

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

16+

ACTA BIOMEDICA SCIENTIFICA

Tom 9
№ 2
2024



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



ACTA BIOMEDICA SCIENTIFICA

Tom 9
№ 2
2024

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); Атшабар Б.Б., д.м.н., профессор (Казахстан, Алматы); Белокриницкая Т.Е., д.м.н., профессор (РФ, Чита); Бохан Н.А., академик РАН (РФ, Томск); Бывальцев В.А., д.м.н., профессор (РФ, Иркутск); Данчинова Г.А., д.б.н. (РФ, Иркутск); Дубровина В.И., д.б.н. (РФ, Иркутск); Дыгай А.М., академик РАН (РФ, Томск); Заборовский А.В., д.м.н. (РФ, Москва); Ковров Г.В., д.м.н. (РФ, Москва); Колосов В.П., академик РАН (РФ, Благовещенск); Колосова Н.Г., д.б.н., профессор (РФ, Новосибирск); 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); Маскин С.С., д.м.н., профессор (РФ, Волгоград); Огарков О.Б., д.м.н. (РФ, Иркутск); Осипов А.Н., член-корр. РАН (РФ, Москва); 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. 9
N 2
2024

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); Zaborovsky A.V., Dr. Sc. (Med.) (Russia, Moscow); Kovrov G.V., Dr. Sc. (Med.) (Russia, Moscow); Kolosov V.P., Member of RAS (Russia, Blagoveshchensk); Kolosova N.G., Dr. Sc. (Biol.), Professor (Russia, Novosibirsk); Konstantinov Yu.M., Dr. Sc. (Biol.), Professor (Russia, Irkutsk); Krivoshapkin 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); Maskin S.S., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Volgograd); Ogarkov O.B., Dr. Sc. (Med.) (Russia, Irkutsk); Osipov A.N., Corresponding Member of RAS (Russia, Moscow); 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); Epshstein O.I., Corresponding Member of RAS (Russia, Moscow); Yang Yonghong, Foreign Member of 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 ЗАМЕСТИТЕЛЯ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF'S PREFACE

ПРЕДИСЛОВИЕ ЗАМЕСТИТЕЛЯ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА К № 2 (2024)

Рычкова
Любовь Владимировна

Д.м.н., профессор,
член-корреспондент РАН

Уважаемые читатели!

В свежем номере журнала «Acta biomedica scientifica» вы найдёте статьи, посвящённые последним достижениям в различных областях медицины.

Хотелось бы обратить ваше внимание на несколько передовых статей. Прежде всего это актуальное исследование авторов из Москвы (**Фисенко Н.В. и соавт.**), в котором оценивается токсичность лекарственных препаратов, снижающих внутриглазное давление, на первичной культуре эпителия роговицы человека и иммортализованной клеточной линии A549. Отмечено, что цитотоксическое действие гипотензивных лекарственных препаратов вызвано наличием бензалкония хлорида в их составе.

Второй передовой статьёй является обзор коллектива авторов из Симферополя (**Белоглазов В.А. и соавт.**), в котором представлены имеющиеся на сегодняшний день данные о состоянии низкоинтенсивного системного воспаления у пациентов, перенёвших новую коронавирусную инфекцию.

Ещё одна передовая обзорная статья выполнена коллективом авторов из Иркутска (**Гаращенко Н.Е. и соавт.**), представляет интерес как для фундаментальной науки, так и для практической медицины и посвящена изучению взаимосвязи между мелатонином и микробиомом кишечника.

В настоящее время одной из наиболее важных и глобальных проблем является состояние здоровья детей. Этому и посвящён ряд работ в данном выпуске. В статье авторов из Иркутска (**Шугаева С.Н. и соавт.**) было показано, что предиктором туберкулёза у детей вне зависимости от их ВИЧ-статуса являются рецидивирующие инфекции нижних отделов респираторного тракта, регистрируемые в течение года, предшествующего заболеванию туберкулёзом. Кроме того, рецидивирующие инфекции верхних отделов респираторного тракта не оказывают влияния на реализацию туберкулёза при моноинфекции и коинфекции ВИЧ.

Возрастает потребность разработки оценки качества жизни детей с постковидным синдромом. Авторами из Донецка (**Махмутов Р.Ф. и соавт.**) был представлен клинический случай по оценке качества жизни ребёнка с постковидным синдромом по собственной методике.

В статье авторов из Архангельска (**Уханова А.В. и соавт.**) определены конкретные показатели социально-экономического благополучия, наиболее тесно взаимосвязанные как с напряжением механизмов сердечной деятельности, так и со снижением вагусных резервов вегетативной регуляции у юношей (16–18 лет), проживающих в российской Арктике.

Серия материалов обращена к вопросам женского здоровья. Авторы из Иркутска (**Семенова Н.В. и соавт.**) произвели оценку общего антиоксидантного и глутатионового статуса, активности супероксиддисмутазы у женщин в период менопаузы с умеренным и бессимптомным течением COVID-19 и показали, что активность системы антиоксидантной защиты у них напрямую зависит от характера течения данного заболевания.

Коллектив авторов из Ижевска (**Семенова М.В. и соавт.**) представил интересный клинический случай беременности, осложнённой тромботической тромбоцитопенической пурпурой. Своевременная диагностика данной патологии позволит существенно снизить число материнских и перинатальных потерь.

Исследователи из Архангельска (**Щёголева Л.С. и соавт.**) оценили клеточный иммунитет у женщин 20–40 лет, проживающих в разных климато-географических регионах. Особенности формирования адаптивных иммун-

ных реакций определяются разным количественным и качественным составом фенотипов лимфоцитов и цитокинов. Сокращение резервных возможностей иммунного гомеостаза выявлялось в 3 раза чаще у северян.

Актуальной, сложной и социально значимой проблемой остаётся рак яичников. Применили и доказали значимость метода HIPEC в лечении больных раком яичников с явлениями перитонеального канцероматоза учёные из Иркутска (**Радостев С.И. и соавт.**).

Заслуживает внимания статья, посвящённая мужскому репродуктивному здоровью. Авторы из Новосибирска (**Нотов И.К. и соавт.**) изучили особенности структурных изменений простаты в условиях выполнения биполярной плазменной и тулиевой лазерной энуклеаций доброкачественной гиперплазии предстательной железы и показали, что интраоперационное действие тулиевого волоконного лазера менее травматично для клеток и межклеточного матрикса хирургической капсулы простаты по сравнению с биполярным плазменным воздействием.

В номере также представлены статьи по экспериментальным исследованиям. Коллектив авторов из Нижнего Новгорода (**Малыгина Д.С. и соавт.**) исследовали влияние 1,2,4-триоксоланов в фармацевтической композиции с бетулином, проявляющим ранозаживляющие свойства, на показатели оксидативного стресса и энергетический метаболизм при лечении ожогов в эксперименте на крысах.

Авторы из Новосибирска и Санкт-Петербурга (**Гуляева М.А и соавт.**) изучили терапевтический эффект препарата «Моликсан» в лечении коронавирусной инфекции у модельных животных – сирийских хомяков.

В этом выпуске вы найдёте и другие статьи на не менее интересные темы, способствующие расширению кругозора читателей. Наш журнал стремится к постоянному развитию и актуализации содержания, чтобы оставаться одним из ведущих изданий в своей области. Мы выражаем свою благодарность авторам за их труд и за интерес к нашему журналу, а также рецензентам за проведение качественных рецензий в сжатые сроки.

Для цитирования: Рычкова Л.В. Предисловие заместителя главного редактора к № 2 (2024). *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(2): 5-8. doi: 10.29413/ABS.2024-9.2.1

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF'S PREFACE TO ISSUE 2, 2024

Lyubov V. Rychkova

**Dr. Sc. (Med.), Professor,
Corresponding Member of RAS**

Dear readers!

In the new issue of our journal, you will find articles on the latest advances in various areas of medicine.

I would like to draw your attention to a few leading articles. First of all, this is an up-to-date study by authors from Moscow (**Fisenko N.V. et al.**), which assesses the toxic effect of drugs lowering intraocular pressure on a primary culture of human corneal epithelium and A549 immortalized cell line. It has been noted that cytotoxic effect of antiglaucoma drugs is caused by the presence of benzalkonium chloride in their composition.

The second leading article is a review by a team of authors from Simferopol (**Beloglazov V.A. et al.**), which presents the available data on the state of low-grade systemic inflammation in patients who have suffered a new coronavirus infection.

A team of authors from Irkutsk (**Garashchenko N.E. et al.**) carried out another leading review article. It is of interest for both fundamental science and practical medicine and is devoted to the studying the relationship between melatonin and gut microbiome.

Currently, one of the most important and global problems is the health of children. This is the subject of a number of articles in current issue. The authors from Irkutsk (**Shugaeva S.N. et al.**) has shown in their article that a predictor of tuberculosis in children, regardless of their HIV status, is recurrent lower respiratory tract infections, registered during the year preceding tuberculosis. In addition, recurrent upper respiratory tract infections do not affect the development of tuberculosis as mono-infection and in coinfection with HIV.

There is an increasing need to develop an assessment of the quality of life of children with post-COVID syndrome. Authors from Donetsk (**Makhmutov R.F. et al.**) presented a clinical case on the assessment of the quality of life of a child with post-COVID syndrome using their own methodology.

The authors from Arkhangelsk (**Ukhanova A.V. et al.**) determined specific indicators of socio-economic well-being that are most closely related to both the tension of the mechanisms of cardiac activity and the decrease in vagal reserves of autonomic regulation in young men (16–18 years old), living in the Russian Arctic.

A series of articles addresses women's health issues. Authors from Irkutsk (**Semenova N.V. et al.**) assessed the general antioxidant and glutathione status, superoxide dismutase activity in menopausal women with moderate and asymptomatic COVID-19 and showed that their activity of the antioxidant defense system directly depends on the disease progression type.

A team of authors from Izhevsk (**Semenova M.V. et al.**) presented an interesting clinical case of pregnancy complicated by thrombotic thrombocytopenic purpura. Timely diagnosis of this pathology will significantly reduce the number of maternal and perinatal losses.

Researchers from Arkhangelsk (**Shchegoleva L.S. et al.**) assessed cellular immunity in women 20–40 years old living in different climatic and geographical regions. Features of the formation of adaptive immune reactions are determined by the different quantitative and qualitative composition of phenotypes of lymphocytes and cytokines. A reduction in the reserve capacity of immune homeostasis was detected 3 times more often in inhabitants of the Arctic region.

Ovarian cancer remains an urgent, complex and socially significant problem. Researchers from Irkutsk (**Radostev S.I. et al.**) applied and proved the sig-

nificance of the HIPEC method in the treatment of patients with ovarian cancer with symptoms of peritoneal carcinomatosis.

The article on male reproductive health is also especially noteworthy. Authors from Novosibirsk (**Notov I.K. et al.**) studied the features of structural changes in the prostate during bipolar plasma and thulium fiber laser enucleation of benign prostatic hyperplasia and showed that the intraoperative effect of the thulium fiber laser is less traumatic for the cells and intercellular matrix of the surgical prostate capsule compared to the bipolar plasma exposure.

The issue also contains articles on experimental research. A team of authors from Nizhny Novgorod (**Malygina D.S. et al.**) studied the effect of 1,2,4-trioxolanes in a pharmaceutical composition with betulin, which exhibits wound-healing properties, on indicators of oxidative stress and energy metabolism in the treatment of burns in an experiment on rats.

Authors from Novosibirsk and Saint Petersburg (**Gulyaeva M.A. et al.**) studied the therapeutic effect of the drug Molixan in the treatment of coronavirus infection in model animals – Syrian hamsters.

In current issue, you will find other articles on other interesting topics that will help broaden the horizons of readers. Our magazine strives to constantly develop and keeping its content up-to-date in order to remain one of the leading titles in its field. We express our gratitude to the authors for their work and interest in our journal, as well as to the reviewers for conducting high-quality reviews in a short time.

For citation: Rychkova L.V. Deputy editor-in-chief's preface to Issue 2, 2024. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(2): 5-8. doi: 10.29413/ABS.2024-9.2.1

СОДЕРЖАНИЕ

ПРЕДИСЛОВИЕ ЗАМЕСТИТЕЛЯ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Предисловие заместителя главного редактора к № 2 (2024). Рычкова Л.В. 5

ДИСКУССИОННЫЕ СТАТЬИ, ЛЕКЦИИ, НОВЫЕ ТРЕНДЫ МЕДИЦИНСКОЙ НАУКИ

Мелатонин и микробиота кишечника. Гаращенко Н.Е., Семёнова Н.В., Колесникова Л.И. 12

Низкоинтенсивное воспаление в постковидном периоде как стратегическая цель лечения и реабилитации. Белоглазов В.А., Яцков И.А., Усеинова Р.Х. 24

Сравнительный анализ влияния лекарственных препаратов, снижающих внутриглазное давление, на первичную культуру эпителия роговицы человека и immortalized клеточную линию A549. Фисенко Н.В., Суббот А.М., Юсеф Юсеф, Осипян Г.А., Панова А.Д., Аглимутдинов Р.Р. 35

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

Клинический случай беременности, осложнённой тромботической тромбоцитопенической пурпурой. Семенова М.В., Саррахов Д.Д., Гилимханова А.Р., Камалова А.Р., Вахитов П.Г., Мусина А.А., Исламгараев Б.А. 50

БИОЛОГИЯ И МЕДИЦИНСКАЯ БИОЛОГИЯ

Соотношение показателей вегетативной регуляции сердечного ритма и социально-экономического благополучия у молодых людей 16–18 лет, проживающих в Арктической зоне РФ. Уханова А.В., Поскотинова Л.В. 58

ДЕМОГРАФИЯ

Кандасы и демографические процессы в Казахстане. Курганская В.Д., Шаукенова З.К., Дунаев В.Ю., Абрахматова Г.А. 67

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ

Влияние комбинации полиморфных генов на риск развития кишечных инфекций, индукцию регуляторных и эффекторных пептидов. Епифанцева Н.В. 80

Клинические и лабораторные прогностические факторы у пациентов с микст-инфекцией эритемной формы иксодового клещевого боррелиоза и клещевого энцефалита. Ильинских Е.Н., Филатова Е.Н., Семенова А.В., Самойлов К.В., Портнягина Е.В., Минова Ю.В., Колганова Г.Н. 87

ЛЕКЦИИ

Профилактика периоперационного ишемического инсульта после некардиохирургических и ненейрохирургических операций в свете Научного заяв-

CONTENTS

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF'S PREFACE

Deputy Editor-in-chief's preface to Issue 2, 2024. Rychkova L.V. 5

DISCUSSION PAPERS, LECTURES, NEW TRENDS IN MEDICAL SCIENCE

Melatonin and gut microbiome. Garashchenko N.E. Semanova N.V. Kolesnikova L.I. 12

Low-grade inflammation in the post-COVID period as a strategic goal of treatment and rehabilitation. Beloglazov V.A., Yatskov I.A., Useinova R.Kh. 24

Comparative analysis of the effect of drugs lowering intraocular pressure on a primary culture of human corneal epithelium and A549 immortalized cell line. Fisenko N.V., Subbot A.M., Yusef Yusef, Osipyany G.A., Panova A.D., Agliamutdinov R.R. 35

OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY

Clinical case of pregnancy complicated by thrombotic thrombocytopenic purpura. Semenova M.V., Sarra-khov D.D., Gilimkhanova A.R., Kamalova A.R., Vakhi-tov P.G., Musina A.A., Islamgaraev B.A. 50

BIOLOGY AND MEDICAL BIOLOGY

Correlation of indicators of heart rate autonomic regulation and socio-economic well-being in young people 16–18 years old living in the Arctic zone of the Russian Federation. Ukhanova A.V., Poskotinova L.V. 58

DEMOGRAPHY

Kandas and demographic processes in Kazakhstan. Kur-ganskaya V.D., Shaukenova Z.K., Dunaev V.Yu., Abra-khmatova G.A. 67

INFECTIOUS DISEASES

Influence of a polymorphic genes combination on the risk of developing intestinal infections, induction of regulatory and effector peptides. Epifantseva N.V. 80

Clinical and laboratory prognostic factors in patients with mixed infection of erythema form of ixodic tick-borne borreliosis and tick-borne encephalitis. Ilyin-skikh E.N., Filatova E.N., Semenova A.V., Samoylov K.V., Portnyagina E.V., Minakova Iu.V., Kolganova G.N. 87

LECTURES

Prevention of perioperative ischemic stroke after non-cardiac and non-neurosurgical operations in the light of the Scientific Statement and Guidelines for the Sec-

ления и Рекомендаций по вторичной профилактике ишемического инсульта и транзиторной ишемической атаки АНА/АСА. Часть 2: периоперационная антитромботическая терапия, диагностика, лечение. Янишевский С.Н., Коломенцев С.В., Вознюк И.А., Савелло А.В., Шерматюк Е.И., Литвиненко И.В.	98	ondary Prevention of Ischemic Stroke and Transient Ischemic Attack AHA/ASA 2021. Part 2: Perioperative antithrombotic therapy, diagnosis, treatment. Yanishevskiy S.N., Kolomencev S.V., Voznjouk I.A., Savello A.V., Shermatyuk E.I., Litvinenko I.V.	
МОРФОЛОГИЯ, ФИЗИОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ		MORPHOLOGY, PHYSIOLOGY AND PATHOPHYSIOLOGY	
Menopausal women with moderate and asymptomatic COVID-19: antioxidant defense system biomarkers. Semenova N.V., Vyurupaeva E.V., Kolesnikov S.I., Darenskaya M.A., Novikova E.A., Petrova A.G., Orlova E.A., Kolesnikova L.I.	112	Среднетяжёлое и бессимптомное течение COVID-19 у женщин в менопаузе: биомаркеры системы антиоксидантной защиты. Семёнова Н.В., Вырупаева Е.В., Колесников С.И., Даренская М.А., Новикова Е.А., Петрова А.Г., Орлова Е.А., Колесникова Л.И.	
Клеточный иммунитет у женщин 20–40 лет, проживающих в разных климатогеографических регионах. Щёголева Л.С., Шашкова Е.Ю., Сергеева Т.Б.	120	Cellular immunity in women aged 20–40 living in different climatic and geographic regions. Shchegoleva L.S., Shashkova E.Yu., Sergeeva T.B.	
Сравнительная оценка структурных изменений простаты в условиях выполнения биполярной плазменной и тулиевой лазерной энуклеации доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Нотов И.К., Залавина С.В., Машак С.В., Бгатова Н.П., Позднякова С.В., Савченко С.В., Нотов К.Г.	130	Comparative assessment of structural changes in the prostate after bipolar plasma and thulium fiber laser enucleation of benign prostatic hyperplasia. Notov I.K., Zalavina S.V., Mashak S.V., Bgatova N.P., Pozdnyakova S.V., Savchenko S.V., Notov K.G.	
НЕВРОЛОГИЯ И НЕЙРОХИРУРГИЯ		NEUROLOGY AND NEUROSURGERY	
Невралгия тройничного нерва на современном этапе: вопросы патофизиологии, классификации, диагностики и лечения (обзор литературы). Журкин А.Н., Семенов А.В., Шурьгина И.А., Лозовская Е.А., Сороковиков В.А., Самойлов Е.П.	141	Trigeminal neuralgia at the present stage: Pathophysiology, classification, diagnosis and treatment (literature review). Zhurkin A.N., Semenov A.V., Shurygina I.A., Lozovskaya E.A., Sorokovikov V.A., Samoylov E.P.	
ОНКОЛОГИЯ		ONCOLOGY	
Перспективы применения метода HIPEC в лечении распространённого канцероматозного поражения при раке яичников (ретроспективное исследование). Радостев С.И., Коломиец Л.А., Шелехов А.В., Зубков Р.А., Мориков Д.Д., Медведников А.А.	152	HIPEC application potential in the treatment of extensive carcinomatosis in ovarian cancer (retrospective study). Radostev S.I., Kolomiets L.A., Shelekhov A.V., Zubkov R.A., Morikov D.D., Medvednikov A.A.	
ОФТАЛЬМОЛОГИЯ		OPHTHALMOLOGY	
Возможности применения нейросетевого анализа в диагностике синдрома «сухого глаза». Таскина Е.С., Соловьёва А.А., Мудров В.А., Харинцева С.В.	161	Possibilities of using neural network analysis in the diagnosis of dry eye syndrome. Taskina E.S., Solovyova A.A., Mudrov V.A., Kharintseva S.V.	
Гранулематоз с полиангиитом, осложнённый поражением придаточного аппарата глаза и сосудистыми изменениями сетчатки и хориоидеи (обзор литературы с клиническим случаем). Толстов П.В., Жукова С.И., Калягин А.Н., Александрова Ю.В., Максикова Т.М., Рыжкова О.В., Синьков А.В.	172	Granulomatosis with polyangiitis, complicated by ocular adnexa lesion and vascular changes in retina and choroid (literature review with a clinical case). Tolstov P.V., Zhukova S.I., Kalyagin A.N., Aleksandrova Ju.V., Maksikova T.M., Ryzhkova O.V., Sinkov A.V.	
ПЕДИАТРИЯ		PEDIATRICS	
Качество жизни ребёнка с постковидным синдромом (клинический случай). Махмутов Р.Ф., Пошехонова Ю.В., Лихобабина О.А.	183	Quality of life of a child with post-COVID syndrome (clinical case). Makhmudov R.F., Poshekhonova J.V., Likhobabina O.A.	
ТРАВМАТОЛОГИЯ		TRAUMATOLOGY	
Гистологические особенности строения сухожилия длинной головки двуглавой мышцы плеча у паци-		Histological features of the structure of the long head of biceps brachii tendon in patients with concomitant	

ентов с сопутствующими повреждениями вращательной манжеты плеча. Колмаков Д.О., Загородный Н.В., Королев А.В., Ильин Д.О., Ушкова О.Г.

191

ФАРМАКОЛОГИЯ И ФАРМАЦИЯ

Оценка терапевтического действия препарата «Моликсан» при лечении сирийских хомяков, экспериментально заражённых вирусом SARS-CoV-2. Гуляева М.А., Шестопалова Л.В., Дин С., Алексеев А.Ю., Мархаев А.Г., Филиппова А.Ю., Антонов В.Г., Трашков А.П., Шестопалов А.М.

203

ФТИЗИАТРИЯ

Рецидивирующие инфекции верхних и нижних отделов респираторного тракта у детей: оценка предикторной значимости при моноинфекции туберкулёза и коинфекции ВИЧ. Шугаева С.Н., Пашкова Л.П., Васильева Е.И., Звонкова С.Г., Кошкина О.Г., Огарков О.Б.

213

ХИРУРГИЯ

Гибридное лечение рецидивирующего венозного мезентериального тромбоза с некрозом тонкой кишки. Григорьев С.Е., Новожилов А.В., Григорьев Е.Г.

220

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Взаимосвязь сфинголипидных механизмов с окислительным стрессом и изменениями митохондрий при функциональной разгрузке постуральных мышц. Протопопов В.А., Секунов А.В., Панов А.В., Брындина И.Г.

228

Влияние композитного коллагенсодержащего гидрогеля на функциональную активность фибробластов после кислотно-индуцированного повреждения *in vitro*. Марков П.А., Еремин П.С., Гильмутдинова И.Р., Гребень А.И., Костромина Е.Ю., Соколов А.С., Артемьева И.А.

243

Фармацевтическая композиция 1,2,4-триоксоланов с бетулином в рыбьем жире. Влияние на окислительный и энергетический метаболизм при лечении ожогов у крыс. Малыгина Д.С., Ястребов П.В., Фаянс А.Э., Спицкая И.В., Есипович А.Л., Соловьева А.Г., Перetyagin П.В., Мельникова Н.Б.

253

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Эпизоотолого-эпидемиологическая ситуация по сибирской язве в Сибири и на Дальнем Востоке (1985–2023 гг.). Дугаржапова З.Ф., Кравец Е.В., Балахонов С.В.

264

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ И ЮБИЛЕИ

Героическая история Института эпидемиологии и микробиологии (1941–1945 гг.) и основные достижения настоящего времени. Данчинова Г.А., Колесников С.И., Колесникова Л.И., Огарков О.Б., Рычкова Л.В.

272

injuries of the rotator cuff. Kolmakov D.O., Zagorodny N.V., Korolev A.V., Ilyin D.O., Ushkova O.G.

PHARMACOLOGY AND PHARMACY

Assessment of the therapeutic effect of the drug Molixan in the treatment of Syrian hamsters experimentally infected with the SARS-CoV-2 virus. Gulyaeva M.A., Shestopalova L.V., Din X., Alekseev A.Yu., Markhaev A.G., Filippova A.Yu., Antonov V.G., Trashkov A.P., Shestopalov A.M.

PHTHISIOLOGY

Recurrent upper and lower respiratory tract infections in children: Assessment of predictive value in tuberculosis and HIV coinfection. Shugaeva S.N., Pashkova L.P., Vasilyeva E.I., Zvonkova S.G., Koshkina O.G., Ogarkov O.B.

SURGERY

Hybrid treatment of recurrent venous mesenteric thrombosis with small intestinal necrosis. Grigoryev S.E., Novozhilov A.V., Grigoryev E.G.

EXPERIMENTAL RESEARCHES

The relationship of sphingolipid mechanisms with oxidative stress and changes in mitochondria during functional unloading of postural muscles. Protopopov V.A., Sekunov A.V., Panov A.V., Bryndina I.G.

Effect of composite collagen containing hydrogel on the functional activity of fibroblasts after acid-induced *in vitro* injury. Markov P.A., Eremin P.S., Gilmudinova I.R., Greben A.I., Kostromina E.Yu., Sokolov A.S., Artemyeva I.A.

Pharmaceutical composition of 1,2,4-trioxolanes with betulin in fish oil. Effect on oxidative and energy metabolism in the treatment of burns in rats. Malygina D.S., Yastrebov P.V., Fayans A.E., Spitskaya I.V., Esipovich A.L., Soloveva A.G., Peretyagin P.V., Melnikova N.B.

EPIDEMIOLOGY

Epizootological and epidemiological situation of anthrax in Siberia and the Far East (1985–2023). Dugarzhapova Z.F., Kravets E.V., Balakhonov S.V.

HISTORY OF MEDICINE AND ANNIVERSARIES

Heroic history of the Institute of Epidemiology and Microbiology (1941–1945) and the main achievements of the present time. Danchinova G.A., Kolesnikov S.I., Kolesnikova L.I., Ogarkov O.B., Rychkova L.V.

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

МЕЛАТОНИН И МИКРОБИОТА КИШЕЧНИКА

Гаращенко Н.Е.,
Семёнова Н.В.,
Колесникова Л.И.

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

Автор, ответственный за переписку:
Гаращенко Надежда Евгеньевна,
e-mail: nadzelin@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Изучение микробиома человека в последние годы привело к созданию теории «Ось кишечник – мозг», которая предполагает наличие взаимосвязи между бактериальным сообществом кишечника и его метаболитами и химическими соединениями, а также физиологическими и патологическими процессами головного мозга. Одним из потенциальных звеньев в этой взаимосвязи считается мелатонин.

В обзоре представлена краткая информация о синтезе, метаболизме и эффектах мелатонина в организме. Рассмотрены общие паттерны влияния мелатонина на микробиоту кишечника в различных условиях, таких как пероральное и интраперитонеальное введение мелатонина, депривация сна, а также результаты изучения микробного сообщества с измерением уровня гормона.

Приведены результаты для семейств и отдельных родов микроорганизмов, полученные в исследованиях на животных моделях или при изучении заболеваний. В статье также отмечены некоторые дополнительные параметры, предположительно имеющие отношение к взаимодействию мелатонина с микробиотой кишечника. Отдельное внимание уделено бутирату как одному из наиболее изученных возможных участников этого взаимодействия. Изучение взаимосвязи между мелатонином и микробиомом представляет интерес для фундаментальной науки и практической медицины.

Поиск литературных источников был осуществлён с использованием электронных информационных ресурсов PubMed и eLibrary.

Ключевые слова: мелатонин, микробиом, бутират, депривация сна, ось «кишечник – мозг»

Статья поступила: 21.03.2024
Статья принята: 07.05.2024
Статья опубликована: 31.05.2024

Для цитирования: Гаращенко Н.Е., Семёнова Н.В., Колесникова Л.И. Мелатонин и микробиота кишечника. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(2): 12-23. doi: 10.29413/ABS.2024-9.2.2

MELATONIN AND GUT MICROBIOME

**Garashchenko N.E.
Semenova N.V.
Kolesnikova L.I.**

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

Corresponding author:
Nadezhda E. Garashchenko,
e-mail: nadzelin@mail.ru

ABSTRACT

In recent years, studies of the human microbiome have led to the development of the gut-brain axis theory, which proposes a relationship between the gut bacterial community and its metabolites and chemical compounds, as well as physiological and pathological processes in the brain. Melatonin is considered one of the potential links in this relationship.

The review provides brief information about the synthesis, metabolism and effects of melatonin in the body. General patterns of the effect of melatonin on the intestinal microbiota under various conditions, such as oral and intraperitoneal melatonin administration, sleep deprivation, as well as the results of studying the microbial community with measurement of hormone levels are considered.

Results are presented for families and individual genera of microorganisms and are obtained from studies in animal models or in the research of diseases. The article also notes some additional parameters which are supposed to be relevant to the interaction of melatonin with gut microbiome. Special attention is paid to butyrate as one of the most studied possible parts in this interaction. Studying the relationship between melatonin and microbiome is of interest for basic science and practical medicine.

Literature search was carried out using electronic information resources PubMed and eLibrary.

Key words: melatonin, microbiome, butyrate, sleep deprivation, gut-brain axis

Received: 21.03.2024
Accepted: 07.05.2024
Published: 31.05.2024

For citation: Garashchenko N.E. Semenova N.V. Kolesnikova L.I. Melatonin and gut microbiome. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(2): 12-23. doi: 10.29413/ABS.2024-9.2.2

ВВЕДЕНИЕ

Микробиом кишечника человека представляет собой сложную систему. За последние десятилетия были получены данные, свидетельствующие о существовании взаимосвязи между составом и функционированием бактериального сообщества кишечника человека и различными заболеваниями и состояниями организма. Благодаря более фундаментальному пониманию роли кишечного микробиома появились новые терапевтические стратегии и клинические подходы [1–6]. В последнее десятилетие широкое признание получила теория о том, что кишечник и мозг находятся в постоянной двунаправленной связи, основным компонентом которой является кишечная микробиота, и образуют так называемую ось «кишечник – мозг». Корреляция между нарушениями сна и дисбиотическими изменениями в кишечнике позволила предположить, что одним из звеньев взаимосвязи в исследуемой оси может являться мелатонин как основной регулятор циркадных ритмов [7–10]. Целью данной работы является анализ подходов и изучение дизайнов исследований, применяемых для изучения данного вопроса, а также характеристика результатов проведённых исследований в указанном направлении. Поиск информации осуществлялся в базах данных PubMed и eLibrary по ключевым словам: мелатонин + микробиом.

МЕЛАТОНИН: СИНТЕЗ, МЕТАБОЛИЗМ, ЭФФЕКТЫ

Мелатонин является уникальным гормоном, синхронизирующим эндогенные циркадианные ритмы работы организма, его физиологию и взаимодействие с окружающей средой. Его также называют гормоном сна. Мелатонин обладает антиоксидантными свойствами; существует мнение, что эта функция мелатонина является основной и филогенетически наиболее древней. Помимо этого, он играет роль в углеводном обмене, влияет на секрецию лептина, адипонектина, инсулина, а также на пролиферацию адипоцитов и пищевое поведение [11–14].

Мелатонин синтезируется из аминокислоты триптофан, которая путём гидроксирования и декарбоксилирования превращается в серотонин, из которого мелатонин вырабатывается при помощи ферментов N-ацетилтрансферазы и гидроксиндол-О-метилтрансферазы [15]. Мелатонин вырабатывается не только в шишковидной железе, но также в желудочно-кишечном тракте, головном мозге, печени, почках, надпочечниках, сердце, тимусе, половых железах, плаценте, матке, тромбоцитах, эозинофильных лейкоцитах, естественных киллерах и других клетках иммунной системы [16, 17]. Гистологические исследования установили высокий уровень гормона в тканях желудочно-кишечного тракта, при этом окрашивание эпителия мелатонином было наиболее сильным в толстой и прямой кишке. Эти же срезы также демонстрировали высокий

уровень эпителиальной экспрессии рецепторов мелатонина: MT1 и MT2 [18, 19].

Мелатонин представляет собой жирорастворимое соединение, которое легко проникает через клеточные мембраны и гематоэнцефалический барьер [20]. Считается, что гормон не аккумулируется в клетках, а сразу высвобождается [21]. Мелатонин из кишечника транспортируется через воротную вену в печень, где метаболизируется до 6-сульфатоксимелатонина, экскреция которого с мочой отражает показатели синтеза и метаболизма этого гормона [22].

