группы плацебо. Возможно, именно улучшение дренирования интерстиция яичников и удаление токсических продуктов метаболизма способствовало созреванию вторичных фолликулов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у самок *db/db* мышей с генетически детерминированным развитием ожирения и сахарного диабета 2-го типа наблюдаются дилатация кровеносных и лимфатических сосудов миометрия и эндометрия матки, расширение интерстициальных щелей (прелимфатиков) и отёк в яичниках и обоих слоях матки, большое количество примордиальных и отсутствие третичных фолликулов в яичниках. Введение сорбентной композиции, созданной на основе оксида алюминия и полидиметилсилоксана, приводит к уменьшению диаметров кровеносных и лимфатических сосудов матки, сужению ширины прелимфатиков, что способствует снижению отёка тканей органов репродуктивной системы, структурированию тканей слоёв матки и улучшению функциональной активности яичников, о чём свидетельствует увеличение количества вторичных фолликулов.

Финансирование

Данное исследование было поддержано бюджетным проектом Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной лимфологии – филиала ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН» (FWNR-2022-0009).

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Tørris C, Bjørnnes AK. Duration of lactation and maternal risk of metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2020; 12(9): 2718. doi: 10.3390/nu12092718
2. Росстат. *Здравоохранение в России 2021: Статистический сборник*. М.; 2021. [Russian Federal State Statistics Service. *Health care in Russia 2021: Statistical compendium*. Moscow; 2021. (In Russ.).]
3. Лескова И.В., Ершова Е.В., Никитина Е.А., Красниковский В.Я., Ершова Ю.А., Адамская Л.В. Ожирение в России: современный взгляд под углом социальных проблем. *Ожирение и ме-*

метаболизм. 2019; 16(1): 20-26. [Leskova IV, Ershova EV, Nikitina EA, Krasnikov VY, Ershova YuA, Adamskaya LV. Obesity in Russia: Modern view in the light of a social problems. *Obesity and Metabolism*. 2019; 16(1): 20-26. (In Russ.). doi: 10.14341/omet9988]

4. Серов В.Н., Шестакова И.Г., Мгерян А.Н. Метаболический синдром (нейро-эндокринный синдром). В кн.: Серов В.Н., Сухих Г.Т., Прилепская В.Н., Радзинский В.Е. (ред.). *Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии; 3-е изд., перераб. и дополненное*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018: 951-956. [Sеров VN, Shestakova IG, Mgeryan AN. Metabolic syndrome (neuro-endocrine syndrome). In: Serov VN, Sukhikh GT, Prilepskaya VN, Radzinsky VE (eds). *Guidelines for outpatient care in obstetrics and gynecology*; 3rd ed., revised and supplemented. Moscow: GEOTAR-Media; 2018: 951-956. (In Russ.).]

5. Дьяконов С.А. Метаболический синдром и репродуктивная система. *Проблемы репродукции*. 2016; 2: 37-43. [Dyakonov SA. Metabolic syndrome and female reproductive system (review). *Russian Journal of Human Reproduction*. 2016; 2: 37-43. (In Russ.).] doi: 10.17116/repro201622237-43

6. Abdulkhalikova D, Sustarsic A, Bokal EV, Jancar N, Jensterle M, Papler TB. The lifestyle modifications and endometrial proteome changes of women with polycystic ovary syndrome and obesity. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022; 13: 888460. doi: 10.3389/fendo.2022.888460

7. Бородин Ю.И., Дергачева Т.И., Шурлыгина А.В., Попова В.В., Иванов А.П., Кречетова Е.В., и др. Экспериментальное применение лимфотропно-сорбционного метода лечения острого воспаления. *Эфферентная терапия*. 2006; 12(1): 23-27. [Borodin Yul, Dergacheva TI, Shurlygina AV, Popova VV, Ivanov AP, Krechetova EV, et al. Experimental application of the lymphotropic-sorption method for the treatment of acute inflammation. *Efferentnaya terapiya*. 2006; 12(1): 23-27. (In Russ.).]

8. Бородин Ю.И., Коненков В.И., Парман В.Н., Любарский М.С., Рачковская Л.Н., Бгатов Н.П., и др. Биологические свойства сорбентов и перспективы их применения. *Успехи современной биологии*. 2014; 134(3): 236-248. [Borodin Yul, Konenkov VI, Parman VN, Lyubarsky MS, Rachkovskaya LN, Bgatova NP, et al. Biological properties of sorbents and prospects for their application. *Uspekhi sovremennoy biologii*. 2014; 134(3): 236-248. (In Russ.).]

9. Рачковская Л.Н., Рачковский Э.Э., Мичурина С.В., Ищенко И.Ю., Попова Т.В., Котлярова А.А., и др. О разработке фармацевтической субстанции на основе мелатонина и пористого носителя. В кн.: *Гепато-иммуно-эпифизарная ось межсистемных взаимодействий мелатонин и структурно-функциональные изменения печени и иммунной системы при ожирении и сахарном диабете 2 типа*. Новосибирск: Манускрипт; 2019: 118-136. [Rachkovskaya LN, Rachkovsky EE, Michurina SV, Ishchenko IYu, Popova TV, Kotlyarova AA, et al. On the development of a pharmaceutical substance based on melatonin and porous carrier. In: *Hepato-immuno-epiphyseal axis of intersystem interactions melatonin and structural and functional changes in the liver and immune system in obesity and type 2 diabetes mellitus*. Novosibirsk: Manuscript; 2019: 118-136. (In Russ.).]