Предполагается, что передача сигналов мелатонина может быть аутокринной, паракринной и/или эндокринной, и многочисленные роли, приписываемые ему, зависят от органа и физиологического контекста. Результаты исследования свидетельствуют о том, что синтез мелатонина возможен в желудочно-кишечном тракте и поджелудочной железе, где также обнаружены его рецепторы. Это согласуется с предположениями о том, что мелатонин способен влиять на моторику кишечника, проницаемость кишечного эпителия, функцию сосудов желудочно-кишечного тракта и работу защитных механизмов [18]. Существует вероятность, что по крайней мере одна функция мелатонина, синтезирующегося в желудочно-кишечном тракте, может заключаться в экзокринном сигнале для микробиома [23].

В настоящее время доказана важная роль мелатонина в работе антиоксидантных систем организма за счёт захвата свободных радикалов кислорода и гидроксила кольцом пиррола мелатонина, а также участия гормона в экспрессии генов глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы, супероксиддисмутазы и каталазы и повышения ферментативной активности в фармакологических и физиологических дозах [24]. Большую часть времени кишечник адекватно реагирует на окислительный стресс, но с возрастом или в условиях, усугубляющих продукцию активных форм кислорода и/или активных форм азота, защитных сил недостаточно, что способствует развитию заболеваний [25, 26], в том числе кишечной патологии [27, 28]. Исследования в данном направлении актуальны, однако малочисленны.

ВЛИЯНИЕ МЕЛАТОНИНА НА КИШЕЧНУЮ МИКРОБИОТУ

Для изучения воздействия мелатонина на микробное сообщество кишечника используются различные объекты исследования, применяются манипуляции с мелатонином, бактериями, а также с продолжительностью сна. Помимо этого, используется измерение уровня мелатонина крови или гистохимический анализ (табл. 1).

Наиболее часто исследователи отмечают изменение соотношения Firmicutes и Bacteroidetes, структуры микробиома и доли определённых родов или семейств. Одним из основных вопросов, окончательный ответ на который, возможно, будет получен в будущем, является вклад эпифизарного мелатонина в функционирование кишечного микробного сообщества. Существуют дан-

ТАБЛИЦА 1
ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЙ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ
МЕЛАТОНИНА И МИКРОБИОМА

TABLE 1
THE RESEARCH DESIGN OF MELATONIN-MICROBIOME
INTERACTION

Название	Объект	Мелатонин	Микробиом	Ссылка
Melatonin attenuates microbiota dysbiosis of jejunum in short-term sleep deprived mice Мелатонин нормализует микрофлору тощей кишки у мышей с кратковременным лишением сна	Мышь	Депривация сна + восполняющее введение (интраперитонеальные инъекции)	Снижение Bacteroidaeae и Prevotellaceae; увеличение Moraxellaceae и Aeromonadaceae. Увеличение соотношения Firmicutes – Bacteroidetes. Введение мелатонина восстановило структуру микробиоты.	[29]
Melatonin reprogramming of gut microbiota improves lipid dysmetabolism in high-fat diet-fed mice Влияние мелатонина на кишечную микробиоту способствует коррекции нарушений липидного обмена у мышей, получавших диету с высоким содержанием жиров	Мышь	Пероральный приём	Увеличение содержания <i>Lactobacillus</i> ; снижение <i>Burkholderiales</i> , <i>Alistipes</i> и <i>Parasutterella</i> . Снижение соотношения Firmicutes – Bacteroidetes. Изменения были вызваны диетой с высоким содержанием жиров.	[30]
Effects of the maternal gut microbiome and gut-placental axis on melatonin efficacy in alleviating cadmium-induced fetal growth restriction Влияние микробиома кишечника матери и оси кишечник – плацента на роль мелатонина в снижении задержки роста плода, вызванной кадмием	Мышь	Интраперитонеальное введение	Относительное содержание <i>Fusobacterium</i> и <i>Veillonella</i> было снижено, а <i>Faecalibacterium</i> и <i>Akkermansia</i> – повышено в группе, получавшей мелатонин и кадмий, в сравнении с группой, получавшей только кадмий. В сравнении с контрольной группой в группе, получавшей кадмий, относительное содержание Bacteroidetes было снижено, а Firmicutes – повышено. Данные изменения нивелировались мелатонином.	[31]
Human and rat gut microbiome composition is maintained following sleep restriction Состав микробиома кишечника человека и крысы сохраняется в условиях ограничения сна	Человек, крыса	Ограничение сна	Статистически значимые изменения не выявлены	[32]
Melatonin prevents obesity through modulation of gut microbiota in mice Мелатонин предотвращает развитие ожирения путём воздействия на микробиоту кишечника у мышей	Мышь	Применение мелатонина	Снижение соотношения Firmicutes – Bacteroidetes. Увеличение содержания <i>Akkermansia</i> . Изменения были вызваны диетой с высоким содержанием жиров	[33]
Gut microbiota and glucometabolic alterations in response to recurrent partial sleep deprivation in normal-weight young individuals Микробиота кишечника и глюкометаболические изменения в условиях периодического частичного лишения сна у молодых людей с нормальным весом	Человек	Частичное лишение сна	Увеличение соотношения Firmicutes – Bacteroidetes; повышенное содержание Coriobacteriaceae и Erysipelotrichaceae, пониженное содержание Tenericutes.	[34]
Melatonin in the colon modulates intestinal microbiota in response to stress and sleep deprivation Мелатонин в толстой кишке влияет на структуру микробиоты кишечника в условиях стресса и лишения сна	Мышь	Лишение сна и стресс, спровоцированный водой, с измерением уровня мелатонина – зафиксировано статистически значимое снижение при лишении сна или стрессе	В экспериментальных группах были снижены Lactobacillales, повышены Erysipelotrichales и Enterobacteriales. При применении мелатонина возросло содержание <i>Akkermansia muciniphila</i> и <i>Lactobacillus</i> , снизилось содержание <i>Bacteroides massiliensis</i> и Erysipelotrichaceae.	[35]

ТАБЛИЦА 1 (продолжение)

TABLE 1 (continued)

Human gut bacteria are sensitive to melatonin and express endogenous circadian rhythmicity Бактерии кишечника человека чувствительны к мелатонину и подчиняются эндогенному циркадному ритму	Бактерии <i>in vitro</i>	Мелатонин в агаре	Усиление активности <i>Enterobacter aerogenes</i> , отсутствие влияния на <i>Escherichia coli</i> и <i>Klebsiella pneumoniae</i> .	[36]
Increased expression of colonic mucosal melatonin in patients with irritable bowel syndrome correlated with gut dysbiosis Повышенная экспрессия мелатонина слизистой оболочкой толстой кишки у пациентов с синдромом раздражённого кишечника коррелирует с дисбактериозом кишечника	Человек, крыса, клетки	Гистохимическая оценка уровня экспрессии	Мелатонин может увеличить численность <i>Roseburia</i> и <i>Lachnospira</i> за счёт стимулирования секреции слизи, что в свою очередь стимулирует экспрессию мелатонина. Формируется положительная обратная связь.	[19]
<i>Roseburia hominis</i> increases intestinal melatonin level by activating p-CREB-AANAT pathway <i>Roseburia hominis</i> повышает уровень мелатонина в кишечнике путём активации пути p-CREB-AANAT	Крыса	Гистохимическая оценка уровня. <i>Roseburia hominis</i> повысила уровень мелатонина в кишечнике крыс	Пероральное введение <i>Roseburia hominis</i> .	[37]
Melatonin-mediated colonic microbiota metabolite butyrate prevents acute sleep deprivation-induced colitis in mice Мелатонин-опосредованный метаболит микробиоты толстой кишки бутират предотвращает развитие острого колита у мышей в условиях лишения сна	Мышь, Клетки	Депривация сна + восполняющее введение	В группе депривации сна в сравнении с контрольной группой доля Firmicutes и Proteobacteria значительно увеличилась, а доля Bacteroidetes и Verrucomicrobia – значительно снизилась. В частности значительно снизилось содержание кишечных <i>Faecalibacterium</i> . В группе, получавшей мелатонин, статистически значимых различий с контрольной группой не выявлено.	[38]
Melatonin mitigates oxazolone-induced colitis in microbiota-dependent manner Мелатонин облегчает проявления колита, вызванного оксазолоном, в зависимости от состава микробиоты	Человек (пациенты и волонтеры), мышь (исследование воздействия мелатонина на микробиоту на животных моделях)	Применение мелатонина	Содержание Verrucomicrobiota и Actinobacteria в группе, получавшей мелатонин, было выше. Также в группе, получавшей мелатонин, по сравнению с группой, не получавшей мелатонин, наблюдалось значительное снижение доли <i>Desulfovibrio</i> , Lachnospiraceae и Peptococcaceae, увеличение доли <i>Bifidobacterium</i> .	[39]
Gut microbiota mediate melatonin signalling in association with type 2 diabetes Микробиота кишечника опосредует передачу сигналов мелатонина при сахарном диабете 2-го типа	Человек	Измерение уровня мелатонина в плазме крови	Более высокое содержание <i>Bifidobacterium</i> , <i>Fusobacterium</i> , <i>Acidaminococcus</i> , <i>Cetobacterium</i> коррелировало с более низким уровнем мелатонина. Более высокая распространенность <i>Coprococcus</i> , <i>Barnesiella</i> , <i>Faecalibacterium</i> коррелировала с более высоким уровнем мелатонина.	[40]
The gut microbiota and associated metabolites are altered in sleep disorder of children with autism spectrum disorders Микробиота кишечника и метаболиты кишечных бактерий изменяются при нарушениях сна у детей с расстройствами аутистического спектра	Человек	Уровень мелатонина в кале	Уровень мелатонина положительно коррелировал с численностью <i>Faecalibacterium</i> и <i>Agathobacter</i> .	[41]

ные о том, что удаление эпифиза не привело к изменению уровня содержания мелатонина в кишечнике. Также цикличность синтеза мелатонина в кишечнике коррелировала сильнее с приёмом пищи, а не со световыми изменениями [42]. При этом, однако, депривация сна как фактор влияния на мелатонин эпифиза вызывала изменения микробиома. При исследовании влияния депривации сна на микробиоту кишечника у мышей установлено развитие окислительного стресса, повышение выработки провоспалительных и подавление выработки противовоспалительных факторов в тонком кишечнике с изменением состава микроорганизмов и дисбалансом кишечного гомеостаза. Недостаток сна негативно повлиял на показатель α -разнообразия, а также вызвал относительное увеличение содержания Firmicutes и снижение содержания Bacteroidetes. Помимо этого, был отмечен рост двух представителей Proteobacteria – Moraxellaceae и Aeromonadaceae. Назначение мелатонина мышам, лишённым сна, подавляло окислительный стресс в кишечнике, вызывая снижение содержания активных форм кислорода и выработки провоспалительных факторов по сравнению с мышами, лишёнными сна, без дополнительного введения мелатонина. Также наблюдалась нормализация структуры кишечной микробиоты до показателей, сравнимых с результатами, полученными от контрольной группы [29]. Вышеописанные данные согласуются с другими работами в этой области: авторы также пришли к выводу, что мелатонин устраняет дисбактериоз кишечной микробиоты у мышей. Их результаты продемонстрировали роль мелатонина в облегчении вызванных ограничением сна нарушений кишечной микробиоты. Так, приём мелатонина снизил индуцированный лишением сна окислительный стресс кишечника, уменьшил секрецию кишечных воспалительных цитокинов и нивелировал изменения в бактериальном сообществе, такие как снижение относительного содержания *Lactobacillus* и рост Firmicutes, *Helicobacter* и *Clostridium*. Примечательно, что в данном эксперименте мелатонин не повлиял на относительное содержание Bacteroidetes. Значительное снижение данного показателя было отмечено в группе с ограничением сна, однако назначение мелатонина не привело к статистически значимым изменениям. Тем не менее, соотношение Firmicutes и Bacteroidetes в группе, получавшей мелатонин, было ниже, чем в группе с ограничением сна, но выше, чем в контрольной группе [43]. Соотношение Firmicutes и Bacteroidetes является важным показателем структурных изменений микробиоты кишечника [34, 44]. Исследование выявило большую разницу в численности Firmicutes и Bacteroidetes в группе лишённых сна, что указывает на индуцированный лишением сна дисбаланс кишечной микробиоты. Напротив, назначение мелатонина нивелировало изменения, вызванные лишением сна, и улучшило состояние микробиоты в тощей кишке. Таким образом, учёные пришли к выводу, что мелатонин устраняет кишечный дисбиоз у мышей при лишении сна [43].

Помимо микробиоты, мелатонин может влиять на слизистую оболочку тонкой кишки. Слизистая оболочка тонкой кишки является не только основным ме-

стом переваривания и всасывания питательных веществ, но и барьером для патогенных микроорганизмов в пищеварительном тракте. Недавно исследовательская группа обнаружила, что у мышей с депривацией сна значительно снижается уровень мелатонина в плазме с одновременным повреждением слизистой оболочки тонкой кишки и механического барьера. Эти данные свидетельствуют о том, что мелатонин может участвовать в восстановлении нарушенного гомеостаза кишечника, вызванного лишением сна. Однако данное исследование также показало, что добавление мелатонина мышам, лишённым сна, значительно увеличивало его содержание в плазме до уровня мелатонина контрольной группы, при этом повреждение слизистой оболочки кишечника значительно снижалось [45]. Кроме того, введение мелатонина может не только обратить вспять дисбактериоз, но и повысить концентрацию ацетата, что восстанавливает метаболизм липидов у мышей, нарушенный диетой с высоким содержанием жиров [30]. Результаты многочисленных исследований демонстрировали непосредственное влияние мелатонина на различные процессы в организме, включая поддержание антиоксидантного баланса, противоопухолевую активность, противовоспалительные реакции. Однако данных, подтверждающих влияние мелатонина, опосредованное микробиотой кишечника, на различные процессы организма представлено значительно меньше [46].

Следующий эксперимент был поставлен группой учёных из Китая. Согласно их выводам, мелатонин может нормализовать состав кишечной микрофлоры, нарушения которого спровоцированы инъекциями кадмия. Кадмий является одним из средовых факторов, оказывающих влияние на рост кишечной микробиоты. В исследовании тестировалась комплексная гипотеза. В числе результатов были данные о том, что по сравнению с контрольной группой группа, получавшая кадмий, имела более низкую относительную численность Bacteroidetes при более высоком уровне Firmicutes. Однако в группе, получавшей мелатонин и кадмий, относительная численность Bacteroidetes была выше, в то время как Firmicutes – меньше, чем в группе, получающей только кадмий, что свидетельствует о положительном влиянии мелатонина на состав микробиоты [31]. Однако в другом исследовании авторы не получили статистически значимых различий в структуре микробиома у людей и крыс с нарушением сна [32].

Таким образом, несмотря на то, что многие исследования продемонстрировали отрицательную корреляцию уровня мелатонина с соотношением Firmicutes – Bacteroidetes [29–31, 33], вопрос о том, как мелатонин, полученный кишечником из разных источников, влияет на микробиом, остаётся недостаточно изученным.

ВОЗДЕЙСТВИЕ МЕЛАТОНИНА НА ОТДЕЛЬНЫЕ СЕМЕЙСТВА МИКРООРГАНИЗМОВ

В последние годы активно изучается влияние мелатонина не только на микробное сообщество в целом, но и на отдельные семейства микроорганизмов (табл. 2).

ТАБЛИЦА 2
СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ МИКРОБИОМА
ПОД ВЛИЯНИЕМ ИЗМЕНЕНИЯ УРОВНЯ МЕЛАТОНИНА

TABLE 2
SPECIFIC CHANGES IN MICROBIOME UNDER MELATONIN
FLUCTUATION CONDITIONS

Объект влияния (семейство)	Объект влияния (род)	Мелатонин	Изменение содержания бактерий	Ссылка
Prevotellaceae		1. Депривация сна 2. Интраперитонеальное введение	1. Снижение 2. Восстановление	[29]
Moraxellaceae		1. Депривация сна 2. Интраперитонеальное введение	1. Увеличение 2. Восстановление	[29]
Aeromonadaceae		1. Депривация сна 2. Интраперитонеальное введение	1. Увеличение 2. Восстановление	[29]
Lactobacillaceae	<i>Lactobacillus</i>	1. Пероральный приём 2. Лишение сна или стресс	1. Увеличение 2. Снижение	[30, 35]
Sutterellaceae	<i>Parasutterella</i>	Пероральный приём	Снижение	[30]
Fusobacteriaceae	<i>Fusobacterium</i>	1. Интраперитонеальное введение 2. Низкий уровень	1. Снижение 2. Высокое содержание	[31, 40]
Fusobacteriaceae	<i>Cetobacterium</i>	Низкий уровень	Высокое содержание	[40]
Veillonellaceae	<i>Veillonella</i>	Интраперитонеальное введение	Снижение	[31]
Oscillospiraceae	<i>Faecalibacterium</i>	1. Интраперитонеальное введение 2. Депривация сна 3. Восполняющее введение 4. Высокий уровень 5. Высокий уровень	1. Увеличение 2. Снижение 3. Увеличение 4. Высокое содержание 5. Высокий уровень	[31, 38, 40, 41]
Akkermansiaceae	<i>Akkermansia</i>	1. Интраперитонеальное введение 2. Применение мелатонина 3. Применение мелатонина	1. Увеличение 2. Увеличение 3. Возросло содержание <i>Akkermansia muciniphila</i>	[31, 33, 35]
Coriobacteriaceae		Частичное лишение сна	Повышение	[34]
Erysipelotrichaceae		1. Частичное лишение сна 2. Применение мелатонина	1. Повышение 2. Снижение	[34, 35]
Lachnospiraceae		Применение мелатонина	Снижение	[39]
Lachnospiraceae	<i>Lachnospira</i>	Повышенный уровень	Повышение	[19]
Lachnospiraceae	<i>Roseburia</i>	Повышенный уровень	Повышение	[19, 37]
Lachnospiraceae	<i>Coproccoccus</i>	Высокий уровень	Высокий уровень	[40]
Lachnospiraceae	<i>Agathobacter</i>	Высокий уровень	Высокий уровень	[41]
Desulfovibrionaceae	<i>Desulfovibrio</i>	Применение мелатонина	Снижение	[39]
Peptococcaceae		Применение мелатонина	Снижение	[39]
Bifidobacteriaceae	<i>Bifidobacterium</i>	1. Применение мелатонина 2. Низкий уровень	1. Повышение 2. Высокое содержание	[39, 40]
Acidaminococcaceae	<i>Acidaminococcus</i>	Низкий уровень	Высокое содержание	[40]
Barnesiellaceae	<i>Barnesiella</i>	Высокий уровень	Высокий уровень	[40]

Исследование зарубежных коллег показало, что количество двух пробиотических микроорганизмов, Prevotellaceae и Bacteroidaceae, значительно уменьшилось в опытной группе после лишения сна. Однако заметно увеличилась численность патогенных бактерий Aeromonadaceae и Moraxellaceae, принадлежащих к типу Proteobacteria. Эти данные свидетельствуют о нарушении микробиоты тонкой кишки у лишенных сна мышей [29].

Предыдущие исследования также показали, что мелатонин влияет на содержание *Akkermansia*, соотношение Firmicutes – Bacteroidetes, а также на разнообразие и богатство микробиоты кишечника у мышей, получавших питание с высоким содержанием жиров, в эксперименте влияния мелатонина на микробиоту кишечника при избыточной массе тела [33], а также на подвижность и скопление кишечных бактерий *Enterobacter aerogenes* [44], что убедительно указывает на связь между мелатонином и микробиотой тонкой кишки [29].

Ещё одна серия экспериментов продемонстрировала, что введение мелатонина может изменить структуру микробиоты кишечника и способствовать восстановлению нормальной микрофлоры. Согласно полученным данным, введение мелатонина может повысить относительную численность родов *Bifidobacterium*, *Bacteroides* и *Ruminococcus* [46]. Другая группа учёных представила результаты исследования определения влияния водного стресса и лишения сна на кишечную микробиоту и роль мелатонина в стрессовом состоянии. Метагеномный анализ микробиоты показал обилие колиформной микробиоты при водном стрессе и лишении сна. Интраперитонеальное введение мелатонина ослабляло этот негативный эффект. Водный стресс и лишение сна вызвали снижение Lactobacillales и увеличение Erysipelotrichales и Enterobacteriales. Введение мелатонина увеличивало количество *Akkermansia muciniphila* и *Lactobacillus* и уменьшало количество *Bacteroides massiliensis* и Erysipelotrichaceae [35]. В вышеупомянутом исследовании приём мелатонина влиял на относительное содержание *Lactobacillus*, *Helicobacter* и *Clostridium* [43]. А в уже описанных экспериментах с кадмием по сравнению с группой, получающей тяжёлый металл, относительная численность *Fusobacterium* и *Veillonella* была ниже, а доля *Faecalibacterium* и *Akkermansia* – выше в группе, получающей мелатонин и кадмий [31].

В следующей работе учёные продемонстрировали, что мелатонин специфически увеличивает величину роения в культурах *Enterobacter aerogenes*, но не в *Escherichia coli* или *Klebsiella pneumoniae*. Роение происходит ежедневно, и трансформация *E. aerogenes* плазмидой lux, управляемой жгутиковым моторным белком, подтверждает температурно-компенсированный циркадный ритм активности люциферазы, который синхронизируется в присутствии мелатонина [36]. В другом исследовании той же группы предполагалось, что этот эффект специфичен для мелатонина, поскольку другие индолы не вызывали такой реакции [23].

Однако некоторые исследования показали, что мелатонин оказывает бактериостатическое действие

на *E. coli* при внутривенном инфицировании животного. Также было отмечено, что мелатонин снижает перекисное окисление липидов, уровень каталазы в тканях, а также уровни фактора некроза опухоли α , интерферона γ , интерлейкина 6, циклооксигеназы 2 и С-реактивного белка в сыворотке, при этом повышаются активность супероксиддисмутазы и уровень глутатиона у животных, инфицированных кишечной палочкой [36, 47]. Накапливается всё больше доказательств антибактериального действия мелатонина, включая защиту от повреждения бактериальными инфекциями [48]. Примечательно, что среди кишечных бактерий образование мелатонина было впервые описано у коммерческого штамма *E. coli* [49].

РОЛЬ БУТИРАТА В СИСТЕМЕ «МЕЛАТОНИН – МИКРОБИОМ»

Короткоцепочечные жирные кислоты оказывают плейотропное воздействие на организм человека, в частности бутират индуцирует синтез и продукцию муцина *in vitro* [44]. Также предполагается, что бутират поддерживает кишечный барьер и предотвращает связанное с его нарушением усиление окислительного стресса, иммуновоспалительной активности и увеличение циркулирующих липополисахаридов, что влияет на работу митохондрий и, следовательно, на метаболизм [50]. Бутират играет важную роль в физиологии кишечника: интравентральное введение бактерий, продуцирующих бутират, может предотвратить колит, спровоцированный недостатком сна [38].

В следующем проекте определили уровень мелатонина в толстой кишке и профили микробиоты у пациентов с синдромом раздражённого кишечника с преобладанием диареи и исследовали их взаимосвязь на животных моделях и линиях клеток. Авторы предположили, что разный состав микробиома может соответствовать разным уровням мелатонина в толстом кишечнике. Более того, некоторые виды *Clostridium* cluster XIVa, продуцирующие бутират, такие как *Roseburia* и *Lachnospira*, могут способствовать экспрессии мелатонина через бутират [19]. Показано, что бутират натрия может модулировать экспрессию ферментов, участвующих в синтезе мелатонина, и даже может приводить к повышению концентрации мелатонина в ткани тонкой кишки [51]. Это согласуется с ещё одним исследованием: были получены данные о том, что синтез мелатонина увеличивался в группе, получающей бутират натрия [52]. Другая группа учёных обнаружила, что применение *Roseburia hominis* значительно повышает уровень мелатонина в кишечнике. Концентрации пропионата и бутирата в кишечном содержимом были значительно повышены после зондового введения *Roseburia hominis*. Применение пропионата или бутирата увеличивало уровни мелатонина, 5-гидрокситриптамина, арилалкиламин-N-ацетилтрансферазы и фосфорилированного белка, связывающего элемент ответа циклический аденозинмонофосфат [37]. С другой стороны, в ещё одном исследова-

нии авторы показали, что мелатонин восстанавливает гомеостаз кишечной микробиоты, отмечая увеличение продукции *Faecalibacterium* и бутирата. *Faecalibacterium* – одна из наиболее распространённых в желудочно-кишечном тракте бактерий, продуцирующих бутират [38].

Таким образом, можно предположить, что во взаимосвязи между мелатонином и микробиомом есть важное промежуточное звено – бутират. Из вышеприведённых источников можно сделать вывод о существовании положительной взаимосвязи между уровнем бутирата и мелатонина. Однако для подтверждения этой гипотезы и установления механизма действия на данном этапе недостаточно данных.

ИССЛЕДОВАНИЯ ВЛИЯНИЯ МЕЛАТОНИНА НА МИКРОБИОМ ЧЕЛОВЕКА

Наиболее распространённым объектом для изучения взаимосвязи мелатонина и микробиома являются грызуны. Исследования на людях малочисленны; есть некоторые работы, включающие данные о животных и людях. Так, например, измеряли мелатонин в толстой кишке человека путём извлечения общих белков из биоптатов толстой кишки, но микробиом не был охарактеризован [39]. Ранее была представлена работа, в которой пересаживали образцы фекалий пациентов, страдающих воспалительными заболеваниями кишечника, и здоровых участников крысам. Уровни мелатонина слизистой оболочки толстой кишки оценивали иммуногистохимическими методами, а сообщества фекальной микробиоты в этом исследовании анализировали с использованием секвенирования 16S рДНК. Согласно полученным данным, в тканях пациентов была выявлена повышенная экспрессия мелатонина. Также было отмечено формирование дисбиотических нарушений в сравнении с контрольной группой, в частности тенденция к увеличению количества Firmicutes и снижению количества Bacteroidetes. Результаты фекальной трансплантации показали схожие изменения у крыс. Также значительно увеличилась численность *Faecalibacterium*, *Roseburia* и *Ruminococcus*. В группе животных, получивших трансплантат от пациента с воспалительным заболеванием кишечника, было отмечено увеличение экспрессии мелатонина в тканях кишечника. Авторы предположили, что изменение структуры микробиома кишечника приводит к аномальной секреции мелатонина [19].

На донорских штаммах кишечных бактерий в условиях *in vitro* продемонстрировано влияние мелатонина на циркадные паттерны роста и подвижности. *Enterobacter aerogenes* была подвержена влиянию изменения уровня мелатонина, увеличивая площадь распространения, в то время как *Escherichia coli* или *Klebsiella pneumoniae* не продемонстрировали чувствительность к воздействию [36]. В работе, уже упомянутой выше, проводились параллельные исследования влияния ограничения сна на крыс и людей. Однако изменений в микробиоме зафиксировано не было [32]. В другом исследовании ограничение сна у молодых мужчин

привело к повышению коэффициента соотношения Firmicutes – Bacteroidetes; помимо этого, было зафиксировано увеличение численности Coriobacteriaceae и Erysipelotrichaceae, снижение Tenericutes [34].

Также встречаются работы, посвящённые изучению определённой патологии. Недавно исследовали роль кишечной микробиоты во взаимосвязи уровня сывороточного мелатонина и сахарного диабета 2-го типа у населения Южного Китая. Согласно их результатам, более высокий уровень мелатонина в сыворотке был связан с более низким риском развития сахарного диабета 2-го типа. В эту связь была вовлечена опосредованная кишечной микробиотой передача сигналов мелатонина; в частности, в процесс могут быть вовлечены опосредованные *Bifidobacterium* и *Coprococcus* метаболиты триптофана [40]. Помимо этого, внимание учёных привлекли изменения в микробиоте кишечника и её метаболитах, коррелирующие с основными симптомами и проблемами со сном у детей с расстройствами аутистического спектра: снижаются количество *Faecalibacterium* и *Agathobacter*, уровень 3-гидроксимасляной кислоты и мелатонина и повышается уровень серотонина [41]. Наши соотечественники пытались выявить различия в таксономическом составе и содержании бактериальных генов, кодирующих ключевые ферменты, участвующие в метаболизме нейроактивных биомаркерных соединений, в метагеномах кишечной микробиоты детей с расстройствами аутистического спектра и нейротипичных детей. Они идентифицировали гены бактерий, участвующих в производстве мелатонина, но без количественной оценки уровня мелатонина [53]. Исследуя пациентов с расстройствами психики, авторы следующей работы проанализировали данные секвенирования всего метагенома, чтобы оценить изменения как в составе, так и в функциональном профиле кишечной микробиоты. Сравнительный таксономический анализ показал снижение содержания *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia hominis* и *Roseburia* кишечного происхождения, а также повышение содержания *Escherichia coli* и *Ruthenibacterium lactatiformans* у пациентов с большим депрессивным расстройством. Они наблюдали снижение уровня экспрессии бактериальных генов, кодирующих ключевые ферменты, участвующие в производстве аргинина, аспарагина, глутамата, глутамина, мелатонина, уксусной, масляной и конъюгированной линолевой кислот, а также спермидина у таких пациентов. В этом исследовании не было данных об уровне мелатонина [54].

Исследования на людях наиболее информативны с точки зрения релевантности полученных данных, однако объём исследований на данный момент недостаточен для комплексной характеристики взаимосвязи кишечного микробиома и мелатонина.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение роли кишечной микробиоты в различных метаболических процессах является быстро развивающейся областью. Мелатонин рассматривается как один

из возможных посредников в оси «кишечник – мозг». За последние пять лет значительно увеличилось количество работ, исследующих взаимосвязь между мелатонином и кишечными бактериями. Исходя из полученных результатов, мелатонин изменяет состав микробиоты кишечника, снижая или повышая содержание отдельных родов, восстанавливая нарушения, спровоцированные проблемами со сном, стрессом или другими негативными воздействиями. Механизм этого воздействия обсуждается, однако существует мнение, что бутират играет важную роль в опосредовании данного влияния. Также существуют предположения, что состав микробиома влияет на уровень мелатонина. Механизмы данных процессов могут быть исследованы в дальнейшем. Помимо этого, перспективным представляется изучение этой взаимосвязи в контексте различных патологических состояний.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ghosh TS, Shanahan F, O'Toole PW. The gut microbiome as a modulator of healthy ageing. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2022; 19(9): 565-584. doi: 10.1038/s41575-022-00605-x
2. Klimenko ES, Belkova NL, Romanitsa AI, Pogodina AV, Rychkova LV, Darenskaya MA. Differences in gut microbiota composition and predicted metabolic functions: A pilot study of adolescents with normal weight and obesity. *Bull Exp Biol Med*. 2022; 173(5): 628-632. doi: 10.1007/s10517-022-05601-4
3. Weersma RK, Zhernakova A, Fu J. Interaction between drugs and the gut microbiome. *Gut*. 2020; 69(8): 1510-1519. doi: 10.1136/gutjnl-2019-320204
4. Yang L, Hung LY, Zhu Y, Ding S, Margolis KG, Leong KW. Material engineering in gut microbiome and human health. *Research*. 2022; 2022: 9804014. doi: 10.34133/2022/9804014
5. 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
6. Suturina L, Belkova N, Igumnov I, Lazareva L, Danusevich I, Nadeliaeva I, et al. Polycystic ovary syndrome and gut microbiota: Phenotype matters. *Life*. 2022; 13(1): 7. doi: 10.3390/life13010007
7. Sasso JM, Ammar RM, Tenchov R, Lemmel S, Kelber O, Grieswelle M, et al. Gut microbiome-brain alliance: A landscape view into mental and gastrointestinal health and disorders. *ACS Chem Neurosci*. 2023; 14(10): 1717-1763. doi: 10.1021/acscchemneuro.3c00127
8. Wang B, Duan R, Duan L. Prevalence of sleep disorder in irritable bowel syndrome: A systematic review with meta-analysis. *Saudi J Gastroenterol*. 2018; 24(3): 141. doi: 10.4103/sjg.SJG_603_17
9. Wong RK, Yang C, Song G-H, Wong J, Ho K-Y. Melatonin regulation as a possible mechanism for probiotic (VSL#3) in irritable bowel syndrome: A randomized double-blinded placebo study. *Dig Dis Sci*. 2015; 60(1): 186-194. doi: 10.1007/s10620-014-3299-8
10. Семёнова Н.В., Мадаева И.М., Колесникова Л.И. Инсомния и циркадные ритмы мелатонина у женщин в менопаузе. *Acta biomedica scientifica*. 2018; 3(5): 16-21. [Semenova NV, Madaeva IM, Kolesnikova LI. Insomnia and circadian rhythms of melatonin in menopausal women. *Acta biomedica scientifica*. 2018; 3(5): 16-21. (In Russ.)]. doi: 10.29413/ABS.2018-3.5.2
11. Цветкова Е.С., Романцова Т.И., Полуэктов М.Г., Рунова Г.Е., Глинкина И.В., Фадеев В.В. Значение мелатонина в регуляции метаболизма, пищевого поведения, сна и перспективы его применения при экзогенно-конституциональном ожирении. *Ожирение и метаболизм*. 2021; 18(2): 112-124. [Tsvetkova ES, Romantsova TI, Poluektov MG, Runova GE, Glinkina IV, Fadeev VV. The importance of melatonin in the regulation of metabolism, eating behavior, sleep, and the prospects for the use of melatonin drugs for obesity treatment. *Obesity and Metabolism*. 2021; 18(2): 112-124. (In Russ.)]. doi: 10.14341/omet12279
12. Семенова Н.В., Мадаева И.М., Колесникова Л.И. Роль мелатонина как компонента антиоксидантной защиты при инсомнии в перименопаузе. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019; 119(7): 7-13. [Semenova NV, Madaeva IM, Kolesnikova LI. The role of melatonin as a component of the antioxidant defense system in perimenopausal women with insomnia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019; 119(7): 7. (In Russ.)]. doi: 10.17116/jnevro20191190717
13. Kolesnikova LI, Madaeva IM, Semenova NV, Suturina LV, Berdina ON, Sholohov LF, et al. Pathogenic role of melatonin in sleep disorders in menopausal women. *Bull Exp Biol Med*. 2013; 156(1): 104-106. doi: 10.1007/s10517-013-2289-8
14. Berdina ON, Madaeva IM, Bolshakova SE, Tsykunova MV, Sholokhov LF, Rashidova MA, et al. Circadian melatonin secretion in obese adolescents with or without obstructive sleep apnea. *Russ Open Med J*. 2020; 9(4): e0402. doi: 10.15275/rusomj.2020.0402
15. Kvetnoy I, Ivanov D, Mironova E, Evsyukova I, Nasyrov R, Kvetnaia T, et al. Melatonin as the cornerstone of neuroimmunoenocrinology. *Int J Mol Sci*. 2022; 23(3): 1835. doi: 10.3390/ijms23031835
16. Acuña-Castroviejo D, Escames G, Venegas C, Díaz-Casado ME, Lima-Cabello E, López LC, et al. Extrpineal melatonin: Sources, regulation, and potential functions. *Cell Mol Life Sci*. 2014; 71(16): 2997-3025. doi: 10.1007/s00018-014-1579-2
17. Cipolla-Neto J, Amaral FGD. Melatonin as a hormone: New physiological and clinical insights. *Endocr Rev*. 2018; 39(6): 990-1028. doi: 10.1210/er.2018-00084
18. Söderquist F, Hellström PM, Cunningham JL. Human gastroenteropancreatic expression of melatonin and its receptors MT1 and MT2. *PLoS One*. 2015; 10(3): e0120195. doi: 10.1371/journal.pone.0120195
19. Wang B, Zhu S, Liu Z, Wei H, Zhang L, He M, et al. Increased expression of colonic mucosal melatonin in patients with irritable bowel syndrome correlated with gut dysbiosis. *Genomics Proteomics Bioinformatics*. 2020; 18(6): 708-720. doi: 10.1016/j.gpb.2020.06.013
20. Yu H, Dickson EJ, Jung S-R, Koh D-S, Hille B. High membrane permeability for melatonin. *J Gen Physiol*. 2016; 147(1): 63-76. doi: 10.1085/jgp.201511526

21. Masters A, Pandi-Perumal SR, Seixas A, Girardin J-L, McFarlane SI. Melatonin, the hormone of darkness: From sleep promotion to Ebola treatment. *Brain Disord Ther.* 2014; 04(01): 1000151. doi: 10.4172/2168-975X.1000151
22. Chojnacki C. Evaluation of enterochromaffin cells and melatonin secretion exponents in ulcerative colitis. *World J Gastroenterol.* 2013; 19(23): 3602. doi: 10.3748/wjg.v19.i23.3602
23. Paulose JK, Cassone CV, Cassone VM. Aging, melatonin biosynthesis, and circadian clockworks in the gastrointestinal system of the laboratory mouse. *Physiol Genomics.* 2019; 51(1): 1-9. doi: 10.1152/physiolgenomics.00095.2018
24. Su W-L, Wu C-C, Wu S-FV, Lee M-C, Liao M-T, Lu K-C, et al. A review of the potential effects of melatonin in compromised mitochondrial redox activities in elderly patients with COVID-19. *Front Nutr.* 2022; 9: 865321. doi: 10.3389/fnut.2022.865321
25. Семёнова Н.В. Окислительный стресс и менопауза (обзор литературы). *Acta biomedica scientifica.* 2014; (2): 120-125. [Semyonova NV. Oxidative stress and menopause (review of literature). *Acta biomedica scientifica.* 2014; (2):120-125. (In Russ.)].
26. Панов А.В., Дикалов С.И., Даренская М.А., Рычкова Л.В., Колесникова Л.И., Колесников С.И. Митохондрии: старение, метаболический синдром и сердечно-сосудистая патология. Становление новой парадигмы. *Acta biomedica scientifica.* 2020; 5(4): 33-44. [Panov AV, Dikalov SI, Darenskaya MA, Rychkova LV, Kolesnikova LI, Kolesnikov SI. Mitochondria: aging, metabolic syndrome and cardiovascular diseases. Formation of a new paradigm. *Acta biomedica scientifica.* 2020; 5(4): 33-44. (In Russ.)]. doi: 10.29413/ABS.2020-5.4.5
27. Darenkaya M, Rychkova L, Semenova N, Belkova N, Kolesnikova L. The role of oxidative stress and changes in the composition of the gut microbiota in the genesis of adolescent obesity. *Int J Biomed.* 2022; 12(3): 344-348. doi: 10.21103/Article12(3)_RA3
28. Diaz De Barboza G, Guizzardi S, Moine L, Tolosa De Talamoni N. Oxidative stress, antioxidants and intestinal calcium absorption. *World J Gastroenterol.* 2017; 23(16): 2841. doi: 10.3748/wjg.v23.i16.2841
29. Gao T, Wang Z, Cao J, Dong Y, Chen Y. Melatonin attenuates microbiota dysbiosis of jejunum in short-term sleep deprived mice. *J Microbiol.* 2020; 58(7): 588-597. doi: 10.1007/s12275-020-0094-4
30. Yin J, Li Y, Han H, Chen S, Gao J, Liu G, et al. Melatonin reprogramming of gut microbiota improves lipid dysmetabolism in high-fat diet-fed mice. *J Pineal Res.* 2018; 65(4): e12524. doi: 10.1111/jpi.12524
31. Zhang H, Liu X, Zheng Y, Zha X, Elsabagh M, Zhang Y, et al. Effects of the maternal gut microbiome and gut-placental axis on melatonin efficacy in alleviating cadmium-induced fetal growth restriction. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2022; 237: 113550. doi: 10.1016/j.ecoenv.2022.113550
32. Zhang SL, Bai L, Goel N, Bailey A, Jang CJ, Bushman FD, et al. Human and rat gut microbiome composition is maintained following sleep restriction. *Proc Natl Acad Sci.* 2017; 114(8). doi: 10.1073/pnas.1620673114
33. Xu P, Wang J, Hong F, Wang S, Jin X, Xue T, et al. Melatonin prevents obesity through modulation of gut microbiota in mice. *J Pineal Res.* 2017; 62(4): e12399. doi: 10.1111/jpi.12399
34. Benedict C, Vogel H, Jonas W, Woting A, Blaut M, Schürmann A, et al. Gut microbiota and glucometabolic alterations in response to recurrent partial sleep deprivation in normal-weight young individuals. *Mol Metab.* 2016; 5(12): 1175-1186. doi: 10.1016/j.molmet.2016.10.003
35. Park YS, Kim SH, Park JW, Kho Y, Seok PR, Shin J-H, et al. Melatonin in the colon modulates intestinal microbiota in response to stress and sleep deprivation. *Intest Res.* 2020; 18(3): 325-336. doi: 10.5217/ir.2019.00093
36. Paulose JK, Wright JM, Patel AG, Cassone VM. Human gut bacteria are sensitive to melatonin and express endogenous circadian rhythmicity. *PLoS One.* 2016; 11(1): e0146643. doi: 10.1371/journal.pone.0146643
37. Song L, He M, Sun Q, Wang Y, Zhang J, Fang Y, et al. *Roseburia hominis* increases intestinal melatonin level by activating p-CREB-AANAT Pathway. *Nutrients.* 2021; 14(1): 117. doi: 10.3390/nu14010117
38. Gao T, Wang Z, Dong Y, Cao J, Chen Y. Melatonin-mediated colonic microbiota metabolite butyrate prevents acute sleep deprivation-induced colitis in mice. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(21): 11894. doi: 10.3390/ijms222111894
39. Zhao Z, Yuan X, Cui Y, Liu J, Shen J, Jin B, et al. Melatonin mitigates oxazolone-induced colitis in microbiota-dependent manner. *Front Immunol.* 2022; 12: 783806. doi: 10.3389/fimmu.2021.783806
40. Huang X, Qiu Y, Gao Y, Zhou R, Hu Q, He Z, et al. Gut microbiota mediate melatonin signalling in association with type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2022; 65(10): 1627-1641. doi: 10.1007/s00125-022-05747-w
41. Hua X, Zhu J, Yang T, Guo M, Li Q, Chen J, et al. The gut microbiota and associated metabolites are altered in sleep disorder of children with autism spectrum disorders. *Front Psychiatry.* 2020; 11: 855. doi: 10.3389/fpsy.2020.00855
42. Iesanu MI, Zahiu CDM, Dogaru I-A, Chitimus DM, Pircalabioru GG, Voiculescu SE, et al. Melatonin-microbiome two-sided interaction in dysbiosis-associated conditions. *Antioxidants.* 2022; 11(11): 2244. doi: 10.3390/antiox11112244
43. Wang T, Wang Z, Cao J, Dong Y, Chen Y. Melatonin prevents the dysbiosis of intestinal microbiota in sleep-restricted mice by improving oxidative stress and inhibiting inflammation. *Saudi J Gastroenterol.* 2022; 28(3): 209. doi: 10.4103/sjg.sjg_110_21
44. Wrzosek L, Miquel S, Noordine M-L, Bouet S, Chevalier-Curt MJ, Robert V, et al. *Bacteroides thetaiotaomicron* and *Faecalibacterium prausnitzii* influence the production of mucus glycans and the development of goblet cells in the colonic epithelium of a gnotobiotic model rodent. *BMC Biol.* 2013; 11(1): 61. doi: 10.1186/1741-7007-11-61
45. Gao T, Wang Z, Cao J, Dong Y, Chen Y. Melatonin alleviates oxidative stress in sleep deprived mice: Involvement of small intestinal mucosa injury. *Int Immunopharmacol.* 2020; 78: 106041. doi: 10.1016/j.intimp.2019.106041
46. Wu Y, He F, Zhang C, Zhang Q, Su X, Zhu X, et al. Melatonin alleviates titanium nanoparticles induced osteolysis via activation of butyrate/GPR109A signaling pathway. *J Nanobiotechnology.* 2021; 19(1): 170. doi: 10.1186/s12951-021-00915-3
47. Bishayi B, Adhikary R, Nandi A, Sultana S. Beneficial effects of exogenous melatonin in acute *Staphylococcus Aureus* and *Escherichia Coli* infection-induced inflammation and associated behavioral response in mice after exposure to short photoperiod. *Inflammation.* 2016; 39(6): 2072-2093. doi: 10.1007/s10753-016-0445-9

48. He F, Wu X, Zhang Q, Li Y, Ye Y, Li P, et al. Bacteriostatic potential of melatonin: therapeutic standing and mechanistic insights. *Front Immunol.* 2021; 12: 683879. doi: 10.3389/fimmu.2021.683879
49. Luo H, Schneider K, Christensen U, Lei Y, Herrgard M, Palsen BØ. Microbial synthesis of human-hormone melatonin at gram scales. *ACS Synth Biol.* 2020; 9(6): 1240-1245. doi: 10.1021/acssynbio.0c00065
50. Anderson G, Rodriguez M, Reiter RJ. Multiple sclerosis: Melatonin, orexin, and ceramide interact with platelet activation coagulation factors and gut-microbiome-derived butyrate in the circadian dysregulation of mitochondria in glia and immune cells. *Int J Mol Sci.* 2019; 20(21): 5500. doi: 10.3390/ijms20215500
51. Jin CJ, Engstler AJ, Sellmann C, Ziegenhardt D, Landmann M, Kanuri G, et al. Sodium butyrate protects mice from the development of the early signs of non-alcoholic fatty liver disease: Role of melatonin and lipid peroxidation. *Br J Nutr.* 2016; 116(10): 1682-1693. doi: 10.1017/S0007114516004025
52. Baumann A, Jin C, Brandt A, Sellmann C, Nier A, Burkard M, et al. Oral supplementation of sodium butyrate attenuates the progression of non-alcoholic steatohepatitis. *Nutrients.* 2020; 12(4): 951. doi: 10.3390/nu12040951
53. Averina OV, Kovtun AS, Polyakova SI, Savilova AM, Rebrikov DV, Danilenko VN. The bacterial neurometabolic signature of the gut microbiota of young children with autism spectrum disorders. *J Med Microbiol.* 2020; 69(4): 558-571. doi: 10.1099/jmm.0.001178
54. Kovtun AS, Averina OV, Angelova IV, Yunes RA, Zorkina YA, Morozova AY, et al. Alterations of the composition and neurometabolic profile of human gut microbiota in major depressive disorder. *Biomedicines.* 2022; 10(9): 2162. doi: 10.3390/biomedicines10092162

Сведения об авторах

Гарашенко Надежда Евгеньевна – аспирант, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: nadzelin@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4396-2096>

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>

Колесникова Любовь Ильинична – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, научный руководитель, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: kolesnikova20121@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3354-2992>

Information about the authors

Nadezhda E. Garashchenko – Postgraduate, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: nadzelin@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4396-2096>

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>

Lyubov I. Kolesnikova – Dr. Sc. (Med.), Professor, Member of RAS, Academic Advisor, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: kolesnikova20121@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3354-2992>

НИЗКОИНТЕНСИВНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ В ПОСТКОВИДНОМ ПЕРИОДЕ КАК СТРАТЕГИЧЕСКАЯ ЦЕЛЬ ЛЕЧЕНИЯ И РЕАБИЛИТАЦИИ

Белоглазов В.А.,
Яцков И.А.,
Усеинова Р.Х.

Медицинский институт
имени С.И. Георгиевского,
ФГАОУ ВО «Крымский федеральный
университет имени В.И. Вернадского»
(295000, г. Симферополь, б-р Ленина, 5-7,
Россия)

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

РЕЗЮМЕ

По состоянию на начало 2023 г. в мире насчитывается более 660 млн реконвалесцентов новой коронавирусной инфекции (НКИ), однако, даже несмотря на успешное лечение острого периода заболевания, такие пациенты имеют высокий риск развития отдалённых осложнений в постковидном периоде, в первую очередь со стороны сердечно-сосудистой системы. Одним из факторов, который серьёзно повышает риск данных осложнений, является состояние низкоинтенсивного системного воспаления (НИВ). НИВ не является клиническим диагнозом, характеризуется уровнем С-реактивного белка в периферической крови в пределах 3–10 мг/л и чаще всего выявляется при рутинном обследовании пациентов, в большинстве случаев не имеющих какой-либо клинической симптоматики. В связи с этим состояние НИВ чаще всего остаётся незамеченным и необоснованно игнорируемым, несмотря на достаточно обширные литературные данные о влиянии НИВ на патогенез многих сердечно-сосудистых заболеваний. Разработка медикаментозной терапии НИВ осложняется полиэтиологичностью данного состояния. Причинами НИВ могут выступать как генетические факторы, практически не поддающиеся коррекции, так и состояния, поддающиеся медикаментозному и немедикаментозному вмешательству, как, например, повышенная кишечная проницаемость к провоспалительным агентам, в том числе к липополисахариду грамотрицательной флоры, наличие очага хронической нелеченой инфекции и эндокринная патология (ожирение и сахарный диабет 2-го типа). В данном обзоре представлены основные имеющиеся на сегодняшний день данные о состоянии НИВ у пациентов, перенёсших НКИ, включая результаты собственных наблюдений пациентов, прошедших курс реабилитационных мероприятий, а также наиболее значимые, по нашему мнению, факторы, предрасполагающие к развитию НИВ у представленной категории пациентов.

Ключевые слова: воспаление, новая коронавирусная инфекция, SARS-CoV-2, постковидный период, реабилитация

Статья поступила: 04.07.2023
Статья принята: 24.04.2024
Статья опубликована: 31.05.2024

Для цитирования: Белоглазов В.А., Яцков И.А., Усеинова Р.Х. Низкоинтенсивное воспаление в постковидном периоде как стратегическая цель лечения и реабилитации. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(2): 24–34. doi: 10.29413/ABS.2024-9.2.3

LOW-GRADE INFLAMMATION IN THE POST-COVID PERIOD AS A STRATEGIC GOAL OF TREATMENT AND REHABILITATION

**Beloglazov V.A.,
Yatskov I.A.,
Useinova R.Kh.**

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

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

ABSTRACT

As of the beginning of 2023, there are more than 660 million convalescents of a new coronavirus infection in the world, however, even despite successful treatment of the acute period of the disease, such patients have a high risk of developing long-term complications in the post-COVID period, primarily cardiovascular events. One factor that seriously increases the risk of these complications is the state of low-grade systemic inflammation (LGSI). LGSI is not a clinical diagnosis, it is characterized by a level of C-reactive protein in peripheral blood in the range of 3–10 mg/l and is most often detected during routine examination of patients, who in most cases have no clinical symptoms. In this regard, the condition of LGSI most often remains unnoticed and unreasonably ignored, despite quite extensive literature data on the effect of LGSI on the pathogenesis of many cardiovascular diseases. The development of drug therapy for LGSI is complicated by the multifactorial etiology of this condition. The causes of LGSI can be both genetic factors, which are practically impossible to correct, and conditions that are amenable to drug and non-drug treatment, such as, for example, increased intestinal permeability to pro-inflammatory agents, including lipopolysaccharide of gram-negative flora, the presence of a chronic untreated infection site and endocrine pathology (obesity and type 2 diabetes). This review presents the main information to date on the state of LGSI in patients who had a new coronavirus infection, including the results of our own observations of patients who have undergone a course of rehabilitation measures, as well as the most significant, in our opinion, factors predisposing to the development of LGSI in such patients.

Key words: inflammation, new coronavirus infection, SARS-CoV-2, post-COVID period, rehabilitation

Received: 04.07.2023
Accepted: 24.04.2024
Published: 31.05.2024

For citation: Beloglazov V.A., Yatskov I.A., Useinova R.Kh. Low-grade inflammation in the post-COVID period as a strategic goal of treatment and rehabilitation. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(2): 24-34. doi: 10.29413/ABS.2024-9.2.3

По состоянию на начало 2023 г. в мире новой коронавирусной инфекцией (НКИ) переболело уже более 665 млн человек [1]. В Российской Федерации количество реконвалесцентов НКИ превысило 22 млн [1], что, безусловно, составляет большой процент населения, у которого в перспективе очень высок шанс развития так называемого лонг-ковида, либо постковидного синдрома, сопровождающегося сохраняющимися либо появившимися спустя 12 недель после реконвалесценции нарушениями здоровья, а именно снижением толерантности к физической нагрузке, болевым синдромом, ментальными нарушениями, астено-вегетативным синдромом и общим снижением качества жизни [2, 3]. Такого рода нарушения у пациентов трудоспособного возраста, безусловно, чреваты весомыми экономическими, а также демографическими потерями. В связи с этим крайне важно определить основной патогенетический механизм и перспективы его подавления для понимания необходимых терапевтических (медикаментозных и немедикаментозных) методов воздействия на данное состояние. Проблемы в постковидном периоде развиваются не у всех пациентов, однако, как показывают крупнейшие на данный момент исследования, проведённые в Китае, практически у половины реконвалесцентов НКИ через год после выписки из инфекционного стационара сохранялись симптомы, характеризующиеся как проявления постковидного синдрома [4].

На сегодняшний день нет точного понимания механизмов, лежащих в основе персистенции симптомов. Одним из потенциальных драйверов длительных проявлений НКИ является гипервоспаление в острый период, на смену которому приходит низкоинтенсивное продолжительное во времени воспаление (НИВ); его причиной могут быть как нарушения регуляции иммунитета, так и развившееся в острый период повреждение органов и их систем. Общепринятым показателем, характеризующим НИВ, является уровень С-реактивного белка (СРБ) в периферической крови в пределах 3–10 мг/л [5, 6].

Большинство имеющихся на данный момент исследований сконцентрированы на описании острого воспалительного процесса при НКИ и повышении маркеров воспаления, таких как, например, интерлейкин 6 (ИЛ-6), СРБ [7, 8], и лишь единичные публикации затрагивают тему системного воспаления у постковидных пациентов [9–12]. НИВ является важным фактором, определяющим повышенный риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, включающих смерть от сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ) или осложнений ССЗ [13]. По данным исследований, именно кардиоваскулярные события являются одним из самых распространённых проявлений постковидного синдрома, обуславливающих смертность в постковидном периоде [14, 15], а 12-месячный риск ССЗ значительно выше у перенёсших НКИ, чем у контрольной группы без НКИ [16].

В данном обзоре представлена имеющаяся на сегодняшний день информация о состоянии НИВ у пациентов, перенёсших НКИ, и терапевтических изысканиях с целью снижения провоспалительного фона у данной категории больных.

В крупном мультицентровом исследовании R.A. Evans и соавт., включившем 1077 респондентов, перенёсших НКИ, путём кластерного анализа было предложено деление пациентов в соответствии с проявлениями постковидного периода (очень тяжёлое, тяжёлое, умеренное с когнитивными нарушениями и лёгкое), определяемыми тяжестью нарушения физического и психического здоровья, а также когнитивных нарушений через 5 месяцев после выписки из стационара [2]. Интересным является тот факт, что длительное повышение СРБ в сыворотке крови было положительно связано с «тяжестью» кластера, к которому был отнесён пациент. В дальнейшем исследовании воспалительного профиля пациентов, перенёсших НКИ, были продолжены с увеличением времени наблюдения до 1 года после завершения стационарного лечения. В данном исследовании приняли участие уже 2320 реконвалесцентов, а клинические и лабораторные характеристики были оценены через 5 месяцев после выписки (1513 пациентов). 807 участников прошли контрольное обследование через 5 месяцев и через 1 год после острого периода инфекции SARS-CoV-2. Кластерный анализ также подтвердил ранее описанные четыре кластера реконвалесцентов. К тому же было обнаружено увеличение воспалительных медиаторов, маркеров повреждения и восстановления тканей как в очень тяжёлом, так и в умеренном кластере с когнитивными нарушениями по сравнению с лёгким кластером, включая концентрацию ИЛ-6, которая была увеличена в обоих кластерах ($n = 626$) [10]. Авторы также выявили наиболее неблагоприятные факторы, способствующие тяжёлым проявлениям постковидного периода, а именно: женский пол (отношение шансов (ОШ) – 0,68 [95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 0,46–0,99]), ожирение (ОШ = 0,50 [95% ДИ: 0,34–0,74]) и инвазивная механическая вентиляция (ОШ = 0,42 [95% ДИ: 0,23–0,76]) [10].

В другом исследовании М. Маатар и соавт. был проанализирован 121 пациент, перенёсший инфекцию COVID-19 в лёгкой форме (средний возраст 45,7 года; 56,2 % женщин). Постковидный синдром наблюдался у 35,8 % женщин и у 20,8 % мужчин ($p = 0,07$), а наиболее часто отмечаемыми симптомами были усталость (42,8 %), аносмия (40 %), одышка (17,1 %) и миалгия (11,4 %). Авторы отметили, что наиболее сильная корреляционная связь с наличием постковидного синдрома наблюдалась между показателями уровня нейтрофилов, отношением нейтрофилов к лимфоцитам, СРБ и фибриногеном. При многофакторном анализе у женщин с количеством нейтрофилов в периферической крови выше медианы, а также с уровнем фибриногена или отношением нейтрофилов к лимфоцитам в высшем тертиле риск развития постковидного синдрома был повышен в 4–5 раз. У мужчин с СРБ в диапазоне НИВ, уровнем фибриногена или количеством нейтрофилов в высшем тертиле риск развития постковидного синдрома был повышен в 10–17 раз [11].

В проведённом нами ранее исследовании, помимо оценки маркеров НИВ, у пациентов в постковидном периоде также было проведено изучение данных показателей на фоне прохождения пациентами реабилита-

ционного комплекса в условиях Южного берега Крыма [12]. На первом этапе в исследование было включено 67 пациентов (58,2 % ($n = 39$) женщин, 41,7 % ($n = 28$) мужчин; средний возраст $54,9 \pm 9,05$ года), перенёсших НКИ и имеющих признаки постковидного синдрома. Методы санаторно-курортного лечения включали небулайзерную, бронхолитическую и муколитическую терапию при необходимости, галоингаляционную терапию аппаратом Галанеб, занятия на дыхательных тренажёрах с инспираторной нагрузкой Coach 2 (Portex, Великобритания), высокочастотную осцилляцию грудной клетки, тренировки диафрагмального дыхания, гипоксическо-гиперкапнические тренировки; массаж грудной клетки, ЛФК (дыхательный комплекс), методы физиотерапии (магнитотерапия на грудную клетку), терренкуры, а также климатотерапию (круглосуточная или дозированная аэротерапия), воздушные и солнечные ванны, морские купания. Несмотря на длительный (более 21 дня) реабилитационный комплекс и существенные улучшения клинико-функциональных показателей (снижение частоты и выраженности кашля, выраженности одышки, чувства тяжести в груди и утомляемости, увеличение дистанции при тесте 6-минутной ходьбы, уменьшение показателя одышки по шкале mMRC (modified Medical Research Council), положительная динамика по диаграмме цены кислорода и визуальной аналоговой шкале, улучшение показателей форсированной жизненной ёмкости лёгких и ёмкости вдоха), у пациентов не было зарегистрировано статистически значимых изменений основного маркера НИВ – СРБ, который до и после реабилитационных мероприятий находился в пределах значений, характерных для НИВ ($p > 0,05$) [12]. В последующем группа испытуемых была расширена до 260 пациентов с постковидным синдромом, и полученные результаты были сопоставимы с первыми данными [12], в связи с чем нами было высказано мнение о неэффективности доступных в настоящее время методов физической реабилитации пациентов с постковидным синдромом в плане снижения уровня НИВ, оцениваемого по показателю СРБ, и необходимости новых подходов для коррекции НИВ.

НИВ может наблюдаться у пациентов без выраженных клинических симптомов и диагностируется лишь при биохимическом исследовании уровня СРБ, как правило, высокочувствительным тестом. Не являясь общепринятым диагнозом, как и метаболический синдром, данное состояние является сильным модифицирующим фактором течения заболеваний и фактором риска для его осложнений. В первую очередь это утверждение касается сердечно-сосудистых заболеваний. Длительная персистенция воспаления постепенно приводит к нарушению обменных и органопротективных процессов, развитию возрастных заболеваний (так называемый «инфламейджинг»), морфофункциональной перестройке органов и систем органов и увеличению риска жизнеугрожающих событий [16].

Роль НИВ в патофизиологии ранних стадий заболеваний, сопряжённых с сердечно-сосудистыми осложнениями, признается уже более 25 лет. Воспаление посредством увеличения миграции лейкоцитов в субэндотелий,

образования пенистых клеток [17], усиления пролиферации клеток мышечного слоя [18] и повышения экспрессии молекул адгезии эндотелия [19] способствует развитию и прогрессии атеросклероза, а также последующей дестабилизации образованных бляшек [20, 21]. Нарушение обменных процессов также сопряжено с НИВ и определяется повышенным риском развития сахарного диабета 2-го типа (СД2), неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) [22].

На данный момент нет единого мнения о причинах развития НИВ, как и о подходах к борьбе с данным состоянием. Персистирующее НИВ может быть связано с наличием однонуклеотидных полиморфизмов генов провоспалительных цитокинов и практически не поддаваться коррекции [23] и, по нашему мнению, не является главной проблемой в ключе постковидного синдрома, т. к. такие нарушения должны были быть выявлены ещё в детском возрасте при рутинных исследованиях уровней СРБ. Более важным с точки зрения НКИ являются состояния и причины, поддающиеся медикаментозному и немедикаментозному вмешательству, как, например, повышенная кишечная проницаемость к провоспалительным агентам, в том числе к липополисахариду (ЛПС) грамотрицательной флоры [24], наличие очага хронической инфекции [25] и эндокринная патология с нарушением функции барьерных систем (ожирение и СД2) [26].

Учитывая имеющиеся в литературе сообщения о поражении вирусом НКИ желудочно-кишечного тракта, а именно энтерогематического барьера, нарушении иммунологического баланса и развитии локального воспаления слизистой тонкого кишечника [27–29], одним из важнейших путей развития и поддержания состояния НИВ у пациентов, перенёсших НКИ, может служить повышенная кишечная проницаемость (КП).

Состояние повышенной КП при НКИ подтверждается увеличением основного маркера нарушения функции плотных контактов – зонулина, уровень которого также был связан со степенью тяжести острой НКИ и коррелировал с уровнем D-димера [30]. Повышенная КП в свою очередь приводит к развитию системной низкоинтенсивной эндотоксинемии с уровнем циркулирующего ЛПС в периферической крови более 20 нг/мл [31]. Последующее патологическое провоспалительное воздействие ЛПС на организм опосредуется через рецепторы TLR4 и ко-рецептор CD14, вызывая дальнейшее рекрутирование адаптерного белка первичного ответа миелоидной дифференцировки 88 (MyD88) в цитоплазматический домен TLR4, что приводит к активации транскрипционного фактора NF-κB [32]. Увеличение концентрации ЛПС в системном кровотоке ассоциировано с развитием эндотелиальной дисфункции и сосудистого воспаления, а в хронической перспективе – с формированием атеросклеротических бляшек и их дестабилизацией [33–36] (рис. 1).

Стоит отметить, что у представленных в обзоре исследований есть ряд ограничений, в том числе отсутствие показаний исходного воспалительного статуса до НКИ. В связи с этим сложно точно определить, было ли состояние НИВ вызвано именно вирусом НКИ или явля-

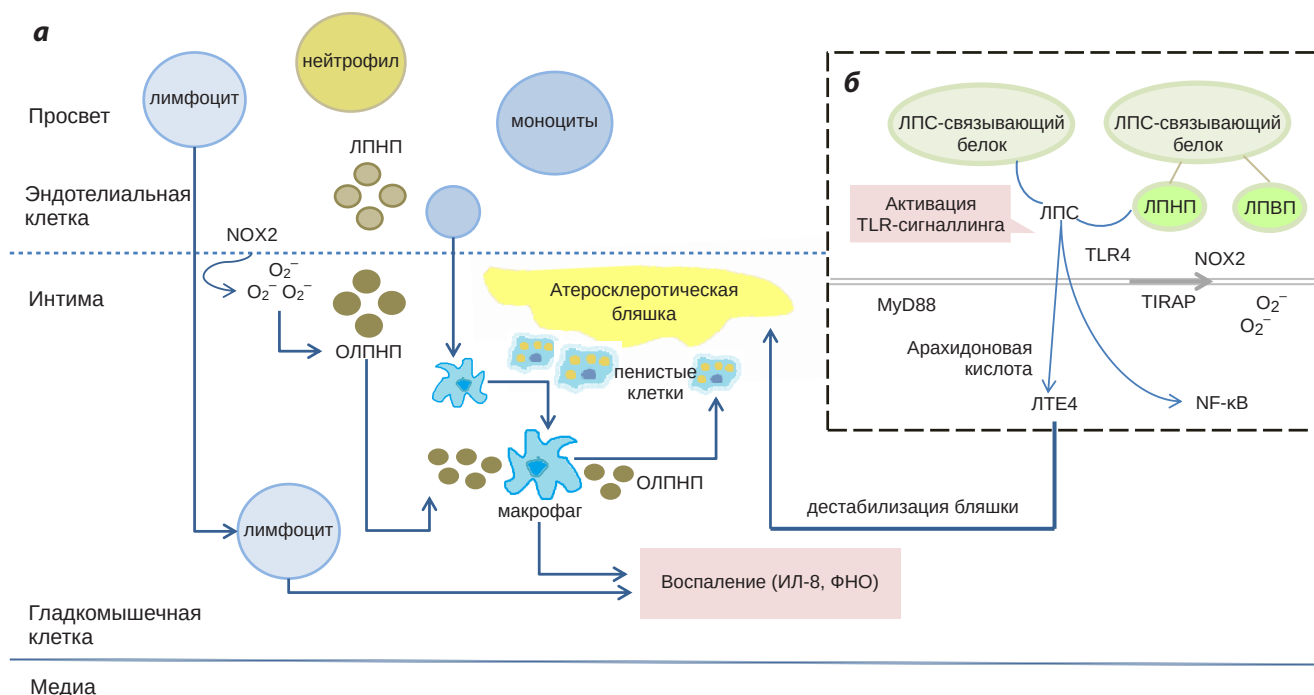


РИС. 1.