10. Garris DR. Diabetes (*db/db*) mutation-induced endometrial epithelial lipoapoptosis: Ultrastructural and cytochemical analysis of reproductive tract atrophy. *Reprod Biol Endocrinol*. 2005; 3: 15. doi: 10.1186/1477-7827-3-15

11. Garris DR. Ovarian follicular lipoapoptosis: Structural, cytochemical and metabolic basis of reproductive tract atrophy following expression of the hypogonadal diabetes (*db/db*) syndrome. *Reprod Toxicol*. 2005; 20(1): 31-38. doi: 10.1016/j.reprotox.2004.12.009

12. Мичурина С.В., Рачковская Л.Н., Ищенко И.Ю., Рачковский Э.Э., Климонтов В.В., Коненков В.И. *Пористый сорбент с хромотропными свойствами на основе оксида алюминия*: Патент № 2577580 Рос. Федерация; МПК B01J 20/08 (2006.01), B01J 20/22 (2006.01); заявитель и патентообладатель ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии». № 2015100920/05; заявл. 12.01.2015; опубл. 20.03.2016. 2016; (8). [Michurina SV, Rachkovskaya LN, Ishchenko IYu, Rachkovsky EE, Klimontov VV, Konenkov VI. *Porous sorbent with chronotropic properties based on aluminum oxide*: Patent No. № 2577580 of the Russian Federation. 2016; (8). (In Russ.).]

13. Кательникова А.Е., Трофимец Е.И., Матичин А.А., Фаустова Н.М., Гущин Я.А., Макарова М.Н. Динамика изменений с возрастом концентрации соматотропина в плазме крови и морфометрических параметров яичников у лабораторных самок мышей. *Лабораторные животные для научных исследований*. 2020; 3: 49-56. [Katelnikova AE, Trofimets EI, Matichin AA, Faustova NM, Gushchin YaA, Makarova MN. Dynamics of age changes of somatotropin concentration in blood plasma and morphometric parameters of laboratory female mice ovaries. *Laboratory Animals for Science*. 2020; 3: 49-56. (In Russ.).] doi: 10.29296/2618723X-2020-03-07

14. Raviv S, Hantisteanu S, Sharon SM, Atzman Y, Michaeli M, Shalom-Paz E. Lipid droplets in granulosa cells are correlated with reduced pregnancy rates. *J Ovarian Res*. 2020; 13(1): 4. doi: 10.1186/s13048-019-0606-1

15. Garris DR. Hypercytolipidemia-induced cellular lipoapoptosis: Cytostructural and endometabolic basis of progressive organo-involution following expression of diabetes (*db/db*) and obese (*ob/ob*) mutation syndromes. *Prog Histochem Cytochem*. 2006; 40(4): 181-231. doi: 10.1016/j.proghi.2006.02.002

16. Du Y, Cao M, Liu Y, He Y, Yang C, Wu M, et al. Low-molecular-weight hyaluronan (LMW-HA) accelerates lymph node metastasis of melanoma cells by inducing disruption of lymphatic intercellular adhesion. *Oncoimmunology*. 2016; 5(11): e1232235. doi: 10.1080/2162402X.2016.1232235

17. Ishchenko IYu, Michurina SV, Arkhipov SA. Effect of melatonin on the expression of LYVE-1 receptor in liver sinusoidal endothelial cells of mice with the light-induced functional pinealectomy model. *Bull Exp Biol Med*. 2022; 173(2): 182-187. doi: 10.1007/s10517-022-05515-1

18. Michurina SV, Ishchenko IYu, Arkhipov SA, Klimontov VV, Rachkovskaya LN, Konenkov VI, et al. Effects of melatonin, aluminum oxide, and polymethylsiloxane complex on the expression of LYVE-1 in the liver of mice with obesity and type 2 diabetes mellitus. *Bull Exp Biol Med*. 2016; 162(2): 269-272. doi: 10.1007/s10517-016-3592-y

19. Шишкин А.Н., Дроганова А.С. Влияние метаболического синдрома на течение ишемической болезни сердца. *Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина*. 2014; 11(4): 19-25. [Shishkin AN, Drognova AS. Effect of metabolic syndrome on coronary heart disease. *Vestnik of Saint Petersburg University. Medicine*. 2014; 11(4): 19-25. (In Russ.).]