Дестабилизация атеросклеротической бляшки под влиянием липополисахарида (ЛПС) грамотрицательной флоры. **а** – проникновение липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) в артериальную стенку и окисление в субэндотелиальном пространстве. Далее окисленные ЛПНП (ОЛПНП) поглощаются макрофагами, трансформирующимися в пенистые клетки и секретирующими провоспалительные цитокины. **б** – ЛПС вместе с ЛПС-связывающим белком и ЛПНП/липопротеидами высокой плотности (ЛПВП) проникают в артериальную стенку, активируют Toll-подобный рецептор 4-го типа (TLR4), фосфорилируя Toll-интерлейкин 1 рецепторного домен-содержащего адаптерного белка миелоидной дифференцировки 88 (MyD88) к цитоплазматическому домену TLR4. Происходит активация ядерного транскрипционного фактора-κB (NF-κB), который увеличивает выработку провоспалительных цитокинов; благодаря повышению уровня НАДФ-оксидазы 2 (NOX2) развивается окислительный стресс, что ещё больше способствует окислению ЛПНП. Происходит активация пути арахидоновой кислоты и биосинтез лейкотриена B4 (LTB4), который привлекает лейкоциты к атеросклеротическому очагу

FIG. 1.

Destabilization of atherosclerotic plaque under the influence of lipopolysaccharide (LPS) of gram-negative flora. **a** – penetration of low-density lipoproteins (LDL) into the arterial wall and oxidation in the subendothelial space. The oxidized low-density lipoproteins (oxLDL) are then absorbed by macrophages, which transform into foam cells and secrete proinflammatory cytokines. **b** – lipopolysaccharide, together with lipopolysaccharide-binding protein and low-density lipoproteins/high-density lipoprotein (LDL/HDL), penetrates the arterial wall, activates Toll-like receptor type 4 (TLR4), phosphorylating Toll-interleukin 1 receptor domain-containing adapter protein (TIRAP), and promotes the attraction of primary myeloid differentiation response protein 88 (MyD88) to the cytoplasmic domain of TLR4. Nuclear factor-κB (NF-κB) is activated, which increases the production of proinflammatory cytokines; due to increased levels of NADPH oxidase 2 (NOX2), oxidative stress develops, which further promotes the oxidation of low-density lipoproteins. Activation of the arachidonic acid pathway and biosynthesis of leukotriene B4 (LTB4) occurs, which attracts leukocytes to the atherosclerotic lesion

лось причиной других предшествующих событий. Вместе с тем, по нашему мнению, именно НИВ в синергизме с поражением эндотелия сосудов после вирусной инфекции создают условия для развития кардиоваскулярных и сердечно-сосудистых осложнений, негативно влияющих на течение коморбидных и мультиморбидных заболеваний. При этом НИВ и эндотелиальная дисфункция после перенесённой НКИ часто не проявляются клиническими симптомами, характерными для постковидного синдрома. Учитывая вышеизложенное, для клинической и профилактической медицины более важным яв-

ляется выделение «состояния после перенесённой НКИ (или другой инфекции)».

ВОЗМОЖНЫЕ ПУТИ РЕГУЛЯЦИИ

Безусловно, наличие такой проблемы, как НИВ, увеличивающей риск ССЗ и последующей инвалидизации населения, требует разработки ряда вмешательств, направленных на профилактику и лечение данного состояния.

ФИЗИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

Физические упражнения, составляющие основу лечебной физкультуры, являются неотъемлемой частью реабилитации, в том числе пациентов, перенёсших НКИ. Физическая активность, помимо общего укрепляющего и адаптационного воздействия, позволяет снизить объем или замедлить накопление новой висцеральной жировой массы, одного из хронических «поставщиков» провоспалительных цитокинов, индуктора развития «метаболической эндотоксинемии» и активации врождённого иммунитета [37, 38]. Применение физических упражнений способствует снижению экспрессии Толл-подобных рецепторов 2-го и 4-го типа на иммунных клетках, снижает активность M1-популяции макрофагов и CD8⁺ T-клеток, уменьшает инфильтрацию жировой ткани макрофагами и усиливает кровоснабжение висцеральной жировой клетчатки [39, 40]. Продолжительные дозированные физические нагрузки приводят к снижению уровня циркулирующих ИЛ-6, СРБ и фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α) и повышению циркулирующего интерлейкина 10 (ИЛ-10) [41].

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

На данный момент существует более тысячи публикаций о влиянии тех или иных фармакологических препаратов на компоненты воспаления и состояние НИВ в целом [42].

Наиболее значительные результаты были получены в отношении блокаторов рецепторов ангиотензина 2 (БРА), метформина, пробиотиков и препаратов, содержащих омега-3 [42]. Так, применение БРА приводит к умеренному снижению уровня ИЛ-6 и СРБ в системном кровотоке [43]. При исследовании влияния телмисартана на уровень провоспалительных цитокинов также было отмечено снижение уровня ФНО-α в крови [43]. Данный эффект объясняется блокадой рецептора 1-го типа к ангиотензину II и последующим ингибированием сигнального пути NF-κB [44].

Метформин, сахароснижающее лекарственное средство из класса бигуанидов, является основным препаратом при лечении СД2. В дополнение к гипогликемическому действию литературные данные свидетельствуют о противовоспалительных и антиапоптотических эффектах метформина [45]. В экспериментальных моделях применение метформина было ассоциировано со снижением уровня циркулирующих провоспалительных медиаторов (ИЛ-6, ИЛ-1 бета (ИЛ-1β), ФНО-α и простагландин Е2) [46]. Сообщается, что данный эффект является дозозависимым, и применение более высоких дозировок метформина сопровождалось более значительным снижением уровня СРБ [46]. Некоторые авторы также связывают противовоспалительный эффект метформина с его влиянием на массу тела пациента, приводя к снижению массы висцеральной жировой ткани [47]. Однако стоит отметить и наличие непосредственного доказанного ингибирования основного провоспалительно-

го транскрипционного фактора NF-κB под действием метформина [46].

Изменение микробиома кишечника под действием пищевых привычек, фармакологических препаратов и других внешних и внутренних факторов способно приводить к смещению баланса популяции в сторону провоспалительной флоры [48]. В связи с этим пробиотические препараты потенциально можно рассматривать как компонент комплексной терапии НИВ. Пробиотики также способны косвенно ингибировать путь активации NF-κB [49]. В литературе встречаются данные, свидетельствующие о снижении уровня циркулирующих СРБ и ИЛ-6 на фоне длительного применения пробиотических препаратов [50]. В работе М.А. Moro-García и соавт. шестимесячный курс пробиотика, содержащего *Lactobacillus (L) delbrueckii* spp. *Bulgaricus* 8481, сопровождался снижением уровня интерлейкина 8 (ИЛ-8) [51]. Однако данные в значительной степени варьируются от исследования к исследованию, что связано с различной этиологией воспаления и штаммом исследуемых пробиотических культур [52, 53].

Ещё одним ингибитором пути NF-κB, способным влиять на воспалительные процессы в организме человека, оказались омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) [54]. Применение ПНЖК сопровождается умеренным, но статистически значимым снижением уровня СРБ и ИЛ-6 в крови [54], а увеличение длительности курса приёма омега-3 сопровождалось более значительным снижением ИЛ-6 [42]. Также стоит отметить положительное влияние ПНЖК на кишечный барьер и кишечный микробиом. В экспериментальных моделях применение омега-3 сопровождалось снижением КП и транслокации бактериальных компонентов в кровотоки [55]. Немногочисленные исследования на людях описывают изменение состава флоры кишечника под действием ПНЖК и смещение баланса в сторону бактерий, продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты, таких как *Bifidobacterium* [56].

В исследовании L. Tingö и соавт. оценивалось влияние совместного применения омега-3 и пробиотического препарата, содержащего *B. lactis* Bi-07, *L. paracasei* Lpc-37, *L. acidophilus* NCFM и *B. lactis* Bi-04, на уровень СРБ у 76 пожилых пациентов [57]. Уровень СРБ статистически значимо не отличался в экспериментальной группе и в группе контроля, однако примечательным является факт увеличения уровня циркулирующего ИЛ-10 в группе, получавшей комбинацию препаратов [57].

Учитывая роль кишечной транслокации бактериальных компонентов в развитии системного воспаления, целесообразно рассматривать препараты, способные влиять на кишечную проницаемость в качестве вспомогательной терапии при НИВ [58]. Так, ребамипид, индуктор эндогенного простагландина Е, применяемый при поражении желудочно-кишечного тракта, на фоне приёма нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в значительной степени влияет на состояние плотных контактов, что косвенно подтверждается статистически значимым снижением уровня зонулина в крови [59]. Также существуют

данные о способности ребамипида снижать уровень ИЛ-17, ИЛ-6 и ФНО- α [60].

Другие потенциальные противовоспалительные пищевые добавки, такие как полифенол винограда ресвератрол и витамин D, не показали значительного изменения циркулирующего уровня провоспалительных цитокинов в крови [61, 62].

ДИЕТА

Всё больше научных данных подтверждают роль диет в патогенезе низкоинтенсивного воспаления [63]. Схемы питания с высоким потреблением овощей, фруктов и цельного зерна, умеренным потреблением бобовых и рыбы и низким потреблением красного мяса были связаны с большим противовоспалительным потенциалом, например средиземноморская или скандинавская диета, основанные на минимально обработанных или необработанных продуктах [64, 65]. В исследовании L. Schwingshackl и соавт., включавшем в общей сложности 2300 респондентов, показано, что большая приверженность средиземноморской диете была связана с более низкими уровнями биомаркеров воспаления, в частности ИЛ-6 и СРБ [66]; данные результаты также подтверждены в метаанализе L. Koelma и соавт. в 2022 г., оценивающим влияние различных моделей питания на биомаркеры воспаления [67]. Авторы пришли к выводу, что средиземноморская диета оказалась диетой с наиболее значительным снижением влияния на СРБ и ИЛ-6 [67]. В аналогичном исследовании скандинавской диеты были получены сопоставимые результаты [68].

Противовоспалительные эффекты данных диет связаны не с наличием определённых компонентов, а с режимом питания в целом [69]. Скандинавская и средиземноморская диеты содержат цельные зерна, растительную клетчатку, овощи, фрукты, рыбу, полиненасыщенные ПНЖК, особенно морского происхождения, витамины С и Е и каротиноиды [69]. Факторами, способствующими воспалению, являются окисленные липиды, насыщенные жирные кислоты и трансизомеры жирных кислот, в высоких концентрациях присутствующие в западных диетах, которые при возросшей доступности и разнообразии привели к изменению традиционных схем питания и стали наиболее популярными [70]. Такие диеты характеризуются высокой калорийностью и большим потреблением сахаросодержащей продукции, рафинированных злаков, красного и переработанного мяса, закусок, что сопряжено с высоким провоспалительным потенциалом и, соответственно, с более высокими уровнями ИЛ-6 и СРБ [71].

Для оценки влияния диет на воспаление были разработаны специализированные индексы [63]. Диетический индекс воспаления с поправкой на потребление энергии (E-DII, Energy-adjusted Dietary Inflammatory Index) анализирует потенциальное влияние 45 составляющих рациона на 6 маркеров воспаления – как провоспалительных (СРБ, ФНО- α , ИЛ-1 β и ИЛ-6), так и противовоспалительных (ИЛ-4 и ИЛ-10) [63]. Эмпирическая модель воспаления в рационе питания (EDIP, Empirical Dietary Inflammatory

Pattern) делит продукты питания на группы: девять продуктов, вызывающих воспаление, и девять противовоспалительных продуктов, – в соответствии с их влиянием на биомаркеры воспаления ФНО- α , СРБ и ИЛ-6 [72]. Данные индексы использовались во многих исследованиях для оценки потенциального воспалительного воздействия диеты на организм человека. Недавний обзор по DII представил убедительные доказательства, подтверждающие взаимосвязь между высоким индексом воспаления в рационе и повышенным риском инфаркта миокарда. К тому же были обнаружены убедительные доказательства повышенного риска развития онкологических процессов, в частности опухолевых заболеваний полости рта, респираторной системы, поджелудочной железы и прямой кишки, и смертности от всех причин [73].

МИНЕРАЛЬНЫЕ ВОДЫ

Природные минеральные воды проявляют противовоспалительные свойства, которых не наблюдается у водопроводной воды. Данные литературы подчёркивают фундаментальную роль бикарбонатов и сульфатов минеральной воды в поддержании эффективного защитного барьера в пищеварительном тракте [74, 75], а также в восстановлении слизистой оболочки кишечника [76].

В исследовании N. Barnich и соавт. применение минеральной сульфатно-углекисло-железистой воды из термальных источников Шатель-Гийон на культуре клеток кишечника человека привело к снижению продукции провоспалительного цитокина ИЛ-8 [77].

В систематическом обзоре D. Costa-Vieira и соавт. представлены данные о влиянии минеральных вод на метаболический синдром (МС), одну из причин поддержания низкоинтенсивного хронического системного воспаления [78]. Применение минеральных вод сопровождалось благоприятным влиянием на артериальное давление, уровень триглицеридов, липопротеидов высокой плотности и глюкозы. Минералы и активные ионы минеральных вод (и их pH) компенсируют повышенную кислотную нагрузку, вызванную питанием, наблюдаемую у пациентов с МС [78].

Дополнительным механизмом действия, приводящим к благоприятным эффектам лечения минеральными водами, может быть восстановление баланса микробиоты кишечника, связанной со слизистой оболочкой, о чём свидетельствует увеличение численности полезных и иммуномодулирующих бактерий, таких как сегментированные нитевидные бактерии или бактерии, принадлежащие к семейству Lactobacillus, и уменьшение численности патобионтных бактерий, о чём свидетельствуют уменьшение Bacteroidetes и тип протеобактерий [79, 80].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Всё вышеизложенное определяет приоритетность изучения проблемы НИВ у пациентов, перенёсших НКИ

и другие вирусные заболевания, с целью снижения возможных рисков метаболических изменений и фатальных кардиоваскулярных осложнений, что поможет обеспечить надлежащий показатель качества жизни пациентов, перенёсших НКИ, и снизить смертность в постковидном периоде. Однако на данный момент существуют определённые пробелы в понимании развития НИВ у данной категории больных, что требует дальнейших углублённых исследований, разработки методов персонализированной коррекции НИВ и факторов, к нему предрасполагающих.

Финансирование

Исследование выполнено за счёт гранта Российского научного фонда № 23-15-20021 (<https://rscf.ru/project/23-15-20021>).

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. COVID-19 coronavirus pandemic worldometer. Last updated June 28, 2023, 20:30 GMT. URL: <https://www.worldometers.info/coronavirus/> [date of access: 28.06.2023].
2. Evans RA, McAuley H, Harrison EM, Shikotra A, Singapuri A, Sereno M, et al. Physical, cognitive, and mental health impacts of COVID-19 after hospitalisation (PHOSP-COVID): A UK multicentre, prospective cohort study. *Lancet Respir Med.* 2022; 9(11): 1275-1287. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00383-0
3. Huang L, Yao Q, Gu X, Wang Q, Ren L, Wang Y, et al. 1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19: A longitudinal cohort study. *Lancet.* 2021; 398(10302): 747-758. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01755-4
4. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: A cohort study. *Lancet.* 2021; 397(10270): 220-232. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8
5. Rifai N, Ridker PM. Population distributions of C-reactive protein in apparently healthy men and women in the United States: Implication for clinical interpretation. *Clin Chem.* 2003; 49(4): 666-669. doi: 10.1373/49.4.666
6. Imhof A, Fröhlich M, Loewel H, Helbecque N, Woodward M, Amouyel P, et al. Distributions of C-reactive protein measured by high-sensitivity assays in apparently healthy men and women from different populations in Europe. *Clin Chem.* 2003; 49(4): 669-672. doi: 10.1373/49.4.669
7. Filbin MR, Mehta A, Schneider AM, Kays KR, Guess JR, Gentili M, et al. Longitudinal proteomic analysis of severe COVID-19 reveals survival-associated signatures, tissue-specific cell death, and cell-cell interactions. *Cell Rep Med.* 2021; 2(5): 100287. doi: 10.1016/j.xcrm.2021.100287
8. Thwaites RS, Sanchez Sevilla Uruchurtu A, Siggins MK, Liew F, Russell CD, Moore SC, et al. Inflammatory profiles across the spectrum of disease reveal a distinct role for GM-CSF in severe COVID-19. *Sci Immunol.* 2021; 6(57): eabg9873. doi: 10.1126/sciimmunol.abg9873
9. Florencio LL, Fernández-de-Las-Peñas C. Long COVID: Systemic inflammation and obesity as therapeutic targets. *Lancet Respir Med.* 2022; 10(8): 726-727. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00159-X
10. PHOSP-COVID Collaborative Group. Clinical characteristics with inflammation profiling of long COVID and association with 1-year recovery following hospitalisation in the UK: A prospective observational study. *Lancet Respir Med.* 2022; 10(8): 761-775. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00127-8
11. Maamar M, Artime A, Pariente E, Fierro P, Ruiz Y, Gutiérrez S, et al. Post-COVID-19 syndrome, low-grade inflammation and inflammatory markers: A cross-sectional study. *Curr Med Res Opin.* 2022; 38(6): 901-909. doi: 10.1080/03007995.2022.2042991
12. Beloglazov V, Dudchenko L, Yatskov I, DuBuske L. The impact of post COVID rehabilitation on the level of systemic inflammation in patients with post COVID syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2023; 151(2): AB25. doi: 10.1016/j.jaci.2022.12.081
13. Silva Andrade B, Siqueira S, de Assis Soares WR, de Souza Rangel F, Santos NO, Dos Santos Freitas A, et al. Long-COVID and post-COVID health complications: An up-to-date review on clinical conditions and their possible molecular mechanisms. *Viruses.* 2021; 13(4): 700. doi: 10.3390/v13040700
14. Elseydy SA, Awad AK, Vorla M, Fatima A, Elbadawy MA, Mandal D, et al. Cardiovascular complications in the post-acute COVID-19 syndrome (PACS). *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2022; 40: 101012. doi: 10.1016/j.ijcha.2022.101012
15. Wang W, Wang CY, Wang SI, Wei JC. Long-term cardiovascular outcomes in COVID-19 survivors among non-vaccinated population: A retrospective cohort study from the TriNetX US collaborative networks. *E Clinical Medicine.* 2022; 53: 101619. doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101619
16. Franceschi C, Garagnani P, Parini P, Giuliani C, Santoro A. Inflammaging: A new immune-metabolic viewpoint for age-related diseases. *Nat Rev Endocrinol.* 2018; 14(10): 576-590. doi: 10.1038/s41574-018-0059-4
17. Ortega-Gómez A, Perretti M, Soehnlein O. Resolution of inflammation: An integrated view. *EMBO Mol Med.* 2013; 5(5): 661-674. doi: 10.1002/emmm.201202382
18. Serhan CN, Chiang N, Van Dyke TE. Resolving inflammation: Dual anti-inflammatory and pro-resolution lipid mediators. *Nat Rev Immunol.* 2008; 8(5): 349-361. doi: 10.1038/nri2294
19. Calder PC, Ahluwalia N, Albers R, Bosco N, Bourdet-Sicard R, Haller D, et al. A consideration of biomarkers to be used for evaluation of inflammation in human nutritional studies. *Br J Nutr.* 2013; 109(1): S1-S4. doi: 10.1017/S0007114512005119
20. Hallenbeck JM, Hansson GK, Becker KJ. Immunology of ischemic vascular disease: Plaque to attack. *Trends Immunol.* 2005; 26(10): 550-556. doi: 10.1016/j.it.2005.08.007
21. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2005; 352(16): 1685-1695. doi: 10.1056/NEJMr043430
22. Harford KA, Reynolds CM, McGillicuddy FC, Roche HM. Fats, inflammation and insulin resistance: Insights to the role of macrophage and T-cell accumulation in adipose tissue. *Proc Nutr Soc.* 2011; 70(4): 408-417. doi: 10.1017/S0029665111000565
23. Collaboration IRGCERF, Sarwar N, Butterworth AS, Freitag DF, Gregson J, Willeit P, et al. Interleukin-6 receptor pathways in coronary heart disease: A collaborative meta-analysis of 82 studies. *Lancet.* 2012; 379(9822): 1205-1213. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61931-4

24. Biagi E, Franceschi C, Rampelli S, Severgnini M, Ostan R, Turroni S, et al. Gut microbiota and extreme longevity. *Curr Biol*. 2016; 26(11): 1480-1485. doi: 10.1016/j.cub.2016.04.016
25. Wang H, Peng G, Bai J, He B, Huang K, Hu X, et al. Cytomegalovirus infection and relative risk of cardiovascular disease (ischemic heart disease, stroke, and cardiovascular death): A meta-analysis of prospective studies up to 2016. *J Am Heart Assoc*. 2017; 6(7): e005025. doi: 10.1161/JAHA.116.005025
26. Karczewski J, Śledzińska E, Batur A, Jończyk I, Maleszko A, Samborski P, et al. Obesity and inflammation. *Eur Cytokine Netw*. 2018; 29(3): 83-94. doi: 10.1684/ecn.2018.0415
27. Tsounis EP, Triantos C, Konstantakis C, Marangos M, Assimakopoulos SF. Intestinal barrier dysfunction as a key driver of severe COVID-19. *World J Virol*. 2023; 12(2): 68-90. doi: 10.5501/wjv.v12.i2.68
28. Eleftheriotis G, Tsounis EP, Aggeletopoulou I, Dousdampanis P, Triantos C, Mouzaki A, et al. Alterations in gut immunological barrier in SARS-CoV-2 infection and their prognostic potential. *Front Immunol*. 2023; 14: 1129190. doi: 10.3389/fimmu.2023.1129190
29. Sun Z, Song ZG, Liu C, Tan S, Lin S, Zhu J, et al. Gut microbiome alterations and gut barrier dysfunction are associated with host immune homeostasis in COVID-19 patients. *BMC Med*. 2022; 20(1): 24. doi: 10.1186/s12916-021-02212-0
30. Palomino-Kobayashi LA, Ymaña B, Ruiz J, Mayanga-Herrera A, Ugarte-Gil MF, Pons MJ. Zonulin, a marker of gut permeability, is associated with mortality in a cohort of hospitalised Peruvian COVID-19 patients. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022; 12: 1000291. doi: 10.3389/fcimb.2022.1000291
31. Carnevale R, Sciarretta S, Valenti V, di Nonno F, Calvieri C, Nocella C, et al. Low-grade endotoxaemia enhances artery thrombus growth via Toll-like receptor 4: Implication for myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2020; 41(33): 3156-3165. doi: 10.1093/eurheartj/ehz893
32. Zhang T, Ma C, Zhang Z, Zhang H, Hu H. NF-κB signaling in inflammation and cancer. *MedComm (2020)*. 2021; 2(4): 618-653. doi: 10.1002/mco2.104
33. Grylls A, Seidler K, Neil J. Link between microbiota and hypertension: Focus on LPS/TLR4 pathway in endothelial dysfunction and vascular inflammation, and therapeutic implication of probiotics. *Biomed Pharmacother*. 2021; 137: 111334. doi: 10.1016/j.biopha.2021.111334
34. Carnevale R, Nocella C, Petrozza V, Cammisotto V, Pacini L, Sorrentino V, et al. Localization of lipopolysaccharide from *Escherichia coli* into human atherosclerotic plaque. *Sci Rep*. 2018; 8(1): 3598. doi: 10.1038/s41598-018-22076-4
35. Jaw JE, Tsuruta M, Oh Y, Schipilov J, Hirano Y, Ngan DA, et al. Lung exposure to lipopolysaccharide causes atherosclerotic plaque destabilisation. *Eur Respir J*. 2016; 48(1): 205-215. doi: 10.1183/13993003.00972-2015
36. Violi F, Cammisotto V, Bartimoccia S, Pignatelli P, Carnevale R, Nocella C. Gut-derived low-grade endotoxaemia, atherothrombosis and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2023; 20(1): 24-37. doi: 10.1038/s41569-022-00737-2
37. Poburski D, Leovsky C, Boerner JB, Szymtenings L, Ristow M, Gleim M, et al. Insulin-IGF signaling affects cell transformation in the BALB/c 3T3 cell model. *Sci Rep*. 2016; 6: 37120. doi: 10.1038/srep37120
38. Vieira-Potter VJ. Inflammation and macrophage modulation in adipose tissues. *Cell Microbiol*. 2014; 16(10): 1484-1492. doi: 10.1111/cmi.12336
39. Gleeson M, McFarlin B, Flynn M. Exercise and Toll-like receptors. *Exerc Immunol Rev*. 2006; 12: 34-53.
40. Kawanishi N, Mizokami T, Yano H, Suzuki K. Exercise attenuates M1 macrophages and CD8+ T cells in the adipose tissue of obese mice. *Med Sci Sports Exerc*. 2013; 45(9): 1684-1693. doi: 10.1249/MSS.0b013e31828ff9c6
41. Gonzalo-Encabo P, Maldonado G, Valadés D, Ferragut C, Pérez-López A. The role of exercise training on low-grade systemic inflammation in adults with overweight and obesity: A systematic review. *Int J Environ Res Public Health*. 2021; 18(24): 13258. doi: 10.3390/ijerph182413258
42. Custodero C, Mankowski RT, Lee SA, Chen Z, Wu S, Manini TM, et al. Evidence-based nutritional and pharmacological interventions targeting chronic low-grade inflammation in middle-age and older adults: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev*. 2018; 46: 42-59. doi: 10.1016/j.arr.2018.05.004
43. Takagi H, Mizuno Y, Yamamoto H, Goto SN, Umemoto T. All-Literature Investigation of Cardiovascular Evidence Group. Effects of telmisartan therapy on interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha levels: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertens Res*. 2013; 36(4): 368-373. doi: 10.1038/hr.2012.196
44. Kleiber AC, Zheng H, Sharma NM, Patel KP. Chronic AT1 receptor blockade normalizes NMDA-mediated changes in renal sympathetic nerve activity and NR1 expression within the PVN in rats with heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2010; 298(5): H1546-1555. doi: 10.1152/ajpheart.01006.2009
45. Barzilai N, Crandall JP, Kritchevsky SB, Espeland MA. Metformin as a tool to target aging. *Cell Metab*. 2016; 23(6): 1060-1065. doi: 10.1016/j.cmet.2016.05.011
46. Hyun B, Shin S, Lee A, Lee S, Song Y, Ha NJ, et al. Metformin down-regulates TNF-α secretion via suppression of scavenger receptors in macrophages. *Immune Netw*. 2013; 13(4): 123-132. doi: 10.4110/in.2013.13.4.123
47. Haffner S, Temprosa M, Crandall J, Fowler S, Goldberg R, Horton E, et al. Intensive lifestyle intervention or metformin on inflammation and coagulation in participants with impaired glucose tolerance. *Diabetes*. 2005; 54(5): 1566-1572. doi: 10.2337/diabetes.54.5.1566
48. Lakshminarayanan B, Stanton C, O'Toole PW, Ross RP. Compositional dynamics of the human intestinal microbiota with aging: Implications for health. *J Nutr Health Aging*. 2014; 18(9): 773-786. doi: 10.1007/s12603-014-0549-6
49. Kim CH, Kim HG, Kim JY, Kim NR, Jung BJ, Jeong JH, et al. Probiotic genomic DNA reduces the production of pro-inflammatory cytokine tumor necrosis factor-alpha. *FEMS Microbiol Lett*. 2012; 328(1): 13-19. doi: 10.1111/j.1574-6968.2011.02470.x
50. Mazidi M, Rezaie P, Ferns GA, Vatanparast H. Impact of probiotic administration on serum C-reactive protein concentrations: Systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *Nutrients*. 2017; 9(1): 20. doi: 10.3390/nu9010020
51. Moro-García MA, Alonso-Arias R, Baltadjieva M, Fernández Benítez C, Fernández Barrial MA, Díaz Ruisánchez E, et al. Oral supplementation with *Lactobacillus delbrueckii* subsp. bulgaricus 8481 enhances systemic immunity in elderly subjects. *Age (Dordr)*. 2013; 35(4): 1311-1326. doi: 10.1007/s11357-012-9434-6
52. Samah S, Ramasamy K, Lim SM, Neoh CF. Probiotics for the management of type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016; 118: 172-182. doi: 10.1016/j.diabres.2016.06.014

53. Yao K, Zeng L, He Q, Wang W, Lei J, Zou X. Effect of probiotics on glucose and lipid metabolism in type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of 12 randomized controlled trials. *Med Sci Monit*. 2017; 23: 3044-3053. doi: 10.12659/msm.902600
54. Calder PC. Marine omega-3 fatty acids and inflammatory processes: Effects, mechanisms and clinical relevance. *Biochim Biophys Acta*. 2015; 1851(4): 469-484. doi: 10.1016/j.bbali.2014.08.010
55. Generoso Sde V, Rodrigues NM, Trindade LM, Paiva NC, Cardoso VN, Carneiro CM, et al. Dietary supplementation with omega-3 fatty acid attenuates 5-fluorouracil induced mucositis in mice. *Lipids Health Dis*. 2015; 14: 54. doi: 10.1186/s12944-015-0052-z
56. Costantini L, Molinari R, Farinon B, Merendino N. Impact of omega-3 fatty acids on the gut microbiota. *Int J Mol Sci*. 2017; 18(12): 2645. doi: 10.3390/ijms18122645
57. Tingö L, Hutchinson AN, Bergh C, Stiefvatter L, Schweinlin A, Jensen MG, et al. Potential modulation of inflammation by probiotic and omega-3 supplementation in elderly with chronic low-grade inflammation – A randomized, placebo-controlled trial. *Nutrients*. 2022; 14(19): 3998. doi: 10.3390/nu14193998
58. Симаненков В.И., Маев И.В., Ткачева О.Н., Алексеенко С.А., Андреев Д.Н., Бордин Д.С., и др. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. Мультидисциплинарный национальный консенсус. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021; 20(1): 121-278. [Simanenkova VI, Maev IV, Tkacheva ON, Alekseenko SA, Andreev DN, Bordin DS, et al. Syndrome of increased epithelial permeability in clinical practice. A multidisciplinary national consensus. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021; 20(1): 121-278. (In Russ.)]. doi: 10.15829/1728-8800-2021-2758
59. Остроумова О.Д., Кочетков А.И. Роль нарушений структуры кишечного барьера в патогенезе сердечнососудистых заболеваний и возможности ребамипида в их коррекции. *Фарматека*. 2020; 27(13): 30-41. [Ostroumova OD, Kochetkov AI. Role of intestinal barrier structure disorders in the pathogenesis of cardiovascular diseases and possibilities of rebamipide in their correction. *Farmateka*. 2020; 27(13): 30-41. (In Russ.)]. doi: 10.18565/pharmateka.2020.13.30-41
60. Jhun J, Kwon JE, Kim SY, Jeong JH, Na HS, Kim EK, et al. Rebamipide ameliorates atherosclerosis by controlling lipid metabolism and inflammation. *PLoS One*. 2017; 12(2): e0171674. doi: 10.1371/journal.pone.0171674
61. Sahebkar A, Serban C, Ursoniu S, Wong ND, Muntner P, Graham IM, et al. Lack of efficacy of resveratrol on C-reactive protein and selected cardiovascular risk factors – Results from a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol*. 2015; 189: 47-55. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.04.008
62. Ticinesi A, Meschi T, Lauretani F, Felis G, Franchi F, Pedrololi C, et al. Nutrition and inflammation in older individuals: Focus on vitamin D, n-3 polyunsaturated fatty acids and whey proteins. *Nutrients*. 2016; 8(4): 186. doi: 10.3390/nu8040186
63. Tristan Asensi M, Napoletano A, Sofi F, Dinu M. Low-grade inflammation and ultra-processed foods consumption: A review. *Nutrients*. 2023; 15(6): 1546. doi: 10.3390/nu15061546
64. Shin PK, Park SJ, Kim MS, Kwon DY, Kim MJ, Kim K, et al. A traditional Korean diet with a low dietary inflammatory index increases anti-inflammatory IL-10 and decreases pro-inflammatory NF-κB in a small dietary intervention study. *Nutrients*. 2020; 12(8): 2468. doi: 10.3390/nu12082468
65. Bonaccio M, Costanzo S, Di Castelnuovo A, Gialluisi A, Ruggiero E, De Curtis A, et al. Increased adherence to a Mediterranean diet is associated with reduced low-grade inflammation after a 12.7-year period: Results from the Moli-sani Study. *J Acad Nutr Diet*. 2023; 123(5): 783-795.e7. doi: 10.1016/j.jand.2022.12.005
66. Schwingshackl L, Hoffmann G. Mediterranean dietary pattern, inflammation and endothelial function: A systematic review and meta-analysis of intervention trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014; 24(9): 929-939. doi: 10.1016/j.numecd.2014.03.003
67. Koelman L, Egea Rodrigues C, Aleksandrova K. Effects of dietary patterns on biomarkers of inflammation and immune responses: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Adv Nutr*. 2022; 13(1): 101-115. doi: 10.1093/advances/nmab086
68. Lankinen M, Uusitupa M, Schwab U. Nordic diet and inflammation – A review of observational and intervention studies. *Nutrients*. 2019; 11(6): 1369. doi: 10.3390/nu11061369
69. Ramos-Lopez O, Martinez-Urbistondo D, Vargas-Nuñez JA, Martinez JA. The role of nutrition on meta-inflammation: Insights and potential targets in communicable and chronic disease management. *Curr Obes Rep*. 2022; 11(4): 305-335. doi: 10.1007/s13679-022-00490-0
70. Costa CS, Del-Ponte B, Assunção MCF, Santos IS. Consumption of ultra-processed foods and body fat during childhood and adolescence: A systematic review. *Public Health Nutr*. 2018; 21(1): 148-159. doi: 10.1017/S1368980017001331
71. Lopez-Garcia E, Schulze MB, Fung TT, Meigs JB, Rifai N, Manson JE, et al. Major dietary patterns are related to plasma concentrations of markers of inflammation and endothelial dysfunction. *Am J Clin Nutr*. 2004; 80(4): 1029-1035. doi: 10.1093/ajcn/80.4.1029
72. Tabung FK, Smith-Warner SA, Chavarro JE, Wu K, Fuchs CS, Hu FB, et al. Development and validation of an empirical dietary inflammatory index. *J Nutr*. 2016; 146(8): 1560-1570. doi: 10.3945/jn.115.228718
73. Marx W, Veronese N, Kelly JT, Smith L, Hockey M, Collins S, et al. The dietary inflammatory index and human health: An umbrella review of meta-analyses of observational studies. *Adv Nutr*. 2021; 12(5): 1681-1690. doi: 10.1093/advances/nmab037
74. Seidler UE. Gastrointestinal HCO₃-transport and epithelial protection in the gut: New techniques, transport pathways and regulatory pathways. *Curr Opin Pharmacol*. 2013; 13(6): 900-908. doi: 10.1016/j.coph.2013.10.001
75. Tarnawski AS, Ahluwalia A, Jones MK. Increased susceptibility of aging gastric mucosa to injury: The mechanisms and clinical implications. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(16): 4467-4482. doi: 10.3748/wjg.v20.i16.4467
76. Said H, Kaunitz JD. Gastrointestinal defense mechanisms. *Curr Opin Gastroenterol*. 2016; 32(6): 461-466. doi: 10.1097/MOG.0000000000000316
77. Barnich N, Rodrigues M, Sauvanet P, Chevarin C, Denis S, Le Goff O, et al. Beneficial effects of natural mineral waters on intestinal inflammation and the mucosa-associated microbiota. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(9): 4336. doi: 10.3390/ijms22094336
78. Costa-Vieira D, Monteiro R, Martins MJ. Metabolic syndrome features: Is there a modulation role by mineral water consumption? A review. *Nutrients*. 2019; 11(5): 1141. doi: 10.3390/nu11051141
79. Schnupf P, Gaboriau-Routhiau V, Cerf-Bensussan N. Modulation of the gut microbiota to improve innate resistance. *Curr Opin Immunol*. 2018; 54: 137-144. doi: 10.1016/j.coi.2018.08.003

80. Al Nabhani Z, Dulauroy S, Marques R, Cousu C, Al Bounny S, Déjardin F, et al. A weaning reaction to microbiota is required for resistance to immunopathologies in the adult. *Immunity*. 2019; 50(5): 1276-1288.e5. doi: 10.1016/j.immuni.2019.02.014

Сведения об авторах

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

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

Усеинова Реан Хайриевна – аспирант кафедры внутренней медицины № 2, Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», e-mail: rean98@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2841-0226>

Information about the authors

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

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

Rean Kh. Useinova – Postgraduate at the Department of Internal Medicine No. 2, Medical Institute named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, e-mail: rean98@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2841-0226>

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, СНИЖАЮЩИХ ВНУТРИГЛАЗНОЕ ДАВЛЕНИЕ, НА ПЕРВИЧНУЮ КУЛЬТУРУ ЭПИТЕЛИЯ РОГОВИЦЫ ЧЕЛОВЕКА И ИММОТАЛИЗОВАННУЮ КЛЕТОЧНУЮ ЛИНИЮ A549

Фисенко Н.В.¹,
Суббот А.М.¹,
Юсеф Юсеф^{1,2},
Осипян Г.А.¹,
Панова А.Д.^{1,3},
Аглямудинов Р.Р.¹

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова» (119021, г. Москва, ул. Россолимо, 11, корп. А, Б, Россия)

² ФGAOY BO «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) (119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Россия)

³ ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России (123098, г. Москва, ул. Гамалеи, 18, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Фисенко Наталья Владимировна,
e-mail: natfisenko@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Глаукома как одно из наиболее распространённых глазных заболеваний может быть коморбидным состоянием эпителиального дефекта роговицы различной этиологии. Поддержание оптимального уровня офтальмотонуса включает в себя назначение гипотензивных лекарственных препаратов (ЛП), в том числе содержащих бензалкония хлорид (БХ).

Цель исследования. Сравнить влияние гипотензивных лекарственных препаратов, а также бензалкония хлорида на первичную культуру эпителия роговицы человека и иммортализованную клеточную линию A549.

Методы. Влияние бримонидина, дорзоламида и тимолола (разведения 1/100, 1/50, 1/20, 1/10; экспозиция 24 ч) на монослой первичной культуры эпителия роговицы человека (ЭпК) и иммортализованной клеточной линии A549 оценивали по структурным изменениям клеток (фазово-контрастная микроскопия) и данным МТТ-теста. Цитотоксический эффект БХ изучали в концентрациях, соответствующих его содержанию в этих разведениях ЛП. На модели линейного дефекта монослоя первичной культуры эпителия роговицы и иммортализованной клеточной линии A549 по миграционной активности клеток оценивали действие бримонидина, дорзоламида и тимолола (разведения 1/100, 1/20; экспозиция 48 ч).

Результаты. Среди ЛП (без БХ) дорзоламид (разведения 1/50, 1/20, 1/10) приводит к незначительным структурным изменениям ЭпК и иммортализованных клеток линии A549, тимолол (разведения 1/100, 1/50, 1/20, 1/10) – к незначительным структурным изменениям иммортализованных клеток линии A549. Структурные изменения обоих типов клеток, снижение их метаболической и миграционной активности возникают под действием дорзоламида, бримонидина и тимолола (с БХ) в разведениях 1/100, 1/50, 1/20, 1/10. БХ в изученных концентрациях проявляет сходный эффект.

Заключение. Цитотоксическое действие гипотензивных ЛП вызвано наличием БХ в их составе. Несмотря на сходные морфофункциональные изменения клеток, иммортализованная клеточная линия A549 более устойчива к воздействию ЛП, чем первичная культура эпителия роговицы человека. При использовании её как клеточной модели целесообразно изменение условий эксперимента (длительность экспозиции и концентрация исследуемого ЛП).

Ключевые слова: бримонидин, дорзоламид, тимолол, бензалкония хлорид, первичная культура эпителия роговицы, иммортализованная клеточная линия A549, цитотоксичность

Для цитирования: Фисенко Н.В., Суббот А.М., Юсеф Юсеф, Осипян Г.А., Панова А.Д., Аглямудинов Р.Р. Сравнительный анализ влияния лекарственных препаратов, снижающих внутриглазное давление, на первичную культуру эпителия роговицы человека и иммортализованную клеточную линию A549. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(2): 35-49. doi: 10.29413/ABS.2024-9.2.4

Статья поступила: 24.12.2023

Статья принята: 25.04.2024

Статья опубликована: 31.05.2024

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE EFFECT OF DRUGS LOWERING INTRAOCULAR PRESSURE ON A PRIMARY CULTURE OF HUMAN CORNEAL EPITHELIUM AND A549 IMMORTALIZED CELL LINE

Fisenko N.V.¹,
Subbot A.M.¹,
Yusef Yusef^{1,2},
Osipyan G.A.¹,
Panova A.D.^{1,3},
Agliautdinov R.R.¹

¹ M.M. Krasnov Research Institute
of Eye Diseases (Rossolimo str. 11A, B,
Moscow 119021, Russian Federation)

² I.M. Sechenov First Moscow State
Medical University (Sechenov University)
(Trubetskaya str. 8, building 2,
Moscow 119991, Russian Federation)

³ The Gamaleya National Center
of Epidemiology and Microbiology
(Gamaleya str. 18, Moscow 123098,
Russian Federation)

Corresponding author:
Natalia V. Fisenko,
e-mail: natfisenko@mail.ru

ABSTRACT

Background. Glaucoma as one of the most common eye diseases can be a comorbid condition of an epithelial corneal defect of various etiologies. Maintaining an optimal level of ophthalmotonus includes the prescription of antiglaucoma drugs, including benzalkonium chloride-preserved drugs.

The aim of the study. To compare the effect of antiglaucoma drugs, as well as benzalkonium chloride (BC), on a primary culture of human corneal epithelium and A549 immortalized cell line.

Methods. The effect of brimonidine, dorzolamide and timolol (1/100, 1/50, 1/20 and 1/10 dilutions; exposure 24 hours) on a monolayer of a human corneal epithelial primary culture and A549 immortalized cell line was assessed by structural changes in cells (phase-contrast microscopy) and MTT assay data. The cytotoxic effect of BC was studied in concentrations corresponding to its content in these dilutions of the antiglaucoma drug. Using a model of a linear defect in the monolayer of a corneal epithelial primary culture and A549 immortalized cell line, the effects of brimonidine, dorzolamide and timolol (1/100 and 1/20 dilutions; exposure 48 hours) were assessed by cell migration activity.

Results. Among drugs (BC-free), dorzolamide (1/50, 1/20 and 1/10 dilutions) causes minor structural changes in human corneal epithelium and A549 immortalized cell line; timolol (1/100, 1/50, 1/20 and 1/10 dilutions) causes minor structural changes in A549 immortalized cell line. Structural changes in both types of cells, a decrease in their metabolic and migration activity occur under the influence of dorzolamide, brimonidine and timolol (BC-preserved) in 1/100, 1/50, 1/20 and 1/10 dilutions. BC at the studied concentrations exhibits a similar effect.

Conclusion. The cytotoxic effect of antiglaucoma drugs is caused by the presence of BC in their composition. Despite similar morphofunctional changes in cells, A549 immortalized cell line is more resistant to the effects of drugs than the human corneal epithelial primary culture. When using it as a cellular model, it is advisable to change the experimental conditions (duration of exposure and concentration of the studied drug).

Key words: brimonidine, dorzolamide, timolol, benzalkonium chloride, corneal epithelial primary culture, A549 immortalized cell line, cytotoxicity

Received: 24.12.2023

Accepted: 25.04.2024

Published: 31.05.2024

For citation: Fisenko N.V., Subbot A.M., Yusef Yusef, Osipyan G.A., Panova A.D., Agliautdinov R.R. Comparative analysis of the effect of drugs lowering intraocular pressure on a primary culture of human corneal epithelium and A549 immortalized cell line. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(2): 35-49. doi: 10.29413/ABS.2024-9.2.4

ВВЕДЕНИЕ

Современный подход к оценке цитотоксического действия лекарственных препаратов (ЛП) включает в себя использование органной и органотипической культуры, а также первичных или иммортализованных линий диссоциированных клеток в качестве экспериментальных моделей [1, 2]. К преимуществам первичной клеточной линии относят сохранение генотипических и фенотипических признаков. Однако в ряде случаев она может представлять собой клоны различного уровня дифференцировки и включать единичные клетки других типов [3, 4]. Кроме того, объём экспериментальной работы ограничен периодом поддержания способности клеточной линии к воспроизведению, снижающейся при достижении предела Хейфлика [5].

Иммортализация клеточной культуры включает в себя активацию экспрессии различных генов (*hTERT*, *Bmi-1*, *HPV6/E7*, *c-Myc*), регулирующих действие фермента теломеразы. В результате клеточная линия приобретает неограниченный пролиферативный потенциал и может быть использована непрерывно как экспериментальная модель. Основным недостатком иммортализации является изменение восприимчивости клеток к различным воздействиям, возникающее при модификации экспрессии генов [6, 7].

В офтальмологии клеточные системы могут быть использованы при оценке токсичности ЛП, применяемых в виде растворов для инстилляций, введения под конъюнктиву, в переднюю камеру глаза и витреальную полость [8]. Перспективным направлением данных исследований служит разработка рациональной фармакотерапии коморбидных заболеваний (например, глаукомы и эпителиального дефекта роговицы) [9].

В связи с этим актуальными являются исследования токсичности ЛП, применяемых в инстилляциях для снижения внутриглазного давления (ВГД), на клеточных системах [10–12]. Сложности, возникающие на этапах получения первичной культуры клеток, проведения эксперимента и интерпретации данных, обуславливают необходимость использования иммортализованных клеточных линий. В настоящее время создано несколько иммортализованных линий клеток глазной поверхности (SV40-HCEC, hTCEpi и т. д.) [13]. В связи с тем, что их получение из основных депозиторов часто затруднено, целесообразной является оценка возможности использования других, близких по происхождению линий, доступных на территории Российской Федерации.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнить влияние гипотензивных лекарственных препаратов, а также бензалкония хлорида (БХ), являющегося вспомогательным компонентом, на первичную культуру эпителия роговицы человека и иммортализованную клеточную линию A549.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на первичной культуре эпителия роговицы человека и на иммортализованной клеточной линии A549 (карцинома лёгкого). Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова» (протокол № 59/4 от 15.04.2019).

Первичная культура эпителиальных клеток (ЭпК) была получена эксплантным методом из фрагментов лимбальной зоны кадаверных корнеосклеральных колец, не востребованных при кератопластике. На предварительном этапе для увеличения степени адгезии поверхность культурального пластика покрывали фибронектином (10 мкг/см²). Лимбальные фрагменты корнеосклеральных колец помещали по одному в лунки 24-луночного планшета эпителиальной стороной вниз. На первом этапе их выращивали на среде RPMI-1640 (с добавлением 10%-й фетальной бычьей сыворотки, глутамина, антибиотиков, антимикотиков), а после начала миграции ЭпК, на 4–5-е сутки эксперимента, её заменяли на бессывороточную среду K-SFM (производитель растворов – Gibco, Thermo Fisher Scientific, США). Поддерживали стандартные условия культивирования – 37 °C, 5 % CO₂, влажность 100 %. Замену среды осуществляли 1 раз в 2–3 дня. После достижения клеточным слоем 80–90%-й конфлюэнтности проводили пассирование культуры ЭпК. В исследовании использовали ЭпК третьего пассажа. Для подтверждения тканевой принадлежности клеток выполняли их иммуноцитохимическое окрашивание на специфические маркеры ЭпК – цитокератины 3-го и 19-го типов.

Иммортализованную клеточную линию A549 культивировали на среде RPMI-1640 (Gibco, Thermo Fisher Scientific, США), с добавлением 10%-й фетальной бычьей сыворотки, глутамина, антибиотиков, антимикотиков) в указанных ранее стандартных условиях (37 °C, 5 % CO₂, влажность 100 %, замена среды 1 раз в 2–3 дня). Пассирование проводили после достижения клеточным слоем 80–90%-й конфлюэнтности.

На первом этапе исследования оценивали токсический эффект гипотензивных ЛП и БХ на монослой первичной культуры эпителия роговицы и иммортализованной клеточной линии A549. Для этого клетки переносили в лунки 96-луночных планшетов (плотность – 20000 клеток/лунку) и на протяжении 24 ч проводили их экспозицию с бримонидином, дорзоламидом и тимололом, добавленными в ростовую среду. При выборе концентрации действующего вещества учитывали особенности фармакокинетики ЛП, используемых для инстилляций [14]. В связи с повышением проницаемости роговицы при нарушении целостности эпителия *in vivo*, а также при выполнении эксперимента на монослое клеток действие ЛП изучали в разведениях 1/100, 1/50, 1/20 и 1/10. Кроме того, оценивали влияние БХ (Merck KGaA, Германия) в концентрациях, соответствующих его содержанию в бримонидине, дорзоламиде и тимололе в изучаемых разведениях (табл. 1). В качестве контроля использовали клеточные слои обоих типов, находящиеся в лунках только в условиях ростовой среды. Все тесты проводили в 3–8 повторах.

ТАБЛИЦА 1
ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДУЕМЫХ ГИПОТЕНЗИВНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

TABLE 1
THE CHARACTERISTICS OF THE STUDIED ANTIGLAUCOMA DRUGS

МНН изучаемых лекарственных средств	Состав лекарственного средства			Владелец регистрационного удостоверения	Концентрация действующего вещества ^а , бензалкония хлорида ^б в исследуемом разведении лекарственного средства		
	Действующее фармакологическое вещество	Вспомогательные вещества	Другие химические соединения		1/100	1/50	1/20
Бримонидин	Бримонидина тартрат 2000 мкг/мл	Бензалкония хлорид	Поливиниловый спирт, натрия цитрат, лимонной кислоты мо- ногидрат, натрия хлорид, хло- ристоводородная кислота раз- ведённая/натрия гидроксид	Pharmaceutical Works Polpharma S.A. (Польша)	20 мкг/мл ^а	40 мкг/мл ^а	100 мкг/мл ^а
	Бримонидина тартрат 2000 мкг/мл	52 мкг/мл	Поливиниловый спирт, натрия хлорид, натрия цитрата диги- драт, лимонной кислоты моно- гидрат	Бауш Хелс (Россия)	20 мкг/мл ^а 0,5 мкг/мл ^б	40 мкг/мл ^а 1 мкг/мл ^б	100 мкг/мл ^а 2,6 мкг/мл ^б
Дорзоламид	Дорзоламида гидрохлорид 20000 мкг/мл	–	Натрия гиалуронат, маннитол, натрия цитрат	Pharmaceutical Works Polpharma S.A. (Польша)	200 мкг/мл ^а	400 мкг/мл ^а	1000 мкг/мл ^а
	Дорзоламида гидрохлорид 20000 мкг/мл	75 мкг/мл	Гизеллоза, маннитол, натрия цитрат	Santen Oy (Финляндия)	200 мкг/мл ^а 0,75 мкг/мл ^б	400 мкг/мл ^а 1,5 мкг/мл ^б	1000 мкг/мл ^а 3,75 мкг/мл ^б
Тимолол	Тимолола малеат 5000 мкг/мл	–	Натрия дигидрофосфата диги- драт, натрия гидрофосфата до- декагидрат	Ursapharm Arzneimittel, GmbH (Германия)	50 мкг/мл ^а	100 мкг/мл ^а	250 мкг/мл ^а
	Тимолола малеат 5000 мкг/мл	100 мкг/мл	Натрия гидрофосфат, натрия дигидрофосфат	Sentiss Pharma, Pvt. Ltd. (Индия)	5 мкг/мл ^а 1 мкг/мл ^б	100 мкг/мл ^а 2 мкг/мл ^б	250 мкг/мл ^а 5 мкг/мл ^б

Примечание. МНН – международное непатентованное наименование.

Через 24 ч после начала экспозиции оценивали структурные изменения клеток методом фазово-контрастной микроскопии без окрашивания (инвертированный микроскоп Zeiss Axio Vert.A1 (Германия), фотофиксация – Canon EOS 700D (Япония)). Для определения доли метаболически активных клеток выполняли колориметрический формазановый МТТ-тест (реагент МТТ, ПанЭко, Россия) на фотометре Muliscan FC (Thermo Scientific, США), длина волны 540 нм.

На втором этапе экспериментальной работы проводили сравнительный анализ влияния гипотензивных ЛП на миграционную активность клеток. Исследование выполняли на модели дозированного линейного дефекта монослоя. Клетки рассеивали в лунки 24-луночного планшета и после образования плотного монослоя (конфлюэнтность 98–100 %) наносили линейный дефект – «царапину» носиком пипетки. Далее на протяжении 48 ч проводили экспозицию ЭпК с бримонидином, дорзоламидом и тимололом в разведениях 1/100 и 1/20 (табл. 1). Все тесты проводили в 3–8 повторах. Действие ЛП оценивали по динамике закрытия линейного дефекта монослоя (метод фазово-контрастной микроскопии, без окрашивания, инвертированный микроскоп Zeiss Axio Vert.A1, (Германия), фотофиксация – Canon EOS 700D (Япония), обработка изображения – CorelDraw (Канада)). В качестве контроля использовали клеточные слои обоих типов со сформированным линейным дефектом, находящиеся в лунках только в условиях ростовой среды. Все тесты проводили в 3–5 повторах. Также оценивали морфологические изменения клеток. Статистический анализ данных осуществляли с использованием программы SPSS Statistics 26 (IBM Corp., США). При нормальном распределении количественные переменные были представлены в виде среднего арифметического (M) и стандартного отклонения (SD). Статистическую значимость различий между двумя независимыми выборками определяли с использованием t-критерия Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Сравнительный анализ цитотоксичности гипотензивных лекарственных препаратов и бензалкония хлорида на первичной культуре эпителия роговицы человека и immortalized клеточной линии A549

Бримонидин

По данным фазово-контрастной микроскопии первичной культуры эпителия роговицы человека и immortalized клеточной линии A549, бримонидин (независимо от наличия БХ в составе) в разведении 1/100 вызывает разрежение межклеточных контактов, в разведении 1/50 – конденсацию цитоплазматического содержимого некоторых клеток. Уровень метаболической

активности клеток во всех исследуемых образцах практически не отличается от контроля (табл. 2). Отсутствие выраженного цитотоксического эффекта согласуется с данными выживаемости ЭпК и клеток линии A549 после экспозиции с БХ, исследованным в концентрациях 0,5 мкг/мл и 1 мкг/мл, соответствующих его содержанию в бримонидине в указанных разведениях (табл. 3).

Бримонидин (без БХ) в разведении 1/20 не обладает значимым цитотоксическим действием как на ЭпК, так и на immortalized клеточную линию A549. Однако при экспозиции обоих типов клеток с бримонидином (с БХ) в аналогичном разведении выявлено статистически значимое снижение метаболической активности только ЭпК (табл. 2). Светооптическая картина подтверждает полученные результаты: в ЭпК отмечены конденсация цитоплазматического содержимого и компактизация ядер. Подобные структурные изменения обнаружены только в единичных клетках линии A549. При фазово-контрастной микроскопии, выполненной после экспозиции обоих видов клеток с БХ (2,6 мкг/мл), выявлена аналогичная морфологическая картина, отражением которой является статистически значимо более низкий уровень выживаемости ЭпК по сравнению с immortalized клеточной линией A549 (табл. 3).

Бримонидин (без БХ) в разведении 1/10 вызывает нарушение целостности межклеточных контактов в образцах монослоя ЭпК и линии A549, у небольшого количества клеток обоих типов – конденсацию цитоплазмы и компактизацию ядер. По данным МТТ-теста, статистически значимого подавления метаболической активности не выявлено. Вместе с тем бримонидин (с БХ) в том же разведении приводит к тотальной гибели ЭпК и к выраженным деструктивным изменениям практически во всех клетках линии A549 (табл. 2). При оценке цитотоксического эффекта БХ как компонента бримонида (разведение ЛП 1/10) выявлено, что в соответствующей концентрации (5 мкг/мл) он приводит к аналогичным изменениям изучаемых монослоев: практически полной гибели ЭпК и выраженному снижению метаболической активности клеток линии A549. Вместе с тем immortalized культура, по данным МТТ-теста, является более устойчивой к действию БХ, добавленного в ростовую среду, чем ЛП, имеющего его в составе.

Дорзоламид

На светооптической картине первичной культуры эпителия роговицы человека и immortalized клеточной линии A549 после экспозиции с дорзоламидом (без БХ) в разведении 1/100 во всех образцах отмечены разрежение и частичное нарушение целостности межклеточных контактов. По данным МТТ-теста выявлено небольшое снижение метаболической активности клеток обоих типов. Дорзоламид (с БХ в качестве вспомогательного компонента) в том же разведении приводит к компактизации ядра и цитоплазмы некоторых ЭпК, при этом их метаболическая активность статистически значимо ниже, чем после экспозиции с аналогичным ЛП

без БХ в составе. Клетки линии А549 в этом случае претерпевают сходные морфологические изменения, однако статистически значимых различий в показателях МТТ-теста, свидетельствующих о более выраженном цитотоксическом действии дорзоламида (с БХ), не выявлено. Кроме того, отсутствуют статистически значимые различия в выживаемости ЭпК и клеток линии А549 после экспозиции с указанным ЛП (табл. 2). При анализе влияния БХ в концентрации 0,75 мкг/мл, соответствующей его содержанию в дорзоламиде (1/100), отмечены единичные ЭпК и клетки линии А549 с патологическими структурными изменениями цитоплазматического содержимого, что подтверждает его слабое негативное воздействие (табл. 3).

Дорзоламид (без БХ) в разведении 1/50 приводит к компактизации ядра и цитоплазмы некоторых ЭпК и клеток линии А549; показатели колориметрического теста практически одинаковы. Вместе с тем в обоих случаях отмечено статистически значимое снижение метаболической активности клеток под действием дорзоламида (с БХ в составе) в аналогичном разведении. По данным фазово-контрастной микроскопии обнаружены структурные изменения клеток в виде конденсации их цитоплазматического содержимого в перинуклеарной области, компактизации цитоплазмы и ядра и единичных апоптотических телец. Результаты МТТ-теста, выполненного после экспозиции с дорзоламидом (с БХ), свидетельствуют о большей устойчивости immortalized клеточной линии А549, чем первичной культуры ЭпК, к действию данного ЛП (табл. 2). Вместе с тем подобных статистически значимых различий в выживаемости клеток обоих типов при воздействии БХ (1,5 мкг/мл) не выявлено (табл. 3).

Уменьшение разведения дорзоламида (без БХ) до 1/20 и 1/10 не сопровождается усилением его цитотоксического эффекта в отношении как ЭпК, так и клеток линии А549. На светооптической картине монослоя во всех случаях отмечено частичное нарушение целостности межклеточных контактов, а также компактизация ядра и цитоплазмы некоторых клеток. Дорзоламид (с БХ) в аналогичном разведении приводит к практически тотальной гибели как ЭпК, так и клеток линии А549. Несмотря на выраженный цитотоксический эффект ЛП во всех случаях, по данным сравнительного МТТ-теста отмечена статистически значимо более высокая выживаемость клеток линии А549 (табл. 2). БХ в концентрациях 3,75 мкг/мл и 7,5 мкг/мл (соответствуют его содержанию как вспомогательного компонента в дорзоламиде – 1/20 и 1/10) проявляет сходное негативное действие в отношении клеток обоих типов, однако метаболическая активность immortalized клеточной линии А549 статистически значимо выше, чем таковая первичной культуры эпителия (табл. 3).

Тимолол

На светооптической картине монослоя ЭпК после экспозиции с тимололом (без БХ) в разведениях 1/100 и 1/50 определяются интактные клетки, а по данным

МТТ-теста зафиксировано увеличение их количества в некоторых образцах. Между тем указанный ЛП способствует разрежению межклеточных контактов и статистически значимо более низкому уровню метаболической активности immortalized линии А549 (табл. 2). При фазово-контрастной микроскопии обоих типов клеток выявлено, что во всех образцах тимолол (с БХ) в разведении 1/100 вызывает вакуолизацию цитоплазмы и проявляет более выраженный негативный эффект в отношении ЭпК. Данный ЛП в разведении 1/50 приводит к сходным по степени выраженности изменениям структуры ЭпК и immortalized клеточной линии А549 в виде компактизации ядра и цитоплазматического содержимого (табл. 2). Подобная светооптическая картина отмечена после экспозиции клеток обоих типов с БХ в концентрации 2 мкг/мл, соответствующей его содержанию в тимололе (разведение 1/50) (табл. 3).

Тимолол (без БХ) в разведении 1/20 и 1/10 обладает слабовыраженным токсическим действием на ЭпК, проявляющимся нарушением целостности межклеточных контактов и конденсации цитоплазмы в перинуклеарной области. Вместе с тем, по данным МТТ-теста отмечен статистически значимо более низкий уровень метаболической активности клеток линии А549 после экспозиции с тимололом (без БХ) в аналогичных разведениях (табл. 2). Тимолол (с БХ) в разведениях 1/20 и 1/10 приводит к гибели клеток обоих типов, показатели МТТ-теста резко снижены (табл. 2). При анализе влияния БХ как компонента тимолола выявлено, что данное вещество в концентрации 5,0 мкг/мл приводит к выраженному повреждению монослоя ЭпК и снижению их метаболической активности, при этом клетки линии А549 относительно устойчивы. БХ в концентрации 10 мкг/мл приводит к тотальной гибели обоих типов клеток (табл. 3).

Сравнительный анализ влияния гипотензивных лекарственных препаратов на миграционную активность клеток, выполненный на моделях линейного дефекта монослоя первичной культуры эпителия роговицы человека и монослоя immortalized линии А549

Бримонидин (без БХ) в разведении 1/100 не оказывает цитотоксического действия на ЭпК и immortalized линию А549: межклеточные контакты сохранены, клетки интактны, монослой восстановлен на $103,05 \pm 2,63 \%$ и $101,96 \pm 1,78 \%$ соответственно ($p = 0,540$). После экспозиции ЭпК с бримонидином (с БХ) в том же разведении выявлены частичная потеря межклеточных контактов и вакуолизация цитоплазмы клеток, линейный дефект закрыт на $83,58 \pm 6,99 \%$. Клетки линии А549 интактны после воздействия данного ЛП, монослой сформирован на $99,27 \pm 1,66 \%$ ($p = 0,002$). Кроме того, при сравнительном анализе воздействия бримонидина (1/100) выявлено, что наличие БХ в составе ЛП обуславливает замедление восстановления монослоя ЭпК

ТАБЛИЦА 2
СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ВЫЖИВАЕМОСТИ
ПЕРВИЧНОЙ КУЛЬТУРЫ ЭПИТЕЛИЯ РОГОВИЦЫ
ЧЕЛОВЕКА И ИММОРТАЛИЗОВАННОЙ
КЛЕТОЧНОЙ ЛИНИИ A549 ПОСЛЕ ЭКСПОЗИЦИИ
С ГИПОТЕНЗИВНЫМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ
ПРЕПАРАТАМИ В ТЕЧЕНИЕ 24 ЧАСОВ (MTT-ТЕСТ)

TABLE 2
COMPARATIVE ANALYSIS OF CELL VIABILITY IN HUMAN
CORNEAL EPITHELIUM PRIMARY CULTURE AND A549
IMMORTALIZED CELL LINE AFTER 24-HOUR EXPOSURE
TO ANTIGLAUCOMA DRUGS (MTT ASSAY)

Разведение лекарственного препарата	МНН лекарственного препарата	Бензалкония хлорид (в составе лекарственного препарата)	Метаболически активные клетки, % от исходного количества (M ± SD)		p
			Первичная культура эпителия роговицы человека	Иммortalизованная клеточная линия A549	
1/100	Дорзоламид	–	84,60 ± 6,58	86,78 ± 8,84	$p_1 = 0,005$
		+	69,30 ± 8,10	76,72 ± 2,37	$p_2 = 0,130$
	Бримонидин	–	85,08 ± 3,72	76,99 ± 4,24	$p_3 = 0,722$
		+	89,43 ± 9,29	81,0 ± 8,19	$p_4 = 0,175$
	Тимолол	–	106,87 ± 2,70	80,16 ± 2,36	$p_1 = 0,486$
		+	86,65 ± 8,27	92,0 ± 3,28	$p_2 = 0,497$
1/50	Дорзоламид	–	78,58 ± 3,27	74,39 ± 3,53	$p_3 = 0,068$
		+	58,81 ± 5,06	61,82 ± 6,29	$p_4 = 0,267$
	Бримонидин	–	78,59 ± 5,63	77,93 ± 8,05	$p_1 = 0,004$
		+	73,98 ± 5,72	83,39 ± 5,61	$p_2 = 0,005$
	Тимолол	–	96,23 ± 2,76	77,62 ± 2,78	$p_3 < 0,001$
		+	63,49 ± 3,46	61,78 ± 3,70	$p_4 = 0,013$
1/20	Дорзоламид	–	80,29 ± 5,56	81,01 ± 6,44	$p_1 < 0,001$
		+	37,07 ± 4,81	47,89 ± 4,38	$p_2 = 0,039$
	Бримонидин	–	80,63 ± 4,37	82,21 ± 3,42	$p_3 = 0,165$
		+	57,11 ± 4,41	71,55 ± 6,29	$p_4 = 0,032$
	Тимолол	–	84,81 ± 4,83	70,96 ± 4,81	$p_1 = 0,337$
		+	8,62 ± 0,91	15,53 ± 2,8	$p_2 = 0,390$
1/10	Дорзоламид	–	79,20 ± 7,87	84,15 ± 5,27	$p_3 = 0,913$
		+	7,02 ± 0,10	12,52 ± 0,43	$p_4 = 0,082$
	Бримонидин	–	76,96 ± 4,19	75,11 ± 4,28	$p_1 \leq 0,001$
		+	2,95 ± 0,62	27,46 ± 2,52	$p_2 = 0,04$
	Тимолол	–	79,40 ± 4,08	70,12 ± 3,31	$p_3 = 0,001$
		+	1,67 ± 1,44	13,26 ± 4,35	$p_4 = 0,534$

Примечание. МНН – международное непатентованное наименование; p_1 – показатель статистической значимости различий выживаемости первичной культуры эпителия роговицы в зависимости от наличия бензалкония хлорида в составе лекарственного препарата, p_2 – показатель статистической значимости различий выживаемости immortalизованной клеточной линии A549 в зависимости от наличия бензалкония хлорида в составе лекарственного препарата, p_3 – показатель статистической значимости различий выживаемости первичной культуры эпителия роговицы и immortalизованной клеточной линии A549 при экспозиции с лекарственным препаратом без бензалкония хлорида в составе, p_4 – показатель статистической значимости различий выживаемости первичной культуры эпителия роговицы и immortalизованной клеточной линии A549 при экспозиции с лекарственным препаратом с бензалкония хлоридом в составе.