20. Lee MG, Jeong VH, Ahn Y, Chae SC, Hur SH, Hong TJ, et al. Impact of the metabolic syndrome on the clinical outcome of pa-

tient with acute ST-elevation myocardial infarction. *Korean Med Sci.* 2010; 25(10): 1456-1461. doi: 10.3346/jkms.2010.25.10.1456

21. Денисенко М.В., Курцер М.А., Курило Л.Ф. Динамика формирования фолликулярного резерва яичников. *Андрология и генитальная хирургия.* 2016; 2: 20-28. [Denisenko MV, Kurtser MA, Kurilo LF. Trends in the formation of the ovarian follicular reserve. *Andrology and Genital Surgery.* 2016; 2: 20-28. (In Russ.)]. doi: 10.17650/2070-9781-2016-17-2-20-28

22. Курило Л.Ф. *Закономерности овариогенеза и оогенеза млекопитающих.* Германия: LAP LAMBERT Academic Publishing; 2012. [Kurilo LF. *Patterns of ovariogenesis and oogenesis in mammals.* Germany: LAP LAMBERT Academic Publishing; 2012. (In Russ.)].

23. Гавраилова Д. Диабет 2-го типа и синдром поликистозных яичников (СПКЯ). *Вестник по педагогике и психологии Южной Сибири.* 2014; (3): 60-73. [Gavrailova D. Type 2 diabetes and polycystic ovary syndrome (PCOS). *Bulletin on Pedagogy and Psychology of Southern Siberia.* 2014; (3): 60-73. (In Russ.)]

24. Мацнева И.А., Бахтияров К.Р., Богачева Н.А., Голубенко Е.О., Переверзина Н.О. Системное воспаление и инсулинорезистентность в синдроме поликистозных

яичников. *Health and Education Millennium.* 2018; 20(3): 77-83. [Matsneva IA, Bakhtiyarov KR, Bogacheva NA, Golubenko EO, Pereverzina NO. System inflammation and insulin resistance in the polycystic ovarian syndrome. *Health and Education Millennium.* 2018; 20(3): 77-83. (In Russ.)]. doi: 10.26787/nydha-2226-7425-2018-20-3-77-83

25. Long C, Feng H, Duan W, Chen X, Zhao Y, Lan Y, et al. Prevalence of polycystic ovary syndrome in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022; 13: 980405. doi: 10.3389/fendo.2022.980405

26. Siddiqui S, Mateen S, Ahmad R, Moin S. A brief insight into the etiology, genetics, and immunology of polycystic ovarian syndrome (PCOS). *J Assist Reprod Genet.* 2022; 39(11): 2439-2473. doi: 10.1007/s10815-022-02625-7

27. Ye R, Yan C, Zhou H, Zhang C, Huang Y, Dong M, et al. Brown adipose tissue activation with ginsenoside compound K ameliorates polycystic ovary syndrome. *Br J Pharmacol.* 2022; 179(18): 4563-4574. doi: 10.1111/bph.15909

28. Long X, Yang Q, Qian J, Yao H, Yan R, Cheng X, et al. Obesity modulates cell-cell interactions during ovarian folliculogenesis. *iScience.* 2021; 25(1): 103627. doi: 10.1016/j.isci.2021.103627

29. Zhang QL, Wang Y, Liu JS, Du YZ. Effects of hypercaloric diet-induced hyperinsulinemia and hyperlipidemia on the ovarian follicular development in mice. *J Reprod Dev.* 2022; 68(3): 173-180. doi: 10.1262/jrd.2021-132

30. Gonnella F, Konstantinidou F, Berardino CD, Capacchietti G, Peserico A, Russo V, et al. A systematic review of the effects of high-fat diet exposure on oocyte and follicular quality: A molecular point of view. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(16): 8890. doi: 10.3390/ijms23168890

Сведения об авторах

Дергачева Татьяна Ивановна – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории функциональной морфологии лимфатической системы, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН», e-mail: dr-tanja@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3693-6970>

Мичурина Светлана Викторовна – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник, руководитель группы экспериментальной фармакологии, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН», e-mail: michurinasv3000@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-3630-4669>

Ищенко Ирина Юрьевна – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник группы экспериментальной фармакологии, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН», e-mail: irenisch@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6281-0402>

Старкова Елена Владимировна – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории функциональной морфологии лимфатической системы, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН», e-mail: Starlena2000@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7320-1733>

Information about the authors

Tatiana I. Dergacheva – Dr. Sc. (Med.), Professor, Leading Research Officer at the Laboratory of Functional Morphology of the Lymphatic System, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, e-mail: dr-tanja@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3693-6970>

Svetlana V. Michurina – Dr. Sc. (Med.), Professor, Chief Research Officer, Head of the Group of Experimental Pharmacology, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, e-mail: michurinasv3000@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-3630-4669>

Irina Yu. Ishchenko – Cand. Sc. (Biol.), Leading Research Officer at the Group of Experimental Pharmacology, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, e-mail: irenisch@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6281-0402>

Elena V. Starkova – Cand. Sc. (Med.), Leading Research Officer at the Laboratory of Functional Morphology of the Lymphatic System, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, e-mail: Starlena2000@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7320-1733>

Формат А4 (60х84/8). Бумага офсетная. Сдано в печать 30.08.2023.
Подписано в печать 26.09.2023, дата выхода в свет 28.09.2023.
Печ. л. 32,25. Усл. печ. л. 30,0. Уч. изд. л. 31,1. Зак. 038-23. 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