ТАБЛИЦА 3

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ВЫЖИВАЕМОСТИ ПЕРВИЧНОЙ КУЛЬТУРЫ ЭПИТЕЛИЯ РОГОВИЦЫ ЧЕЛОВЕКА И ИММОРТАЛИЗОВАННОЙ КЛЕТОЧНОЙ ЛИНИИ A549 ПОСЛЕ ЭКСПОЗИЦИИ С БЕНЗАЛКОНИЙ ХЛОРИДОМ В ТЕЧЕНИЕ 24 ЧАСОВ

TABLE 3

COMPARATIVE ANALYSIS OF CELL VIABILITY IN HUMAN CORNEAL EPITHELIUM PRIMARY CULTURE AND A549 IMMORTALIZED CELL LINE AFTER 24-HOUR EXPOSURE TO BENZALKONIUM CHLORIDE

Концентрация бензалкония хлорида (мкг/мл)	Метаболически активные клетки, % от исходного количества (M $\pm$ SD)		p
	Первичная культура эпителия роговицы человека	Иммортилизованная клеточная линия A549	
0,5	81,53 $\pm$ 6,76	90,71 $\pm$ 8,66	0,105
0,75	80,25 $\pm$ 7,71	89,55 $\pm$ 7,14	0,165
1,0	80,76 $\pm$ 7,16	88,85 $\pm$ 4,74	0,08
1,5	76,44 $\pm$ 9,17	80,73 $\pm$ 1,55	0,469
2,0	63,33 $\pm$ 4,48	68,52 $\pm$ 2,41	0,087
2,6	49,55 $\pm$ 5,56	75,93 $\pm$ 3,44	< 0,001
3,75	25,79 $\pm$ 3,04	51,31 $\pm$ 6,53	< 0,001
5,0	9,43 $\pm$ 2,21	53,25 $\pm$ 6,72	< 0,001
7,5	1,51 $\pm$ 1,30	36,44 $\pm$ 6,64	0,002
10	0	3,41 $\pm$ 1,37	0,05

($p = 0,011$) и не является фактором, влияющим на процесс миграционной активности клеток линии A549 ($p = 0,052$). Уменьшение разведения бримонидина (без БХ) до 1/20 сопровождается изменениями ЭпК в виде разрежения и частичной потери межклеточных контактов, а также конденсации цитоплазматического содержимого ЭпК. При этом линейный дефект закрыт на 76,24 $\pm$ 7,52 %. Клетки иммортилизованной линии A549 в аналогичных условиях интактны, монослой восстановлен на 98,86 $\pm$ 1,70 % ($p = 0,008$). Выявлено, что бримонидин в том же разведении, но отличающийся присутствием БХ в составе, оказывает выраженное токсическое действие на обе экспериментальные модели. Так, в обоих случаях отмечено повреждение межклеточных контактов, компактизация ядра и цитоплазмы большинства клеток. Миграционная активность ЭпК и клеток линии A549 снижена, монослой восстановлен на 22,32 $\pm$ 3,38 % и 31,63 $\pm$ 4,08 % соответственно ($p = 0,038$). Установлено, что воздействие бримонидина (1/20), содержащего БХ, сопровождается более выраженным негативным эффектом в отношении обеих клеточных моделей по сравнению с аналогичным ЛП (1/20) без данного вспомогательного компонента в составе ($p < 0,001$) (рис. 1).

После экспозиции с дорзоламидом (без БХ) в разведении 1/100 во всех образцах первичной культуры эпителия и иммортилизованной линии A549 визуализируются интактные клетки, монослой восстановлен на 98,56 $\pm$ 2,25 % и 101,21 $\pm$ 1,79 % соответственно ($p = 0,145$). По данным фазово-контрастной микроскопии ЭпК, дорзоламид (с БХ в составе) в разведении 1/100 вызывает конденсацию цитоплазматического содер-

жимого в перинуклеарной области отдельных клеток, линейный дефект закрыт на 84,01 $\pm$ 3,44 %. В аналогичных условиях воздействия ЛП иммортизованные клетки линии A549 интактны, монослой восстановлен на 97,63 $\pm$ 2,28 % ($p = 0,001$). Кроме того, отмечено статистически значимое снижение миграционной активности ЭпК под воздействием дорзоламида, содержащего БХ, по сравнению с указанным ЛП без данного вспомогательного компонента. Дорзоламид (без БХ) в разведении 1/20 приводит к частичной потере межклеточных контактов, конденсации цитоплазматического содержимого в перинуклеарной области ЭпК, монослой восстановлен на 88,67 $\pm$ 3,46 %. При этом негативный эффект данного ЛП на клетки линии A549 отсутствует, линейный дефект закрыт на 99,84 $\pm$ 1,46 % ($p = 0,145$). Дорзоламид (с БХ в составе) в том же разведении приводит к тотальной гибели клеток обеих моделей, с высокой долей вероятности – в первые часы эксперимента (рис. 2).

Светооптическая картина ЭпК и клеток иммортизованной линии A549 после их экспозиции с тимололом (без БХ) в разведении 1/100 свидетельствует об отсутствии их структурных изменений, линейный дефект закрыт на 91,73 $\pm$ 4,03 % и 95,41 $\pm$ 4,68 % соответственно ($p = 0,327$). Тимолол (с БХ) в том же разведении приводит к вакуолизации цитоплазмы ЭпК, частичной потере межклеточных контактов, монослой восстановлен на 79,15 $\pm$ 4,53 %. После аналогичного воздействия клетки линии A549 интактны. Вместе с тем монослой закрыт на 90,32 $\pm$ 1,85 % ($p = 0,006$), что отражает снижение их миграционной активности. При сравнительной оценке полученных результатов воздействия тимолола

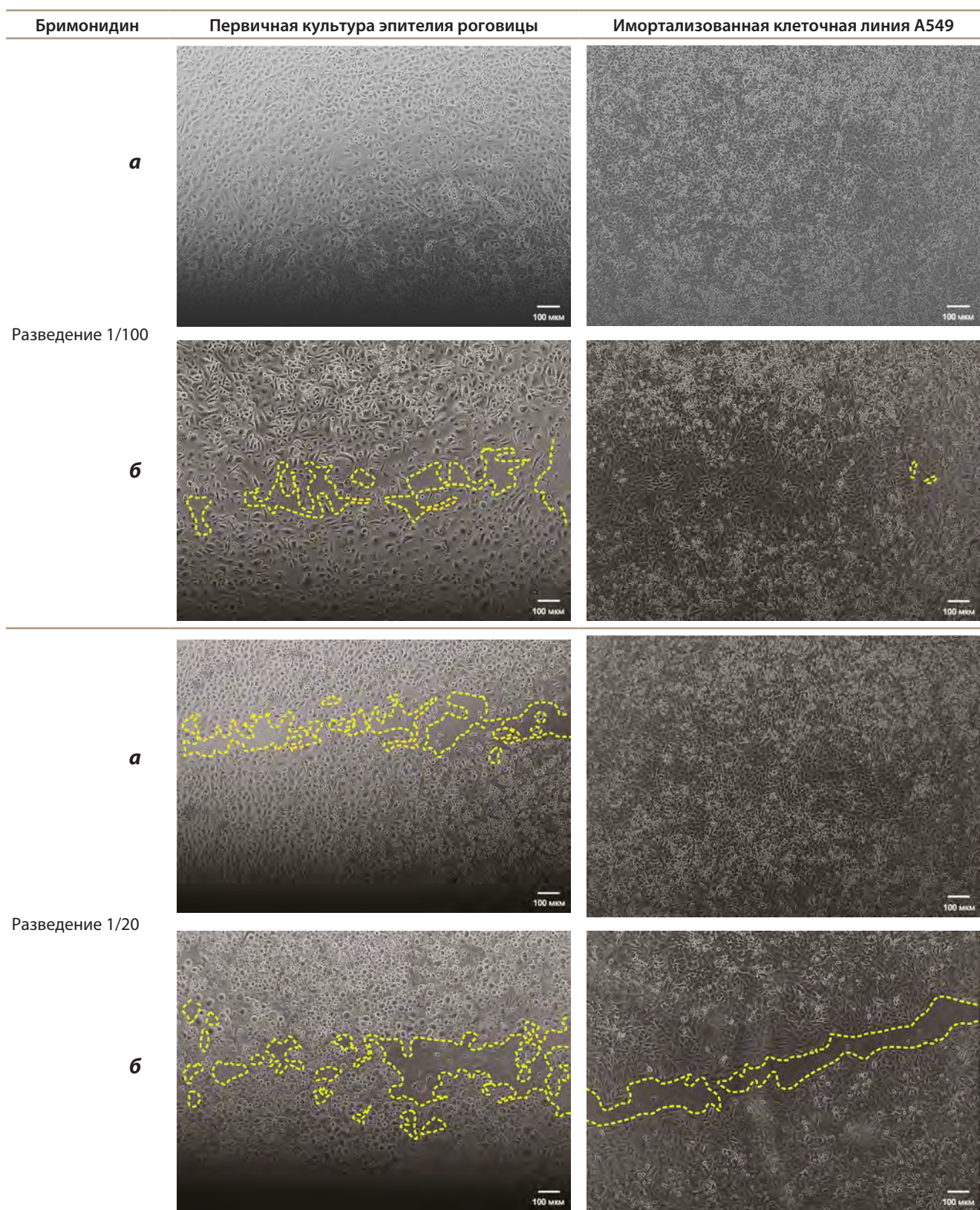


РИС. 1.

Морфологическая картина первичной культуры эпителия роговицы человека и immortalизованной клеточной линии A549 (модель линейного дефекта монослоя) после экспозиции с бримонидином без бензалкония хлорида (**а**) и с бензалкония хлоридом (**б**) в составе в течение 48 часов (фазово-контрастная микроскопия). Границы дефекта – жёлтая пунктирная линия

FIG. 1.

Morphological pattern of human corneal epithelium primary culture and A549 immortalized cell line (cellular models of intact monolayer) after 48-hour exposure to benzalkonium chloride-free (**a**) and benzalkonium chloride-preserved (**b**) brimonidine (phase-contrast microscopy). The borders of linear cell defect are shown with yellow dotted line

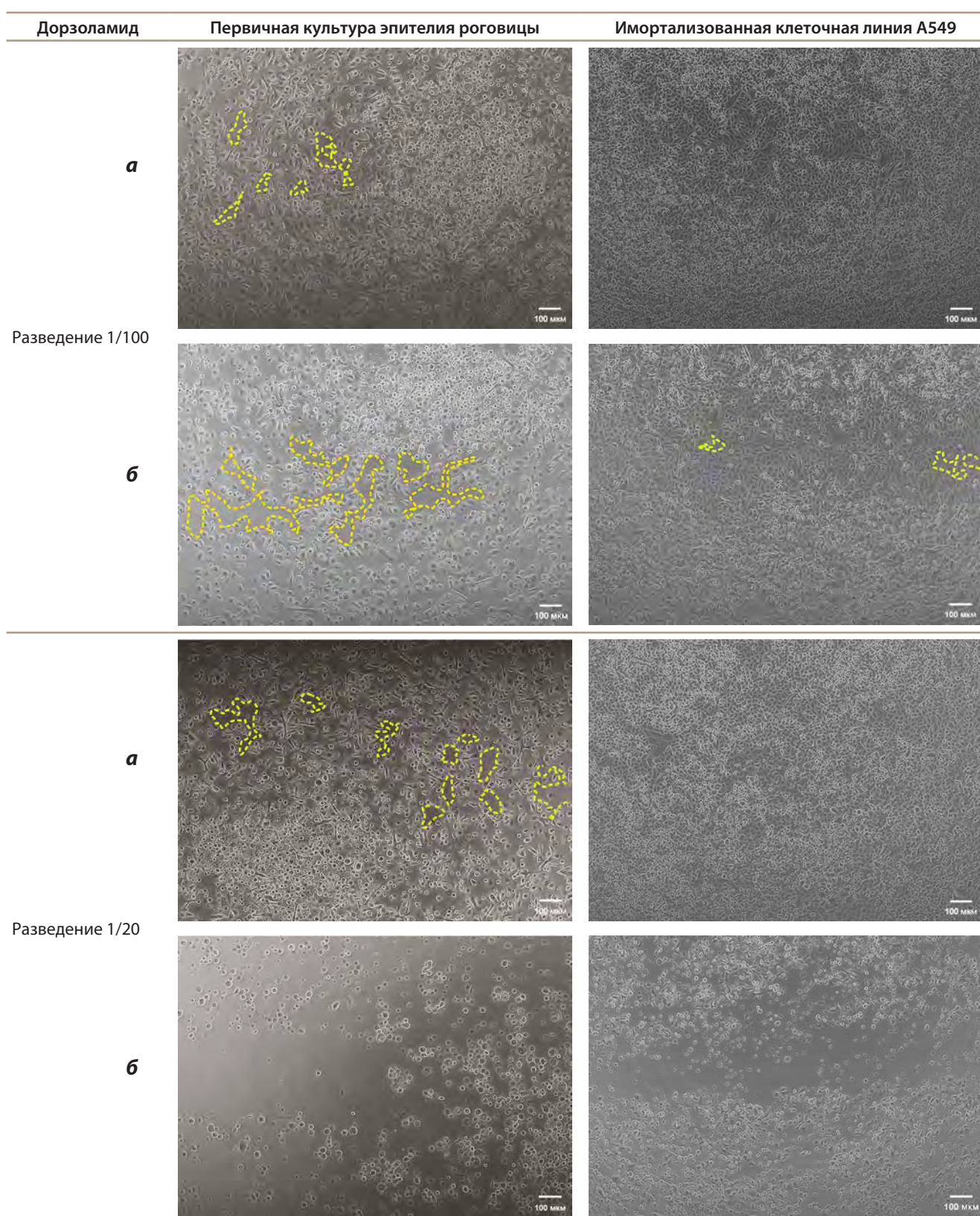


РИС. 2.

Морфологическая картина первичной культуры эпителия роговицы человека и immortalизованной клеточной линии A549 (модель линейного дефекта монослоя) после экспозиции с дорзоламидом без бензалкония хлорида (**а**) и с бензалкония хлоридом (**б**) в составе в течение 48 часов (фазово-контрастная микроскопия). Границы дефекта – жёлтая пунктирная линия

FIG. 2.

Morphological pattern of human corneal epithelium primary culture and A549 immortalized cell line (cellular models of intact monolayer) after 48-hour exposure to benzalkonium chloride-free (**a**) and benzalkonium chloride-preserved (**b**) dorzolamide (phase-contrast microscopy). The borders of linear cell defect are shown with yellow dotted line

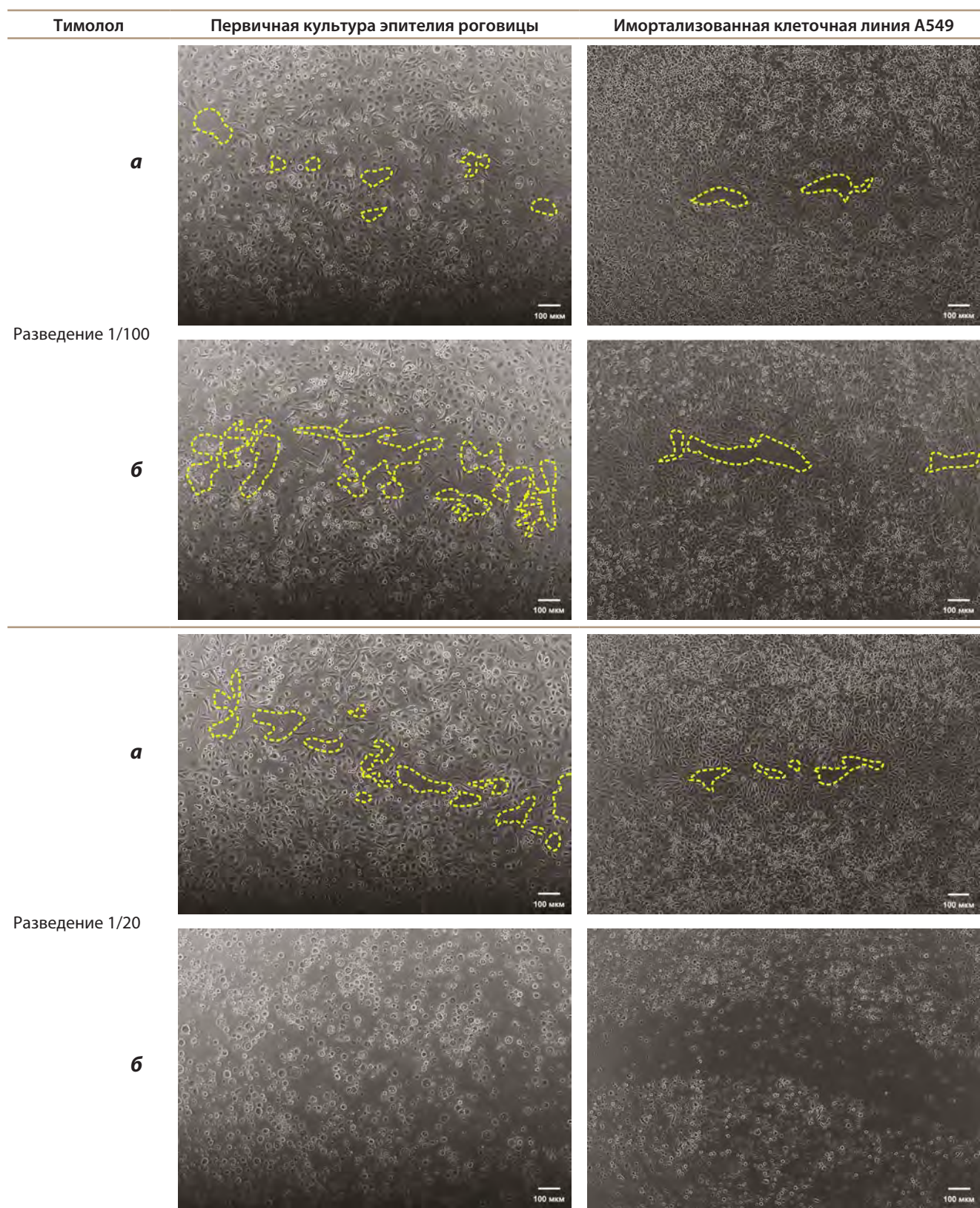


РИС. 3.

Морфологическая картина первичной культуры эпителия роговицы человека и immortalизованной клеточной линии A549 (модель линейного дефекта монослоя) после экспозиции с тимололом без бензалкония хлорида (**а**) и с бензалкония хлоридом (**б**) в составе в течение 48 часов (фазово-контрастная микроскопия). Границы дефекта – жёлтая пунктирная линия

FIG. 3.

Morphological pattern of human corneal epithelium primary culture and A549 immortalized cell line (cellular models of intact monolayer) after 48-hour exposure to benzalkonium chloride-free (**a**) and benzalkonium chloride-preserved (**b**) timolol (phase-contrast microscopy). The borders of linear cell defect are shown with yellow dotted line

(1/100) без и при наличии БХ в составе выявлено, что данный вспомогательный компонент определяет более выраженный цитотоксический эффект ЛП в отношении первичной культуры эпителия роговицы ($p = 0,023$) и не влияет на восстановление монослоя клеток линии A549 ($p = 0,115$). Уменьшение разведения Тимолола (без БХ) до 1/20 приводит к восстановлению монослоя ЭпК на $85,33 \pm 2,46 \%$, линии A549 – на $93,61 \pm 2,44 \%$ ($p = 0,014$). По данным фазово-световой микроскопии, выполненной после экспозиции обеих экспериментальных моделей с тимололом (с БХ) в разведении 1/20, обнаружена тотальная гибель клеток, произошедшая, вероятно, в первые часы эксперимента (рис. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

В последние годы были представлены результаты оценки токсичности ЛП, используемых в инстилляциях для снижения ВГД, которые были выполнены на различных клеточных культурах роговицы, конъюнктивы и трабекулярной сети. Среди данных ЛП (часть из которых содержали бензалкония хлорид) необходимо выделить тафлупрост и латанопрост (аналоги простагландина F_{2α}), дорзоламид и бринзоламид (ингибитор карбоангидразы), бримонидин (α₂-адреномиметик) и тимолол (β-адреноблокатор) [10–12, 15]. Учитывая их широкое применение у пациентов с дефектами эпителиального слоя роговицы различной этиологии, актуальным является исследование воздействия бримонидина, дорзоламида и тимолола (без БХ и при наличии его в составе), а также БХ на первичной культуре эпителия роговицы человека и на immortalized клеточной линии A549, в том числе для изучения возможности её использования в качестве модели.

Первый этап исследования включал в себя анализ цитотоксичности бримонидина, дорзоламида и тимолола (без БХ и при наличии его в составе) в разведениях 1/100, 1/50, 1/20 и 1/10 на монослой ЭпК и на аналогичной по плотности колонии клеток immortalized линии A549.

Согласно полученным результатам, бримонидин (без БХ) во всех изученных разведениях способствует небольшому снижению метаболической активности ЭпК и immortalized клеточной линии A549, однако не приводит к значимым структурным изменениям обоих типов моделей. Бримонидин (с БХ) в разведении 1/20 вызывает морфофункциональные нарушения состояния только ЭпК, а в разведении 1/10 – тотальную гибель ЭпК и резкое снижение выживаемости клеток линии A549. Проведённое А. Кусикодук и соавт. исследование цитотоксичности бримонидина (без БХ) на immortalized культуре роговицы человека показывает, что при концентрации действующего вещества 1500 мкг/мл через 15 мин после начала экспозиции выживаемость клеток составляет около 25 %, а затем значительно снижается на протяжении 24 ч [16]. Результаты данного эксперимента не сопоставимы с полученными нами данными в связи с тем, что изученная нами макси-

мальная концентрация действующего вещества составляет 200 мкг/мл (разведение ЛП 1/10). В доступной нам литературе других результатов оценки цитотоксичности бримонидина *in vitro* не обнаружено.

Дорзоламид (без БХ) приводит к незначительным структурным нарушениям ЭпК и immortalized клеток линии A549. В то же время дорзоламид (с БХ) в разведении 1/100 вызывает морфофункциональные изменения только монослоя ЭпК, а в остальных разведениях (1/50, 1/20 и 1/10) – ЭпК и immortalized клеток линии A549. Выявленные нами изменения состояния экспериментальных моделей частично согласуются с результатами анализа состояния монослоя immortalized клеточной линии эпителия роговицы человека после 24-часовой экспозиции с дорзоламитом (БХ в составе ЛП). Так, по данным D. Pozarowska и соавт., этот ЛП в разведении 1/100 приводит к гибели практически всех клеток апоптозом, в разведении 1/10 – некрозом [17]. Подобные различия результатов могут быть обусловлены более выраженной исходной устойчивостью immortalized клеточной линии A549 и особенностями первичной культуры эпителия роговицы, связанными с состоянием донорского материала.

Тимолол (без БХ) во всех разведениях не оказывает значимого токсического влияния на ЭпК, в то же время при аналогичном воздействии на immortalized клеточную линию A549 отмечены умеренные изменения структуры клеток и снижение их метаболической активности. Ранее было описано негативное действие селективных и неселективных β-адреноблокаторов (в виде апоптоза или некроза) на immortalized клеточную линию A549 [18]. Согласно данным М. Ayaki и соавт., тимолол (без БХ) в разведении 1/10 вызывает статистически значимое снижение выживаемости immortalized линии эпителия роговицы человека [10]. Экспозиция обоих типов клеточных моделей с тимололом (с БХ в составе) в разведениях 1/20 и 1/10 приводит к гибели обоих типов клеток, при этом зафиксирована метаболическая активность единичных клеток immortalized линии A549. Сходные результаты были получены в ходе нескольких исследований (экспериментальная модель – immortalized клетки эпителия роговицы человека): слабовыраженный цитотоксический эффект тимолола (с БХ) в разведении 1/100 и практически тотальная гибель клеток после воздействия указанного препарата в разведении 1/10 [17, 19].

Таким образом, все ЛП, имеющие в составе БХ, обладают более выраженным негативным действием на состояние первичной культуры эпителия роговицы человека и immortalized клеточной линии A549. БХ представляет собой четвертичное аммониевое соединение (катионный детергент), которое обладает значительной активностью в отношении широкого спектра микроорганизмов. Механизм действия данного вещества связан с повреждением клеточной мембраны, денатурацией белков и ингибированием ферментов. Его основная роль как вспомогательного компонента ЛП заключается в обеспечении стабильности действующего фармакологического вещества и препятствовании росту микрофлоры в растворе [20].

По данным фазово-контрастной микроскопии и МТТ-теста, увеличение концентрации БХ (при уменьшении разведении ЛП) приводит к постепенному усилению его цитотоксического эффекта в отношении обеих экспериментальных моделей. Вместе с тем статистически значимые различия в метаболической активности клеток, свидетельствующие о более выраженной устойчивости immortalized линии A549, зафиксированы при воздействии БХ в концентрациях 2,6 мкг/мл, 3,75 мкг/мл, 5 мкг/мл и 7,5 мкг/мл. Подобные результаты согласуются с описанными в проведённых ранее исследованиях и свидетельствуют о том, что негативное действие ЛП на метаболическую активность клеток зависит от его концентрации и в большинстве случаев обусловлено наличием в составе вспомогательного компонента – БХ [21–23].

Второй этап нашего исследования состоял в анализе влияния бримонидина, дорзоламида и тимолола (без БХ и при его наличии в составе) в разведениях 1/100 и 1/20 на миграционную активность клеток и был выполнен на моделях линейного дефекта монослоя первичной культуры эпителия роговицы человека и монослоя immortalized линии A549. Выявлено, что все ЛП (без БХ в составе) в разведении 1/100 не оказывают токсического эффекта на клетки, и через 48 ч после начала экспозиции линейный дефект практически во всех случаях закрыт. Уменьшение разведения всех ЛП до 1/20 способствует замедлению миграционной активности ЭпК по сравнению с линией A549. Бримонидин, дорзоламид и тимолол (все ЛП – с БХ в составе) в разведении 1/100 не оказывают статистически значимого негативного эффекта на обе клеточные модели. Вероятно, это обусловлено концентрацией БХ (0,5 мкг/мл, 0,75 мкг/мл и 1,0 мкг/мл соответственно), в которой он, согласно данным первого этапа исследования, не проявляет цитотоксического действия в отношении ЭпК и immortalized клеточной линии A549. Вместе с тем, при анализе динамики закрытия линейного дефекта обнаружено, что наличие БХ в составе ЛП приводит к умеренному замедлению миграционной активности только ЭпК, что свидетельствует об их меньшей, чем у immortalized клеточной линии A549, устойчивости к воздействию. Бримонидин (с БХ) в разведении 1/20 вызывает замедление восстановления монослоя обоих типов клеток, более выраженное в случае первичной культуры эпителия роговицы. Воздействие дорзоламида и тимолола (оба – с БХ в составе) в разведении 1/20 приводит к гибели ЭпК и immortalized клеточной линии A549 в первые часы эксперимента. В основе описанного цитотоксического эффекта лежит патологическое воздействие БХ, содержащегося в указанных ЛП в концентрациях 3,75 и 5 мкг/мл соответственно. При анализе опубликованных данных по влиянию ЛП, снижающих ВГД, на миграционную активность клеток было обнаружено только одно исследование, выполненное Н. Liang и соавт. [24]. Сравнительный анализ состояния ЭпК после экспозиции с ЛП (аналоги простагландинов) в разведениях 1/10, содержащих (латанопрост, травапрост и биматопрост) и не содержащих (тафлупрост, латанопрост,

траватан) БХ в составе, а также БХ в различных концентрациях показал замедление восстановления монослоя клеток после 30-минутной экспозиции с ЛП, содержащими БХ. При этом авторами были выявлены сходные морфологические изменения клеток, экспонированных с БХ в представленных концентрациях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведённый сравнительный анализ состояния первичной культуры эпителия роговицы человека и immortalized клеточной линии A549 свидетельствует о том, что бримонидин, дорзоламид и тимолол (все ЛП содержат БХ) обладают цитотоксическим действием. Негативный эффект данных ЛП обусловлен наличием в их составе БХ. Несмотря на сходные структурные изменения клеток, а также снижение их метаболической и миграционной активности, immortalized клеточная линия A549 более устойчива к воздействию ЛП, чем первичная культура эпителия роговицы человека. В связи с этим при проведении дальнейших исследований возможно её использование как клеточной модели только с учётом изменения условий эксперимента (длительность экспозиции и концентрация исследуемого ЛП).

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Lieto K, Skopek R, Lewicka A, Stelmasiak M, Klimaszewska E, Zelent A, Szymański Ł, et al. Looking into the eyes – *in vitro* models for ocular research. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(16): 9158. doi: 10.3390/ijms23169158
2. Алпеева Е.В., Сидоренкова А.Ф., Воротеляк Е.А. Экспериментальные клеточные системы: от органов в чашке Петри до «органов-на-чипах». *Вестник Московского университета. Серия 16. Биология.* 2017; 72(4): 187-198. [Alpeeva EV, Sidorenkova AF, Vorotelyak EA. Overview of cell models: From organs cultured in a Petri dish to "organs-on-chips". *Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 16. Biologiya.* 2017; 72(4): 187-198. (In Russ.)].
3. Shafae S, Hutter V, Cook MT, Brown MB, Chau DY. *In vitro* cell models for ophthalmic drug development applications. *Biores Open Access.* 2016; 5(1): 94-108. doi: 10.1089/biores.2016.0008
4. Zhou T, Yuan Z, Weng J, Pei D, Du X, He C, et al. Challenges and advances in clinical applications of mesenchymal stromal cells. *J Hematol Oncol.* 2021; 14(1): 24. doi: 10.1186/s13045-021-01037-x
5. Voloshin N, Tyurin-Kuzmin P, Karagyaur M, Akopyan Z, Kulebyakin K. Practical use of immortalized cells in medicine: Current advances and future perspectives. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(16): 12716. doi: 10.3390/ijms241612716
6. Maqsood MI, Matin MM, Bahrami AR, Ghasroldasht MM. Immortality of cell lines: Challenges and advantages of establishment. *Cell Biol Int.* 2013; 37(10): 1038-1045. doi: 10.1002/cbin.10137

7. Zhao C. Cell culture: *In vitro* model system and a promising path to *in vivo* applications. *J Histotechnol*. 2023; 46(1): 1-4. doi: 10.1080/01478885.2023.2170772
8. Wilson SL, Ahearne M, Hopkinson A. An overview of current techniques for ocular toxicity testing. *Toxicology*. 2015; 327: 32-46. doi: 10.1016/j.tox.2014.11.003
9. European Glaucoma Society terminology and guidelines for glaucoma; 5th ed. *Br J Ophthalmol*. 2021; 105(Suppl 1): 1-169. doi: 10.1136/bjophthalmol-2021-egsguidelines
10. Ayaki M, Yaguchi S, Iwasawa A, Koide R. Cytotoxicity of ophthalmic solutions with and without preservatives to human corneal endothelial cells, epithelial cells and conjunctival epithelial cells. *Clin Exp Ophthalmol*. 2008; 36(6): 553-559. doi: 10.1111/j.1442-9071.2008.01803.x
11. Ayaki M, Iwasawa A, Inoue Y. Toxicity of antiglaucoma drugs with and without benzalkonium chloride to cultured human corneal endothelial cells. *Clin Ophthalmol*. 2010; 4: 1217-1222. doi: 10.2147/OPHTH.S13708
12. Yuan XL, Wen Q, Zhang MY, Fan TJ. Cytotoxicity of pilocarpine to human corneal stromal cells and its underlying cytotoxic mechanisms. *Int J Ophthalmol*. 2016; 9(4): 505-511. doi: 10.18240/ijo.2016.04.05
13. Rönkkö S, Vellonen KS, Järvinen K, Toropainen E, Urtti A. Human corneal cell culture models for drug toxicity studies. *Drug Deliv Transl Res*. 2016; 6(6): 660-675. doi: 10.1007/s13346-016-0330-y
14. Durairaj C. Ocular pharmacokinetics. *Handb Exp Pharmacol*. 2017; 242: 31-55. doi: 10.1007/164_2016_32
15. Tabak S, Schreiber-Avissar S, Beit-Yannai E. Influence of anti-glaucoma drugs on uptake of extracellular vesicles by trabecular meshwork cells. *Int J Nanomedicine*. 2021; 16: 1067-1081. doi: 10.2147/IJN.S283164
16. Kucukoduk A, Durmus IM, Aksoy M, Karakurt S. Cytotoxic, apoptotic, and oxidative effects of preserved and preservative-free brimonidine in a corneal epithelial cell line. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2022; 38(8): 576-583. doi: 10.1089/jop.2022.0053
17. Pozarowska D, Pozarowski P, Darzynkiewicz Z. Cytometric assessment of cytostatic and cytotoxic effects of topical glaucoma medications on human epithelial corneal line cells. *Cytometry B Clin Cytom*. 2010; 78(2): 130-137. doi: 10.1002/cyto.b.20493
18. Sidorova M, Petrikaitė V. The effect of beta adrenoreceptor blockers on viability and cell colony formation of non-small cell lung cancer cell lines A549 and H1299. *Molecules*. 2022; 27(6): 1938. doi: 10.3390/molecules27061938
19. Абышева Л.Д., Авдеев Р.В., Александров А.С., Арапиев М.У., Бакунина Н.А., Баранова Н.А., и др. Влияние местной гипотензивной терапии глаукомы на развитие и прогрессирование синдрома «сухого глаза». *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2017; 17(2): 74-82. [Abysheva LD, Avdeev RV, Alexandrov AS, Arapiev MU, Bakunina NA, Baranova NA, et al. Influence of local hypotensive glaucoma therapy on the development and progression of dry eye syndrome. *RMJ. Clinical Ophthalmology*. 2017; 17(2): 74-82. (In Russ.)]. doi: 10.21689/2311-7729-2017-17-2-74-82
20. Goldstein MH, Silva FQ, Blender N, Tran T, Vantipalli S. Ocular benzalkonium chloride exposure: Problems and solutions. *Eye (Lond)*. 2022; 36(2): 361-368. doi: 10.1038/s41433-021-01668-x
21. Ammar DA, Noecker RJ, Kahook MY. Effects of benzalkonium chloride-preserved, polyquad-preserved, and sofZia-preserved topical glaucoma medications on human ocular epithelial cells. *Adv Ther*. 2010; 27(11): 837-845. doi: 10.1007/s12325-010-0070-1
22. Epstein SP, Ahdoot M, Marcus E, Asbell PA. Comparative toxicity of preservatives on immortalized corneal and conjunctival epithelial cells. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2009; 25(2): 113-119. doi: 10.1089/jop.2008.0098
23. Meloni M, Cattaneo G, De Servi B. Corneal epithelial toxicity of antiglaucoma formulations: *In vitro* study of repeated applications. *Clin Ophthalmol*. 2012; 6: 1433-1440. doi: 10.2147/OPHTH.S35057
24. Liang H, Baudouin C, Daull P, Garrigue JS, Brignole-Baudouin F. *In vitro* corneal and conjunctival wound-healing assays as a tool for antiglaucoma prostaglandin formulation characterization. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2022; 27(5): 147. doi: 10.31083/j.fbl2705147

Сведения об авторах

Фисенко Наталья Владимировна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела патологии оптических сред глаза, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова». e-mail: natfisenko@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7198-4498>

Суббот Анастасия Михайловна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова», e-mail: kletkagb@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-8258-6011>

Юсеф Юсеф – доктор медицинских наук, директор, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова»; профессор кафедры глазных болезней, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), e-mail: info@eyeacademy.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4043-456X>

Осипян Григорий Альбертович – доктор медицинских наук, заведующий отделом патологии оптических сред глаза, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова», e-mail: gregor79@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1056-4331>

Панова Анна Дмитриевна – лаборант-исследователь, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова»; младший научный сотрудник, ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, e-mail: ainushgnomello@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-9322-6273>

Агзамутдинов Рустем Рафикович – ординатор, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова», e-mail: rustamzip@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0002-1834-9916>

Information about the authors

Natalia V. Fisenko – Cand. Sc. (Med.), Senior Research Officer at the Department of Ocular Media Pathology, M.M. Krasnov Research Institute of Eye Diseases, e-mail: natfisenko@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7198-4498>

Anastasia M. Subbot – Cand. Sc. (Med.), Senior Research Officer at the Laboratory of Cell Technologies, M.M. Krasnov Research Institute of Eye Diseases, e-mail: kletkagb@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-8258-6011>

Yusef Yusef – Dr. Sc. (Med.), Director, M.M. Krasnov Research Institute of Eye Diseases; Professor at the Department of Eye Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, e-mail: info@eyeacademy.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4043-456X>

Grigory A. Osipyay – Dr. Sc. (Med.), Head of the Department of Ocular Media Pathology, M.M. Krasnov Research Institute of Eye Diseases, e-mail: gregor79@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1056-4331>

Anna D. Panova – Clinical Research Assistant, M.M. Krasnov Research Institute of Eye Diseases; Junior Research Officer, The Gamaleya National Center of Epidemiology and Microbiology, e-mail: ainushgnomello@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-9322-6273>

Rustem R. Agliamutdinov – Medical Resident, M.M. Krasnov Research Institute of Eye Diseases, e-mail: rustamzip@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0002-1834-9916>

Вклад авторов

Фисенко Н.В. – сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста.

Суббот А.М. – сбор и обработка материала, редактирование.

Юсеф Ю. – концепция и дизайн исследования.

Осипян Г.А. – концепция и дизайн исследования, редактирование.

Панова А.Д. – сбор и обработка материала.

Аглямудинов Р.Р. – сбор и обработка материала.

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ БЕРЕМЕННОСТИ, ОСЛОЖНЁННОЙ ТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКОЙ ПУРПУРОЙ

Семенова М.В.,
Саррахов Д.Д.,
Гилимханова А.Р.,
Камалова А.Р.,
Вахитов П.Г.,
Мусина А.А.,
Исламгараев Б.А.

ФГБОУ ВО «Ижевская государственная
медицинская академия»
Минздрава России (426056, г. Ижевск,
ул. Коммунаров, 281, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Гилимханова Айгуль Ринатовна,
e-mail: aigul.gilimhanova@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) – редкое заболевание крови, характеризующееся повышенным тромбообразованием в микроциркуляторном русле. Одним из наиболее частых триггеров для развития этого заболевания является беременность. В статье приведено описание случая беременности, осложнённой тромботической тромбоцитопенической пурпурой.

Материалы и методы. Для оценки клинического случая использовался ретроспективный анализ медицинской документации: диспансерной книжки беременной женщины, истории родов, результатов лабораторных и инструментальных методов исследования.

Результаты. Пациентка 32 лет в 32 недели была госпитализирована с проявлениями умеренной преэклампсии, тромбоцитопении, анемии средней степени. В связи с ухудшением состояния было проведено родоразрешение путём операции кесарева сечения. В дальнейшем состояние родильницы не улучшилось: прогрессировали тромбоцитопения, гипербилирубинемия; повышался уровень трансаминаз; активность ADAMTS13 составила 8 %. Неоднократно были проведены телекоммуникационные конференции с сотрудниками ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России (г. Москва). Комплексная терапия с включением экстракорпоральных методов привела к положительному результату; пациентка была выписана в удовлетворительном состоянии под наблюдение гематолога и акушера-гинеколога.

Заключение. Тактика лечения ТТП имеет свои особенности; необходимо своевременно диагностировать указанную патологию для оказания квалифицированной медицинской помощи, профилактики материнских и перинатальных потерь.

Ключевые слова: клинический случай, беременность, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, осложнения

Статья поступила: 18.04.2023
Статья принята: 10.04.2024
Статья опубликована: 31.05.2024

Для цитирования: Семенова М.В., Саррахов Д.Д., Гилимханова А.Р., Камалова А.Р., Вахитов П.Г., Мусина А.А., Исламгараев Б.А. Клинический случай беременности, осложнённой тромботической тромбоцитопенической пурпурой. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(2): 50-57. doi: 10.29413/ABS.2024-9.2.5

CLINICAL CASE OF PREGNANCY COMPLICATED BY THROMBOTIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA

Semenova M.V.,
Sarrakhov D.D.,
Gilimkhanova A.R.,
Kamalova A.R.,
Vakhitov P.G.,
Musina A.A.,
Islamgaraev B.A.

Izhevsk State Medical Academy
(Kommunarov str. 281, Izhevsk 426056,
Russian Federation)

Corresponding author:
Aigul R. Gilimkhanova,
e-mail: aigul.gilimhanova@yandex.ru

ABSTRACT

Background. Thrombotic thrombocytopenic purpura is a rare blood disease characterized by increased thrombogenesis in the microcirculation. One of the most common triggers for the development of this disease is pregnancy. The article describes a case of pregnancy complicated by thrombotic thrombocytopenic purpura.

Materials and methods. To assess the clinical case, we used a retrospective analysis of medical documentation: maternity case record, birth history, results of laboratory and instrumental research methods.

Results. A 32-year-old patient was admitted to hospital at week 32 of gestation with manifestations of moderate preeclampsia, thrombocytopenia, and moderate anemia. Due to worsening of the condition, the delivery was performed by cesarean section. Subsequently, the mother's condition did not improve: thrombocytopenia and hyperbilirubinemia progressed; the level of transaminases increased; ADAMTS13 activity was 8 %. Teleconferences were repeatedly held with experts from the National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov (Moscow). Complex therapy including extracorporeal methods led to a positive result; the patient was discharged in satisfactory condition under the supervision of a hematologist and obstetrician-gynecologist.

Conclusion. Thrombotic thrombocytopenic purpura treatment tactics have its own characteristics; it is necessary to diagnose this pathology in a timely manner to provide qualified medical care and to prevent maternal and perinatal losses.

Key words: clinical case, pregnancy, thrombotic thrombocytopenic purpura, complications

Received: 18.04.2023
Accepted: 10.04.2024
Published: 31.05.2024

For citation: Semenova M.V., Sarrakhov D.D., Gilimkhanova A.R., Kamalova A.R., Vakhitov P.G., Musina A.A., Islamgaraev B.A. Clinical case of pregnancy complicated by thrombotic thrombocytopenic purpura. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(2): 50-57. doi: 10.29413/ABS.2024-9.2.5

ВВЕДЕНИЕ

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП), относящаяся к группе тромботических микроангиопатий, – довольно редкое заболевание, характеризующееся тромбоцитопенией, микроангиопатической гемолитической анемией и нарушением функций органов и систем. Как врождённая, так и приобретённая ТТП в основе этиологии и патогенеза имеет недостаточность металлопротеазы ADAMTS13 [1, 2].

Беременность является значимым провоцирующим фактором наследственной и приобретённой тромботической тромбоцитопенической пурпуры [3]. Наиболее распространёнными тромботическими микроангиопатиями при беременности являются тяжёлая преэклампсия и HELLP-синдром (Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count), сопровождающиеся гемолизом, повышением концентрации печёночных ферментов и снижением количества тромбоцитов. Однако и более редкие тромботические микроангиопатии, такие как тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, опосредованная микротромбозами, мозговой и почечной симптоматикой, могут развиваться во время беременности и после родов, проявляясь схожими с тяжёлой преэклампсией и её осложнениями признаками. Дифференциальная диагностика между ними является затруднительной [4].

Первые упоминания о ТТП относятся к 1924 г. Американский врач Eli Moshkowitz на заседании патологического общества в Нью-Йорке представил историю болезни 16-летней девочки с лихорадкой, анемией, геморрагическим синдромом в виде петехий, ишемическим инсультом и острой левожелудочковой недостаточностью; были выявлены множественные тромбы в сосудах микроциркуляторного русла внутренних органов. Данное состояние получило название болезни или синдрома Мошковича [5].

Врождённая форма ТТП встречается в 2,7 %, приобретённая – в 97,3 % случаев. В Российской Федерации данные о частоте заболевания отсутствуют [6]. Таким образом, описание клинических наблюдений особенностей течения, диагностики и терапии заболевания, в том числе у беременных, приобретает важное практическое значение.

В основе патогенеза ТТП лежит дефицит металлопротеазы ADAMTS13. Фактор Виллебранда находится в мультимерном состоянии, когда отдельные молекулы соединены в единый конгломерат. Для адекватной агрегации тромбоцитов необходимо мономерное состояние фактора. Биологическая роль ADAMTS13 заключается в отщеплении фрагментов от мультимерного комплекса фактора фон Виллебранда для регулирования чрезмерной его активности. Если по каким-то причинам металлопротеаза недостаточна, то происходит агрегация фактора фон Виллебранда с тромбоцитами, которые тромбируют сосуды микроциркуляторного русла, вызывая ишемию органов [7]. В таких условиях эритроциты подвергаются механическому повреждению и гемолизу, в крови обнаруживаются шистоциты.

Дефицит металлопротеазы может быть приобретённым или врождённым. Приобретённая форма развивается

вследствие появления аутоантител к ADAMTS13. Врождённая (синдром Апшоу – Шульмана) форма вызвана аутосомно-рецессивным типом наследования, при котором «дефектный» ген, локализованный на длинном плече 9-й хромосомы, наследуется от обоих родителей [3, 8].

Классическими признаками ТТП являются тромбоцитопения, микроангиопатическая гемолитическая анемия, лихорадка, неврологические симптомы и нарушения функции почек [9]. Однако в настоящее время пентада симптомов ТТП встречается далеко не всегда, что затрудняет диагностику [10]. Наличие шистоцитов, отрицательной пробы Кумбса, повышения уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ), нормального времени свёртывания крови на ранних стадиях заболевания, повышенного количества билирубина за счёт непрямой фракции подтверждают клиническое подозрение на ТТП [11]. Для окончательного диагноза ТТП необходимо определение активности ADAMTS13 в плазме крови: клинические проявления обнаруживаются при таковой менее 10 %. Кровь для исследования берут до начала трансфузии свежзамороженной плазмы или плазмообмена. Несмотря на то, что диагноз подтверждается определением сниженной активности металлопротеазы, лечение рекомендуется начинать, основываясь на клинических данных [12]. Так как исследование не является рутинным, для постановки диагноза предложены шкалы (French Score, Plasmic Score), с помощью которых можно предположить низкую активность ADAMTS13 [12].

Терапия ТТП является комплексной: терапевтический плазмообмен, глюкокортикостероиды, препараты группы моноклональных антител, симптоматическая терапия. Таким образом, удаляется ингибитор ADAMTS13 и происходит замещение дефектных или отсутствующих металлопротеаз ADAMTS13 [13–15].

Следовательно, в отсутствие (при снижении активности) ADAMTS13 появляются агрегаты фактора фон Виллебранда с тромбоцитами, которые тромбируют сосуды микроциркуляторного русла [16, 17]. Сочетание дефицита ADAMTS13 и высокого содержания его ингибиторов ассоциируется с повышенным риском ранней смертности и осложнений при ТТП, а количественное определение протеазы может быть маркером риска развития этого очень тяжёлого заболевания и осложнений [18]. Многообразие этиологических факторов и триггеров, клинических проявлений, схожесть симптомов с целым рядом патологических состояний, некоторая сложность в выполнении подтверждающих лабораторных методов исследования – всё это обозначает ТТП как важную медицинскую проблему [19]. Особое значение во время беременности приобретает дифференциальная диагностика ТТП, прежде всего с тяжёлой преэклампсией, осложнённой HELLP-синдромом [20].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Описание клинического случая беременности, осложнённой тромботической тромбоцитопенической пурпурой, для совершенствования оказания медицин-

ской помощи беременным женщинам, роженицам и родильницам на основе знания о возможных, в том числе редких, осложнениях во время гестации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведён анализ клинического наблюдения пациентки, родоразрешённой в 32 недели беременности в связи с тяжёлой преэклампсией. Использованы данные медицинских документов наблюдения пациентки в амбулаторных условиях и в стационаре, в том числе результаты лабораторных и инструментальных методов исследования. Определение активности ADAMTS13 производилось в ФГБУН Института биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН (г. Москва). Кровь пациентки забиралась в пробирку с цитратным антикоагулянтом. Минимальный объём крови должен быть 4 мл. В течение 15–20 минут производилось центрифугирование при оборотах 2–3 тысячи в минуту. Не менее 1 мл плазмы переносилось в вакутейнер без наполнителей, плазма замораживалась, транспортировка осуществлялась курьером при температурном режиме -20°C . Активность металлопротеазы ADAMTS13 в плазме крови определяли по гидролизу флуоресцентного её субстрата FRET-S-VWF73.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Больная Х., 32 года, 06.12.2022 была госпитализирована в стационар III уровня в сроке беременности 32 недели. Настоящая беременность первая, наступила самостоятельно, диагностирована монохориальная диамниотическая двойня. Жалобы при поступлении на незначительную головную боль в течение суток, отёки нижних конечностей в течение месяца, повышение артериального давления (АД) до 130/80–140/90 мм рт. ст. в течение последних 2–3 дней. Обследование и наблюдение в условиях женской консультации выявило гестационный сахарный диабет с 26 недель беременности (выполнен оральный глюкозотолерантный тест, рекомендована диетотерапия), субклинический гипотиреоз (по результатам определения в сыворотке крови тироксина и тиротропного гормона). При поступлении состояние расценено как удовлетворительное, артериальное давление – 120/80 мм рт. ст. на обеих руках, пульс – 72 в минуту. Выявлены отёки голеней и рук. В женской консультации определены протеинурия 0,822 г/л, тромбоцитопения $95 \times 10^9/\text{л}$. Матка в нормотонусе, окружность живота 114 см, высота стояния дна матки 37 см. Положение плодов продольное, головка I плода над входом в малый таз. Сердцебиение плодов ясное, ритмичное, до 144 ударов в минуту.

Клинический анализ крови при поступлении (от 06.12.2022): концентрация гемоглобина – 86 г/л; количество эритроцитов – $3,19 \times 10^{12}/\text{л}$; количество лейкоцитов – $10,2 \times 10^9/\text{л}$; количество тромбоцитов – $71 \times 10^9/\text{л}$. Биохимическое исследование крови: концентрация глюкозы – 5,5 ммоль/л; концентрация мочевины –

4,6 ммоль/л; концентрация креатинина – 0,049 ммоль/л; концентрация билирубина – 46,6 мкмоль/л (прямого – 8 мкмоль/л, непрямого – 38,6 мкмоль/л); аланинаминотрансфераза (АЛТ) – 14 ЕД/л; аспартатаминотрансфераза (АСТ) – 31 ЕД/л; лактатдегидрогеназа (ЛДГ) – 456 ЕД/л. Коагулограмма: протромбиновый индекс (ПТИ) – 95 %; протромбиновое время – 13,9 с; фибриноген – 3 г/л, растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК) – 3 мг/100 мл; активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) – 33,4 с; агрегация с ристоцетином – 5,6 с.

Клинический анализ мочи: удельный вес – 1030; белок – 1,8 г/л, эпителиальные клетки (плоские) – 15–20 в поле зрения; лейкоциты – 3–5–7 в поле зрения; неизменённые эритроциты – 0–2–3 в поле зрения; гиалиновые цилиндры – 2–3–5 в поле зрения; зернистые цилиндры – 3–5–7 в поле зрения; слизь ++; бактерии ++.

Ультразвуковое исследование плода (06.12.2022): беременность 31–32 недели. Монохориальная диамниотическая двойня. Поперечное положение II плода.

Допплерометрическое исследование фетоплацентарного кровотока (06.12.2022): на момент исследования нарушения маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока не выявлено.

Кардиотокография (06.12.2022): у обоих плодов нормальный тип кривой; частота сердечных сокращений (ЧСС) – 144–146 в минуту.

Таким образом, при поступлении был сформирован следующий диагноз: Беременность 32 недели. Умеренная преэклампсия. Монохориальная диамниотическая двойня. Гестационный сахарный диабет. Субклинический гипотиреоз. Анемия средней степени.

При дальнейшем наблюдении в условиях отделения патологии беременности на фоне магнезиальной и антигипертензивной терапии выявлено утяжеление признаков преэклампсии: некоторое усиление головной боли, гипертензия до 140/100 мм рт. ст., протеинурия до 2,8 г/л. Пациентка переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии; продолжена магнезиальная (в том числе с нейтропротективной целью), антенатальная кортикостероидная (дексаметазон по 8 мг через 8 ч внутривенно) и антигипертензивная терапия. Дальнейшее наблюдение выявило прогрессирование описанных симптомов (АД = 140/100 мм рт. ст., протеинурия – 3,1 г/л); субъективно – усиление головной боли. Коллективно было принято решение о необходимости досрочного родоразрешения в связи с тяжёлой преэклампсией.

07.12.2022 выполнена операция кесарева сечения. Извлечены два живых недоношенных мальчика массой 1770 и 1550 г с оценкой по шкале Апгар 6–7 баллов. Кровопотеря составила 600 мл.

С первых суток после операции у пациентки отмечалась нечёткость зрения; была осмотрена офтальмологом – выявлен ангиоспазм сетчатки.

Клинический анализ крови от 07.12.2022: концентрация гемоглобина – 76 г/л, количество эритроцитов – $2,76 \times 10^{12}/\text{л}$, лейкоцитов – $13,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитов – $65 \times 10^9/\text{л}$, в том числе нейтрофилов – 69,6 %, лимфоцитов – 21,3 %, моноцитов – 9,1 %.

Биохимический анализ крови (07.12.2022): креатинин – 0,051 ммоль/л; билирубин – 29 мкмоль/л (прямой – 4 мкмоль/л, непрямой – 25 мкмоль/л); АЛТ – 12 ЕД/л; АСТ – 25 ЕД/л; ЛДГ – 365 ЕД/л.

Общий анализ мочи: удельный вес – 1025; белок – 3,68 г/л; эпителиальные клетки (плоские) – 0–1 в поле зрения; лейкоциты – 0–1 в поле зрения; неизменённые эритроциты – 10–15 в поле зрения; гиалиновые цилиндры – 0–1–2 в поле зрения; слизь +. В назначениях – антигипертензивная терапия (метилдопа 250 мг 3 раза в сутки перорально); эноксапарин натрия (0,4 мг подкожно); кеторолак (1 мл – 30 мг внутримышечно 3 раза в сутки); окситоцин (5 Ед или 1 мл внутримышечно); железа (III) гидроксид сахарозный комплекс (100 мг дважды в сутки перорально).

10.12.2022 (3-и сутки после родоразрешения) зарегистрированы жалобы на головную боль (больше в затылочной области), общую слабость, «двоение» в глазах. Объективно: состояние оценено как средней степени тяжести. Пациентка в сознании, несколько заторможена. Кожные покровы бледно-розовые. Выраженные отёки конечностей и лица. АД – 140/80 мм рт. ст., 130/90 мм рт. ст.

Осмотрена неврологом, выполнена магнитно-резонансная томография головного мозга. Значимых патологических изменений не выявлено. Обнаружена лёгкая асимметрия кровотока по поперечным синусам ($D > S$). Матка плотная, на 5 см ниже пупка; выделения из половых путей сукровичные, скудные. Результаты лабораторных исследований (10.12.2022, выборочно): ЛДГ – 314 ЕД/л; АСТ – 139 ЕД/л; АЛТ – 73 ЕД/л; общий билирубин – 59 мкмоль/л, непрямой билирубин – 50 мкмоль/л; концентрация гемоглобина в динамике – 74–76–71 г/л; количество тромбоцитов в динамике – $56\text{--}50\text{--}41 \times 10^9/\text{л}$; количество тромбоцитов по Фонио в динамике – $82\text{--}68\text{--}37 \times 10^9/\text{л}$. Протеинурия – 0,17 г/л.

Проведена телемедицинская консультация (ТМК) с ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России (г. Москва). Для дифференциальной диагностики ТТП, атипичного гемолитико-уремического синдрома и HELLP-синдрома потребовалось выполнение ряда исследований: исследование активности ADAMTS-13, проба Кумбса, исследование С3-С4 компонентов комплемента, исследование антител к фосфолипидам.

К лечению добавлены дексаметазон, адеметионин, цефепим. Проведена инфузия концентрата тромбоцитов в объёме 360 мл.

Результаты лабораторных исследований (11.12.2022, в динамике, выборочно): ЛДГ – 335 ЕД/л; АСТ – 104 ЕД/л; АЛТ – 73 ЕД/л; общий билирубин – 54 мкмоль/л, непрямой билирубин – 45 мкмоль/л; С-реактивный белок – 24 мг/л; концентрация гемоглобина – 68 г/л, количество тромбоцитов – $75 \times 10^9/\text{л}$; количество тромбоцитов по Фонио – $84 \times 10^9/\text{л}$; количество лейкоцитов – $10,2 \times 10^9/\text{л}$; шизоциты – 1,2 %.

Дуплексное сканирование вен нижних конечностей от 11.12.2022: данных в пользу тромбоза доступных для осмотра магистральных вен нижних конечностей на текущий момент не выявлено.

Дуплексное сканирование брахиоцефальных сосудов (транскраниальное) от 12.12.2022: эхографических признаков стеноокклюзирующей патологии брахиоцефальных сосудов не выявлено. Умеренное снижение линейной скорости кровотока по позвоночным артериям с обеих сторон на экстракраниальном уровне без значимой асимметрии кровотока. Умеренная непрямая молинейность хода обеих позвоночных артерий в костном канале.

Магнитно-резонансная томография головного мозга от 12.12.2022: структурных изменений со стороны вещества головного мозга на момент исследования не выявлено.

Прямая и непрямая пробы Кумбса от 12.12.2022 и 14.12.2022 – отрицательные.

Проведена ТМК с ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России.

Коллегиально отменены магнезиальная и кортико-стероидная терапия.

Терапия была дополнена переливанием эритроцитной взвеси в количестве 343 мл.

13.12.2022 в 23:12 (5-е сутки послеоперационного периода) у пациентки появились жалобы на одышку в положении лёжа, периодически жидкий стул, вздутие живота, боли в эпигастрии и ближе к правому подреберью. Осмотрена хирургом, гастроэнтерологом.

Для исключения псевдомембранозного колита было назначено определение токсинов А и В *Clostridium difficile* экспресс-методом – результат отрицательный.

Эхокардиография: недостаточность митрального и трикуспидального клапанов 1-й степени. Систолическая функция левого желудочка сохранена.

Ультразвуковое исследование органов брюшной и грудной полости: деформация желчного пузыря. Неполное удвоение чашечно-лоханочной системы обеих почек. Двусторонний гидроторакс.

Рентгенография лёгких: признаки двустороннего гидроторакса; гиперволемиа лёгких.

Произведена коррекция терапии с учётом антибиотик-ассоциированного энтероколита (метронидазол, бифидумбактерин, энтерол).

14.12.2022 проведена ТМК с ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России с предоставлением актуальных клинико-лабораторных данных.

Результаты лабораторных исследований (14.12.2022, выборочно): ЛДГ – 332 ЕД/л; АСТ – 27 ЕД/л; АЛТ – 36 ЕД/л; общий билирубин – 83 мкмоль/л, непрямой билирубин – 74 мкмоль/л; концентрация гемоглобина – 95 г/л; количество тромбоцитов – $41 \times 10^9/\text{л}$; количество тромбоцитов по Фонио – $55 \times 10^9/\text{л}$; количество лейкоцитов – $7,8 \times 10^9/\text{л}$; шизоциты – 2 %.

15.12.2022 получен результат исследования активности в плазме ADAMTS-13, которая составила 8 %, что явилось подтверждением наличия ТТП. Проведена ТМК с ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России. Было инициировано выполнение плазмообмена: осу-

существлён 15.12.2022 в количестве 2,2 л плазмы. На наш взгляд, заслуживает внимания динамика лабораторных показателей на фоне улучшения общего самочувствия.

Результаты лабораторных исследований (15.12.2022, выборочно): ЛДГ – 366 Ед/л; АСТ – 32 Ед/л; АЛТ – 29 Ед/л; общий билирубин – 89 мкмоль/л, непрямого билирубин – 80 мкмоль/л; концентрация гемоглобина – 97 г/л; количество тромбоцитов – 28×10^9 /л; количество тромбоцитов по Фонио – 55×10^9 /л; количество лейкоцитов – $7,8 \times 10^9$ /л; шизоциты – 2,2 %.

Результаты лабораторных исследований (16.12.2022, выборочно): ЛДГ – 271 Ед/л; АСТ – 24 Ед/л; АЛТ – 20 Ед/л; общий билирубин – 64 мкмоль/л, непрямого билирубин – 55 мкмоль/л; концентрация гемоглобина 94 г/л; количество тромбоцитов – 28×10^9 /л; количество тромбоцитов по Фонио – 47×10^9 /л; количество лейкоцитов – $7,8 \times 10^9$ /л; шизоциты – 2,2 %.

Концентрация антител к фосфолипидам от 16.12.2022 в пределах нормы: IgM – 4,01 Ед/мл; IgG – 0,19 Ед/мл.

Результаты лабораторных исследований (18.12.2022, выборочно): ЛДГ – 291 Ед/л; АСТ – 40 Ед/л; АЛТ – 39 Ед/л; общий билирубин – 23 мкмоль/л, непрямого билирубин – 20 мкмоль/л; концентрация гемоглобина – 83 г/л; количество тромбоцитов – 88×10^9 /л; количество тромбоцитов по Фонио – 95×10^9 /л; количество лейкоцитов – $7,8 \times 10^9$ /л.

Результаты лабораторных исследований (19.12.2022, выборочно): ЛДГ – 178 Ед/л; АСТ – 24 Ед/л; АЛТ – 25 Ед/л; общий билирубин – 18,8 мкмоль/л, непрямого билирубин – 15,4 мкмоль/л; концентрация гемоглобина – 93 г/л, количество тромбоцитов – 146×10^9 /л.

Продолжена терапия: адеметионин 0,4 г в 100 мл 0,9%-го натрия хлорида внутривенно капельно 2 раза в сутки; эноксапарин натрия 0,4 мг подкожно 1 раз в сутки; метилдопа 250 мг 4 раза в сутки перорально; метронидазол 100 мл внутривенно 3 раза в сутки; цефепим 1,0 г внутривенно в 20 мл 0,9%-го раствора натрия хлорида; бифидумбактерин.

Клинико-лабораторные показатели существенно улучшились, достигнута клиническая ремиссия. Пациентка выписана 19.12.2022 под наблюдение акушера-гинеколога и гематолога.

ОБСУЖДЕНИЕ

В статье описано клиническое наблюдение редко встречающейся патологии. В отличие от тромботической тромбоцитопенической пурпуры, тяжёлая преэклампсия и её осложнения встречаются намного чаще. Необходимость дифференциальной диагностики обусловлена отличающимися подходами к терапии ТТП (плазмообмен, кортикостероидная терапия, препараты группы моноклональных антител). В представленном наблюдении несколько моментов заслуживают особого внимания: раннее начало преэклампсии; первая беременность; нарастание симптомов, несмотря на проводимую традиционную терапию; многоплодие. В дальнейшем потребовалось досрочное родоразрешение. Однако ожидаемого

эффекта не наступило: с первых суток появилась неврологическая симптоматика; со 2–3-х суток более значительно ухудшались лабораторные показатели (анемия, тромбоцитопения, незначительное повышение печёночных трансаминаз, гипербилирубинемия за счёт непрямой фракции). Таким образом, потребовалось расширение дифференциально-диагностического поиска (ТТП, атипичный гемолитико-уремический синдром, тяжёлая преэклампсия в сочетании с HELLP-синдромом). Выполнены соответствующие дополнительные исследования – определение активности металлопротеазы ADAMTS13 (8 %), антител к фосфолипидам (в пределах нормальных значений), шизоцитов; выполнены в динамике прямая и непрямая пробы Кумбса (отрицательные); исключён псевдомембранозный колит.

Таким образом, можно предположить наличие ТТП у пациенток со следующими особенностями течения послеродового периода при тяжёлой преэклампсии: отсутствие положительной динамики после родоразрешения; нарастание тромбоцитопении несмотря на терапию (максимальное снижение произошло на 4–6-е сутки); появление после родоразрешения нехарактерных жалоб (головная боль, боли в брюшной полости, нарушение зрения, признаки гидроторакса), которые могут явиться проявлением тромботической микроангиопатии в целом. Обнаружение снижения активности ADAMTS13 менее 10 % в сочетании с шизоцитами делает диагноз ТТП ещё более обоснованным.

Таким образом, на данном этапе было подтверждено наличие тромботической тромбоцитопенической пурпуры. Симптоматическая терапия в представленном наблюдении была усилена специфической терапией – выполнен сеанс плазмообмена. Коллективно было принято решение воздержаться от терапии ретуксимабом. В дальнейшем довольно быстро наступила клиническая ремиссия, что позволяет также предположить наследственный характер ТТП. Женщина была выписана в удовлетворительном состоянии с рекомендацией выполнения генетического исследования в ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, выявление у беременных женщин описанных клинико-лабораторных проявлений требует расширения диагностических мероприятий, подтверждения или исключения вариантов тромботической микроангиопатии (в том числе ТТП) с целью своевременной коррекции терапии. Кроме того, в дальнейшем необходимо предусмотреть проведение генетических исследований для верификации наследственного характера патологии.

Вклад авторов

Все авторы в равной степени внесли свой вклад в рукопись, рассмотрели её окончательный вариант и дали согласие на публикацию.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование проведено без спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Акиншина С.В., Бицадзе В.О., Гадаева З.К., Макацария А.Д. Значение тромботической микроангиопатии в патогенезе акушерских осложнений. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2015; 9(2): 62-71. [Akinshina SV, Bitsadze VO, Gadaeva ZK, Makatsariya AD. Thrombotic microangiopathy in the pathogenesis of obstetric complications. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2015; 9(2): 62-71. (In Russ.)]. doi: 10.17749/2070-4968.2015.9.2.062-71
2. Филатов Л.Б. Тромботические микроангиопатии. *Онкогематология*. 2008; (4): 366-376. [Filatov LB. Thrombotic microangiopathies. *Oncohematology*. 2008; (4): 366-376. (In Russ.)].
3. Mancini I, Pontiggia S, Palla R, Artoni A, Valsecchi C, Ferrari B, et al. Clinical and laboratory features of patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura: Fourteen years of the Milan TTP registry. *Thromb Haemost*. 2019; 119(5): 695-704. doi: 10.1055/s-0039-1679907
4. Бадосова Т.В., Романова Т.А., Чернявская Е.К. Редкое клиническое наблюдение тромботической тромбоцитопенической пурпуры у больной 16 лет. *Научные ведомости Белгородского государственного университета*. 2016; 19(240): 188-193. [Badosova TV, Romanova TA, Chernyavskaya EK. A rare clinical observation of thrombotic thrombocytopenic purpura in a 16-year-old patient. *Scientific Bulletins of the Belgorod State University*. 2016; 19(240): 188-193. (In Russ.)].
5. Авидзба А.Р., Саскин В.А., Недашковский Э.В. Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура – редкая этиопатогенетическая причина инфаркта головного мозга и экстрацеребрального тромбоза. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2021; 18(4): 90-94. [Avidzba AR, Saskin VA, Nedashkovskiy EV. Thrombotic thrombocytopenic purpura as a rare etiopathogenetic cause of cerebral infarction and extracerebral thrombosis. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2021; 18(4): 90-94. (In Russ.)]. doi: 10.21292/2078-5658-2021-18-4-90-94
6. Галстян Г.М., Шмаков Р.Г., Клебанова Е.Е., Троицкая В.В., Двирнык В.Н., Сурин В.Л., и др. Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура у беременных: родоразрешать нельзя прерывать. Где поставить запятую? *Гематология и трансфузиология*. 2022; 67(1): 42-61. [Galstyan GM, Shmakov RG, Klebanova EE, Troitskaya VV, Dvirnyk VN, Surin VL, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura in pregnancy. Giving birth or not giving birth, that is the question. *Russian Journal of Hematology and Transfusiology*. 2022; 67(1): 42-61. (In Russ.)]. doi: 10.35754/0234-5730-2022-67-1-42-61
7. Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussell JB, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune

thrombocytopenia. *Blood*. 2010; 115(2): 168-186. doi: 10.1182/blood-2009-06-225565

8. Zheng X, Chung D, Takayama TK, Majerus EM, Sadler JE, Fujikawa K. Structure of von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13), a metalloprotease involved in thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Biol Chem*. 2001; 276(44): 41059-41063. doi: 10.1074/jbc.C100515200

9. Huang F, Li XP, Xu Y, Li XY, Li DR, Hao Y, et al. Clinical characteristics and outcomes of adult patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura: A single center retrospective study. *Ann Palliat Med*. 2021; 10(5): 5351-5358. doi: 10.21037/apm-21-759

10. Rottenstreich A, Dor S, Keren-Politansky A, Sarig G, Nadir Y, Ellis M, et al. Pregnancy and non-pregnancy related immune thrombotic thrombocytopenic purpura in women of reproductive age. *J Thromb Thrombolysis*. 2021; 51(1): 187-193. doi: 10.1007/s11239-020-02133-4

11. Gupta M, Feinberg BB, Burwick RM. Thrombotic microangiopathies of pregnancy: Differential diagnosis. *Pregnancy Hypertens*. 2018; 12: 29-34. doi: 10.1016/j.preghy.2018.02.007

12. Al-Husban N, Al-Kuran O. Post-partum thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) in a patient with known idiopathic (immune) thrombocytopenic purpura: A case report and review of the literature. *J Med Case Rep*. 2018; 12(1): 147. doi: 10.1186/s13256-018-1692-1

13. Nonaka T, Yamaguchi M, Nishijima K, Moriyama M, Takakuwa K, Enomoto T. A successfully treated case of an acute presentation of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura (Upshaw – Schulman syndrome) with decreased ADAMTS13 during late stage of pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res*. 2021; 47(5): 1892-1897. doi: 10.1111/jog.14737

14. Kasht R, Borogovac A, George JN. Frequency and severity of pregnancy complications in women with hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ame J Hematol*. 2020; 95(11): E316-E318. doi: 10.1002/ajh.25964

15. Vendramin C, Thomas M, Westwood J-P, Scully M. Bethesda assay for detecting inhibitory anti-ADAMTS13 antibodies in immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *TH Open*. 2018; 2(3): e329-e333. doi: 10.1055/s-0038-1672187

16. Gerritsen HE, Robles R, Lammle B, Furlan M. Partial amino acid sequence of purified von Willebrand factor-cleaving protease. *Blood*. 2021; 98: 1654-1166. doi: 10.1182/blood.v98.6.1654

17. de Souza VR Jr, Cavalcante de Oliveira AB, Vanderlei AM, Queiroz da Mota Silveira Aroucha A, Pontes Duarte B, Nunes Machado A, et al. Inherited thrombotic thrombocytopenic purpura mimicking immune thrombocytopenic purpura during pregnancy: A case report. *J Med Case Rep*. 2018; 12(1): 15. doi: 10.1186/s13256-017-1545-3

18. Nelson-Piercy C. *Manual CTO de medicina obstétrica. Complicaciones en el embarazo*. Madrid; 2019.

19. Галстян Г.М., Спиринов М.В. *Сосудистый доступ в гематологии*. М.: Практика; 2021. [Galstyan GM, Spirin MV. *Vascular access in hematology*. Moscow: Praktika; 2021. (In Russ.)].

20. Sakai K, Fujimura Y, Nagata Y, Higasa S, Moriyama M, Isonishi A, et al. Success and limitations of plasma treatment in pregnant women with congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost*. 2020; 18(11): 2929-2941. doi: 10.1111/jth.15064

Сведения об авторах

Семенова Маргарита Витальевна – кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: marvisem@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4840-7806>

Саррахов Данияр Дамирович – студент 6-го курса педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: sarrahov.d@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6014-9945>;

Гилимханова Айгуль Ринатовна – студентка 6-го курса педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: aigul.gilimhanova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9500-6840>

Камалова Айгуль Рузалимовна – студентка 6-го курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: aig6@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5028-6532>

Вахитов Павел Григорьевич – студент 6-го курса педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: pashavahit@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0003-5781-4355>

Мусина Айгуль Айратовна – студентка 6-го курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: aigulka1402@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4655-3164>

Исламгараев Булат Айдарович – студент 6-го курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: islamgaraevbb@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0003-2646-8314>

Information about the authors

Margarita V. Semenova – Cand. Sc. (Med.), Docent, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Izhevsk State Medical Academy, e-mail: marvisem@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4840-7806>

Daniyar D. Sarrahov – 6th year Student at the Faculty of Pediatrics, Izhevsk State Medical Academy, e-mail: sarrahov.d@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6014-9945>

Aigul R. Gilimkhanova – 6th year Student at the Faculty of Pediatrics, Izhevsk State Medical Academy, e-mail: aigul.gilimhanova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9500-6840>

Aigul R. Kamalova – 6th year Student at the Faculty of General Medicine, Izhevsk State Medical Academy, e-mail: aig6@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5028-6532>

Pavel G. Vakhitov – 6th year Student at the Faculty of Pediatrics, Izhevsk State Medical Academy, e-mail: pashavahit@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0003-5781-4355>

Aigul A. Musina – 6th year Student at the Faculty of General Medicine, Izhevsk State Medical Academy, e-mail: aigulka1402@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4655-3164>

Bulat A. Islamgaraev – 6th year Student at the Faculty of General Medicine, Izhevsk State Medical Academy, e-mail: islamgaraevbb@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0003-2646-8314>

БИОЛОГИЯ И МЕДИЦИНСКАЯ БИОЛОГИЯ BIOLOGY AND MEDICAL BIOLOGY

СООТНОШЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА И СОЦИАЛЬНО-ЭКОНОМИЧЕСКОГО БЛАГОПОЛУЧИЯ У МОЛОДЫХ ЛЮДЕЙ 16–18 ЛЕТ, ПРОЖИВАЮЩИХ В АРКТИЧЕСКОЙ ЗОНЕ РФ

Уханова А.В.,
Поскотинова Л.В.

ФГБУН Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики имени академика Н.П. Лаверова УрО РАН (163020, г. Архангельск, пр. Никольский, 20, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Уханова Анна Вячеславовна,
e-mail: Karmy-anny@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Воздействие природно-климатических факторов на здоровье человека может изменяться под влиянием других факторов, связанных с его социально-экономическим благополучием.

Цель исследования. Определить корреляционные взаимосвязи между показателями вариабельности сердечного ритма (BCP) и параметрами социально-экономического благополучия, качества жизни молодых лиц в регионе Арктической зоны Российской Федерации (г. Архангельск).

Материалы и методы. Параметры BCP у 36 юношей (16–18 лет) определены в фоне (5 минут) и при фиксированном темпе дыхания (ФТД; 5 минут). Использованы Краткий опросник Всемирной организации здравоохранения для оценки качества жизни, Шкала достатка семьи (FAS II, Family Affluence Scale) и анкета, отражающая финансовое положение, состав, многодетность семьи участников.

Результаты. По данным корреляционного анализа, снижение числа семейных отпусков в год и баллов FAS-II сопровождается повышением показателей симпатической активности. Показатели самооценки здоровья, количества автомобилей в семье, FAS-II и финансового положения семьи положительно взаимосвязаны с показателями вагусной активности. Параметры психологической сферы качества жизни, полнота семьи были отрицательно взаимосвязаны с симпатической активностью, а параметры физической сферы качества жизни, количества семейных отпусков в год – с вагусной активностью (ФТД).

Закключение. Определены конкретные показатели социально-экономического благополучия, наиболее тесно взаимосвязанные как с напряжением механизмов сердечной деятельности, так и со снижением вагусных резервов вегетативной регуляции у юношей, проживающих в российской Арктике.

Ключевые слова: юноши, вариабельность сердечного ритма, качество жизни, социально-экономическое благополучие, Арктическая зона РФ

Статья поступила: 20.11.2023
Статья принята: 16.04.2024
Статья опубликована: 31.05.2024

Для цитирования: Уханова А.В., Поскотинова Л.В. Соотношение показателей вегетативной регуляции сердечного ритма и социально-экономического благополучия у молодых людей 16–18 лет, проживающих в Арктической зоне РФ. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(2): 58–66. doi: 10.29413/ABS.2024-9.2.6

CORRELATION OF INDICATORS OF HEART RATE AUTONOMIC REGULATION AND SOCIO-ECONOMIC WELL-BEING IN YOUNG PEOPLE 16–18 YEARS OLD LIVING IN THE ARCTIC ZONE OF THE RUSSIAN FEDERATION

Ukhanova A.V.,
Poskotinova L.V.

N. Laverov Federal Center for Integrated Arctic Research, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences (Nikolsky Ave. 20, Arkhangelsk 163020, Russian Federation)

Corresponding author:
Anna V. Ukhanova,
e-mail: Karmy-anny@yandex.ru

ABSTRACT

Background. The impact of natural and climatic factors on human health may change under the influence of other factors related to his socio-economic well-being. **The aim of the study.** To determine the correlation between indicators of heart rate variability and parameters of socio-economic well-being, quality of life of young people living in the Arctic zone of the Russian Federation (Arkhangelsk).

Materials and methods. Parameters of Heart rate variability in 36 young men (16–18 years old) were determined at entry (5 minutes) and at a fixed breath rate (5 minutes). We used the World Health Organization Quality of Life Brief Version of questionnaire, Family Affluence Scale (FAS II) and a questionnaire reflecting the financial situation, composition, and large number of children in the participants' families.

Results. According to correlation analysis, a decrease in the number of family vacations per year and FAS-II scores is accompanied by an increase in sympathetic activity. Indicators of self-perceived health status, number of cars in the family, FAS-II score and family financial status are positively correlated with indicators of vagal activity. Parameters of the psychological sphere of life quality and family composition were negatively correlated with sympathetic activity; parameters of the physical sphere of life quality and the number of family vacations per year were negatively correlated with vagal activity (fixed breath rate).

Conclusion. We identified specific indicators of socio-economic well-being that are most closely related to both the tension of the cardiac activity mechanisms and the decrease in vagal reserves of autonomic regulation in young men living in the Russian Arctic.

Key words: young men, heart rate variability, quality of life, socio-economic well-being, Russian Arctic

Received: 20.11.2023
Accepted: 16.04.2024
Published: 31.05.2024

For citation: Ukhanova A.V., Poskotinova L.V. Correlation of indicators of heart rate autonomic regulation and socio-economic well-being in young people 16–18 years old living in the Arctic zone of the Russian Federation. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(2): 58-66. doi: 10.29413/ABS.2024-9.2.6

ОБОСНОВАНИЕ

Территории Арктической зоны Российской Федерации (АЗРФ) характеризуются специфическими природно-климатическими условиями, среди которых дефицит тепла и освещённости, резкая смена фотопериодичности и повышенная геомагнитная активность оказывают значительное воздействие на человека [1, 2]. Комплексное влияние данных факторов провоцирует стрессовые состояния организма, вызывая напряжение адаптационных механизмов. Одной из первых в процесс адаптации включается сердечно-сосудистая система (ССС). Длительное воздействие экстремальных факторов природной среды Арктики на СССР человека приводит к развитию вегетативной дисфункции, проявляющейся в повышении тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы (ВНС) и снижении вариабельности сердечного ритма (ВСР) [3]. Доказано, что низкая ВСР статистически значимо связана с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний и смертности [4, 5].

Воздействие природно-климатических факторов может быть изменено под влиянием других факторов, которые в первую очередь связаны с социально-экономической деятельностью человека. От социально-экономического статуса индивида во многом зависят возможности обеспечения здорового питания, медицинской профилактики, доступность и качество услуг здравоохранения, распространённость вредных привычек [6, 7]. Имеются данные о влиянии низкого уровня социально-экономического благополучия на рост заболеваемости сердечно-сосудистой патологией на популяционном уровне. Согласно международной статистике Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), более 75 % случаев смерти от сердечно-сосудистых заболеваний происходят в странах с низким и средним уровнем дохода [8].

Организм подростка, находящийся в процессе морфологического и функционального развития, в большей степени подвержен влиянию стрессовых факторов,

в том числе таких, как неблагоприятные социально-экономические условия жизни. Их воздействие на молодой организм, в особенности в экстремальных климатических условиях Арктики, способно вызвать нарушения вегетативной регуляции сердечного ритма, которые значительно увеличивают риск развития заболеваний ССС.

На сегодняшний день отсутствуют комплексные исследования, на индивидуальном уровне оценивающие роль социально-экономического благополучия и качества жизни в развитии различных вариантов вегетативной регуляции сердечного ритма у молодых людей, проживающих в районах Арктики. Особенно это касается ситуаций со снижением вагусных резервов при функциональной нагрузке. Определение параметров вариабельности сердечного ритма при пробе с фиксированным темпом дыхания (ФТД) позволяет оценить степень увеличения вариационного размаха кардиоинтервалов вследствие активации барорефлекса и усиления дыхательных, вагусных влияний на ритм сердца. Проба с фиксированным дыхательным циклом от 6 до 12 с используется как в фундаментальных, так и в клинических исследованиях [9] для оценки вагусных резервов вегетативной регуляции сердечной деятельности в виде увеличения общей вариабельности сердечного ритма и её составляющих, отражающих вагусную активность. Дыхание с периодом 10 с, называемое также резонансным, способствует максимальному увеличению мощности ВСР на частоте 0,1 Гц синхронно с частотой функции вазомоторного центра [10]. У здоровых лиц с сохранением механизмов кардиореспираторного сопряжения в это время происходит значительное увеличение вариационного размаха кардиоинтервалов, поэтому многие используют такой тип дыхания в психотерапевтических целях для снижения напряжения сердечной деятельности [10].

Высокая степень гендерной дифференциации смертности населения от болезней органов кровообращения и ожидаемой продолжительности жизни, сверхсмертность мужского населения в молодом возрасте (табл. 1),

ТАБЛИЦА 1

ПОКАЗАТЕЛИ СМЕРТНОСТИ И ОЖИДАЕМОЙ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ [13, 14]

TABLE 1

MORTALITY RATES AND LIFE EXPECTANCY IN MEN AND WOMEN IN THE RUSSIAN FEDERATION [13, 14]

Показатели	Мужчины	Женщины
Стандартизированный коэффициент смертности от болезней органов кровообращения (0–64 лет), на 100 тыс. населения (2019 г.)	225	66
Ожидаемая продолжительность жизни при рождении, лет (2022 г.)	67,57	77,77
Возрастной коэффициент смертности в возрасте 20–24 лет, промилле (2022 г.)	2	0,5
Возрастной коэффициент смертности в возрасте 25–29 лет, промилле (2022 г.)	2,7	0,6
Возрастной коэффициент смертности в возрасте 30–34 лет, промилле (2022 г.)	3,9	1,1
Возрастной коэффициент смертности в возрасте 35–39 лет, промилле (2022 г.)	5,8	1,8
Возрастной коэффициент смертности в возрасте 40–44 лет, промилле (2022 г.)	8,2	2,8
Возрастной коэффициент смертности в возрасте 45–49 лет, промилле (2022 г.)	10,5	3,7

а также тенденция омоложения [11, 12] заболеваний ССС обуславливают особую актуальность проведения исследований взаимосвязи нарушений вегетативной регуляции сердечного ритма и социально-экономического благополучия среди молодых лиц мужского пола. Важнейшая роль Арктики в обеспечении оборонного, промышленного и технического потенциала страны, реализуемого в первую очередь мужским населением, дополнительно подчёркивает важность такого рода научных изысканий.

На основании вышесказанного в проводимом исследовании выдвигается гипотеза о существовании приоритетного перечня показателей качества жизни и социально-экономического благополучия (по данным самооценки респондентов), которые наиболее тесно взаимосвязаны как с показателями симпатической активности, так и с показателями вагусных влияний на ритм сердца у здоровых молодых людей мужского пола, проживающих в регионе АЗРФ.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить наличие взаимосвязей между показателями вариабельности сердечного ритма и параметрами социально-экономического благополучия и качества жизни молодых лиц мужского пола в возрасте 16–18 лет в одном из районов Арктической зоны Российской Федерации (на примере г. Архангельска).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании, проведённом в январе-марте 2023 г., приняли участие 36 молодых людей мужского пола в возрасте от 16 до 18 лет (средний возраст – $17,3 \pm 0,8$ года). Все участники исследования являются уроженцами Архангельской области из числа русского населения, проживают в г. Архангельске и обучаются в образовательных учреждениях среднего общего, среднего специального и высшего образования г. Архангельска. Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБУН Федерального исследовательского центра комплексного изучения Арктики имени академика Н.П. Лаверова УрО РАН (протокол № 10 от 21.11.2022) и проводилось в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki).

Критерии включения в выборку: мужской пол; 1-я или 2-я группа здоровья; наличие подписанного информированного согласия для участия в исследовании. Критерии исключения из выборки: 3-я, 4-я и 5-я группы здоровья; признаки острой респираторной инфекции; рост и индекс массы тела выше 97-го и ниже 3-го перцентилей по шкалам длины тела (Height-for-Age) и индекса массы тела (Body Mass Index-for-Age) для соответствующего возраста и пола; повышенное артериальное давление (выше 140/90 мм рт. ст.).

Кардиоритмографию проводили в утренние часы, не ранее чем через 2 ч после приёма пищи, в положении

обследуемого сидя, регистрируя показатели во II стандартном отведении электрокардиограммы и используя для этих целей аппаратно-программный комплекс «Варикард» (ООО «Рамена», г. Рязань). Параметры ВСР анализировались в фоне (сессия – 5 мин) и при проведении пробы с ФТД с частотой 6 дыхательных циклов в минуту (сессия – 5 мин). Определяли следующие показатели ВСР: частота сердечных сокращений (ЧСС; уд/мин) и индекс напряжения (SI, Stress Index; усл. ед.), отражающие симпатическую регуляцию сердечного ритма; pNN50 (процент соседних кардиоинтервалов NN в записи, отличающихся более чем на 50 мс, %), среднеквадратичная разностная характеристика всего объёма кардиоинтервалов (RMSSD, root mean sum successful deviation; мс) и вариационный размах в виде отношения максимального кардиоинтервала к минимальному (MaxRMin; мс), характеризующие вагусную регуляцию сердечного ритма.

При коротких записях кардиоритмограммы (5 мин) общая вариабельность – среднее квадратическое отклонение от средней величины кардиоинтервала NN в выборке (SDNN, standart deviation of NN interval; мс) и общая спектральная мощность ВСР (TP, total power; мс²) также рассматривались как отражение вагусной активности. Увеличение показателей вагусной активности при ФТД в сравнении с фоном оценивалось как критерий сохранности вагусных резервов вегетативной регуляции сердечного ритма. Ввиду смещения частотных показателей ВСР в область низких частот при замедленном дыхании (6 дыхательных циклов в минуту) оценка частотных показателей ВСР не проводилась.

Оценка качества жизни проводилась с использованием Краткого опросника ВОЗ для оценки качества жизни (WHOQOL-BREF, World Health Organization Quality of Life Brief Version). Опросник включает в себя 26 вопросов. Первые два вопроса оцениваются отдельно и дают представление о самооценке здоровья и общем восприятии человеком качества своей жизни. Оставшиеся 24 вопроса разбиты на 4 сферы:

- физическая (физическое благополучие), включающая в себя оценку физической боли, энергии, трудоспособности, сна и отдыха и др.;
- психологическая (самовосприятие), предполагающая оценку внимания, отрицательных переживаний, а также удовлетворённости жизнью, внешним видом и др.;
- социальная (микросоциальная поддержка), включающая оценку удовлетворённости личными взаимоотношениями с друзьями и близкими;
- окружающая среда (социальное благополучие), включающая оценку финансовых ресурсов, транспортной доступности, безопасности, доступности медицинской помощи и др.

Надёжность и валидность опросника подтверждена многочисленными исследованиями в разных странах мира, в том числе и в России [15].

Для оценки социально-экономического статуса семьи подростков использовалась Шкала достатка семьи (FAS II, Family Affluence Scale), разработанная ВОЗ в рамках исследования по оценке поведения детей школьного возраста в отношении здоровья (HBSC, WHO Health

Behaviour in School-aged Children). Поскольку подростки зачастую не могут точно оценить уровень семейных доходов [16], в HBSC используется альтернативный объективный показатель семейного благосостояния – Шкала достатка семьи (ШДС). Она включает в себя 4 вопроса о понятных молодому человеку вещах: наличии собственной комнаты, имеющихся в семье транспортных средств и компьютерах, а также о количестве проведенных с семьёй отпусков. Данные исследований указывают на высокую достоверность ШДС, а также на возможность её уверенного использования при анализе взаимосвязи между социально-экономическим статусом и здоровьем детей и подростков [17].

Кроме того, участникам исследования предлагалось заполнить анкету, содержащую вопросы о финансовом положении, многодетности (количестве детей в семье) и типе семьи по наличию родителей (полная/неполная/неродной родитель/нет родителей). Для оценки финансового положения семьи использовался вопрос, применяемый Федеральной службой государственной статистики в рамках проведения серии ежегодных выборочных обследований бюджетов домашних хозяйств. Данный вопрос представляет собой шкалу субъективной оценки финансового положения семьи от 1 до 5, где 1 – денег не хватает даже на еду, а 5 – средств достаточно, чтобы купить всё, что нужно.

Статистическая обработка данных осуществлялась в программе Statistica 13.0 (StatSoft Inc., США). Для определения нормальности распределения количественных переменных использовался тест Шапиро – Уилка. Поскольку распределение величин в выборке не подчинялось закону нормального распределения, для характеристики средних величин использовали медиану с межквартильным размахом (Me (25; 75)), для сравнения зависимых групп (фон и проба ФТД) – критерий Вилкоксона; для оценки взаимосвязей изучаемых параметров использовался непараметрический коэффициент корреляции Спирмена. Значение $p < 0,05$ было принято в качестве статистически значимого.

ТАБЛИЦА 2
ПОКАЗАТЕЛИ ВАРИАбельНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У МОЛОДЫХ ЛЮДЕЙ 16–18 ЛЕТ, ЖИТЕЛЕЙ АРКТИЧЕСКОЙ ЗОНЫ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, ПРИ ФИКСИРОВАННОМ ТЕМПЕ ДЫХАНИЯ, МЕ (25; 75)

Показатели	Фон	Проба ФТД	p
ЧСС, уд./мин	77,3 (72,7; 85,3)	83,0 (75,2; 89,9)	$< 0,001$
SI, усл. ед.	71,2 (42,2; 142,5)	44,9 (34,4; 72,4)	$< 0,001$
SDNN, мс	58,0 (47,8; 82,1)	103,6 (80,7; 124,4)	$< 0,001$
RMSSD, мс	35,5 (25,4; 49,0)	57,0 (40,6; 72,9)	$< 0,001$
pNN50, %	15,8 (4,6; 26,3)	25,8 (16,7; 36,7)	$< 0,001$
MaxRMin	1,50 (1,38; 1,60)	1,76 (1,55; 1,90)	$< 0,001$
TP, $\times 1000 \text{ мс}^2$	2,76 (2,01; 4,84)	9,85 (5,76; 14,32)	$< 0,001$

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При проведении пробы с фиксированным темпом дыхания статистически значимо увеличились показатели, отражающие вагусную активность (SDNN, RMSSD, pNN50, MaxRMin, TP), и снизился показатель симпатической активности (SI), несмотря на относительное повышение ЧСС вследствие барорефлекторной активности на фоне глубокого редкого дыхания (табл. 2).

У 33 из 36 человек (91,7 %) при пробе с ФТД увеличился показатель MaxRMin, что свидетельствует о преобладании в выборке лиц с сохранёнными вагусными резервами сердечной деятельности. Показатели ВСР как в фоне, так и при выполнении пробы с ФТД были взаимосвязаны с параметрами качества жизни и социально-экономического благополучия (табл. 3).

По данным корреляционного анализа, снижение достатка семьи по таким показателям, как количество автомобилей в семье ($r = -0,37$), количество семейных отпусков в год ($r = -0,36$) и балл Шкалы достатка семьи ($r = -0,34$), сопровождается повышением фоновой ЧСС, что свидетельствует об увеличении симпатической активности вегетативной нервной системы.

Показатель вариационного размаха MaxRMin кардиоритмограммы, отражающий вагусную активность ВНС, положительно взаимосвязан с финансовым положением семьи обследованных молодых людей ($r = 0,41$). Показатель RMSSD, также характеризующий вагусную регуляцию сердечного ритма, положительно взаимосвязан с баллами самооценки здоровья ($r = 0,41$), количеством автомобилей в семье ($r = 0,37$), количеством семейных отпусков в год ($r = 0,37$) и баллом ШДС ($r = 0,40$).

Такие социально-экономические параметры, как самооценка здоровья ($r = 0,44$), количество автомобилей в семье ($r = 0,40$) и ШДС ($r = 0,39$), имеют прямую корреляционную связь с показателем pNN50, отражающим вагусную активность вегетативной нервной системы.

TABLE 2
INDICATORS OF HEART RATE VARIABILITY IN YOUNG PEOPLE (16–18 YEARS OLD) LIVING IN THE RUSSIAN ARCTIC AT FIXED BREATH RATE, ME (25; 75)

ТАБЛИЦА 3
РАНГОВЫЕ КОРРЕЛЯЦИИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВСР
И ПАРАМЕТРОВ СОЦИАЛЬНО-ЭКОНОМИЧЕСКОГО
БЛАГОПОЛУЧИЯ И КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У МОЛОДЫХ
ЛЮДЕЙ 16–18 ЛЕТ, ЖИТЕЛЕЙ АРКТИЧЕСКОЙ ЗОНЫ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ($p < 0,05$)

TABLE 3
RANK CORRELATIONS OF HEART RATE VARIABILITY
INDICATORS AND PARAMETERS OF SOCIO-ECONOMIC
WELL-BEING AND QUALITY OF LIFE IN YOUNG PEOPLE
(16–18 YEARS OLD) LIVING IN THE RUSSIAN ARCTIC
($p < 0,05$)

Ранговые корреляции	Фон		ФТД	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
ЧСС – Количество автомобилей в семье	–0,37	0,030	–0,36	0,036
ЧСС – Количество семейных отпусков в год	–0,36	0,034	–	–
ЧСС – Шкала достатка семьи	–0,34	0,049	–0,39	0,022
ЧСС – Психологическая сфера качества жизни	–	–	–0,40	0,020
ЧСС – Тип семьи по наличию родителей	–	–	–0,37	0,029
MaxRMin – Финансовое положение семьи	0,41	0,014	–	–
RMSSD – Самооценка здоровья	0,41	0,014	–	–
RMSSD – Количество автомобилей в семье	0,37	0,028	–	–
RMSSD – Количество семейных отпусков в год	0,37	0,031	0,48	0,004
RMSSD – Шкала достатка семьи	0,40	0,018	0,38	0,024
pNN50 – Самооценка здоровья	0,44	0,008	–	–
pNN50 – Количество автомобилей в семье	0,40	0,019	–	–
pNN50 – Шкала достатка семьи	0,39	0,019	0,39	0,021
pNN50 – Количество семейных отпусков в год	–	–	0,43	0,010
SDNN – Самооценка здоровья	0,35	0,041	–	–
SDNN – Количество семейных отпусков в год	0,36	0,032	0,43	0,010
SI – Самооценка здоровья	–0,37	0,030	–	–
SI – Количество семейных отпусков в год	–0,39	0,021	–0,38	0,026
SI – Шкала достатка семьи	–0,40	0,018	–0,39	0,022
SI – Финансовое положение семьи	–0,34	0,049	–	–
SI – Общее восприятие качества жизни	–	–	–0,34	0,046
TP – Самооценка здоровья	0,34	0,046	–	–
TP – Физическая сфера качества жизни	–	–	0,34	0,047
TP – Количество семейных отпусков в год	–	–	0,44	0,008

Показатель вагусной регуляции ритма сердца SDNN положительно связан с самооценкой здоровья ($r = 0,35$) и количеством семейных отпусков в год ($r = 0,36$).

Индекс напряжения, отражающий симпатическую активность ВНС, отрицательно взаимосвязан с такими социально-экономическими параметрами, как самооценка здоровья ($r = -0,37$), количество семейных отпусков в год ($r = -0,39$), балл ШДС ($r = -0,40$) и финансовое положение семьи ($r = -0,34$).

Фоновая общая мощность спектра ВСР (TP) положительно связана с самооценкой здоровья ($r = 0,34$).

Проведение пробы с фиксированным темпом дыхания подтвердило наличие отрицательных связей по-

казателей симпатической регуляции сердечного ритма (индекса напряжения ($r = -0,39$) и ЧСС ($r = -0,39$)) со Шкалой достатка семьи, а также ЧСС с количеством автомобилей в семье ($r = -0,34$) и SI с количеством семейных отпусков в год ($r = -0,38$). Также при пробе с ФТД подтвердилась положительная взаимосвязь показателей вагусной активности ВНС (RMSSD ($r = 0,48$) и SDNN ($r = 0,43$)) с количеством ежегодных семейных отпусков, RMSSD ($r = 0,38$) и pNN50 ($r = 0,39$) со Шкалой достатка семьи.

Кроме того, проведённые пробы с ФТД позволили обнаружить следующие взаимосвязи, которые не были выделены в фоне:

- отрицательная взаимосвязь ЧСС с баллами оценки психологической сферы качества жизни ($r = -0,40$);
- отрицательная взаимосвязь ЧСС с типом семьи по наличию родителей ($r = -0,37$): для юношей, воспитывающихся в неполных семьях и семьях с неродным родителем (отчимом/мачехой), были характерны более высокие значения ЧСС;
- отрицательная связь индекса напряжения и общего восприятия качества жизни ($r = -0,34$);
- положительная взаимосвязь рNN50 и количества семейных отпусков в год ($r = 0,43$);
- положительная взаимосвязь общей мощности спектра ВСР с баллами оценки физической сферы качества жизни ($r = 0,34$) и количеством ежегодных семейных отпусков ($r = 0,44$).

ОБСУЖДЕНИЕ

По мнению ряда исследователей, сложные условия внешней и внутренней среды современного социума формируют из молодёжи группу риска развития ССЗ [18]. Особенности восприятия данных условий в возрасте, который является переходным от детства к взрослости, связанные с повышенной чувствительностью и ранимостью, способны увеличить риск развития вегетативной дисфункции и как следствие – сердечно-сосудистых заболеваний.

На сегодняшний день доминирующей является концепция, согласно которой развитие сердечно-сосудистых заболеваний имеет мультифакторную природу и берёт начало в самых ранних этапах онтогенеза [12]. Широко известно, что около 80 % риска ССЗ объясняются традиционными факторами риска, включая немодифицируемые (возраст, пол, отягощённая наследственность) и модифицируемые (повышенное артериальное давление, высокие уровни холестерина и сахара в крови, ожирение, курение и др.) [19]. Степень и механизм воздействия оставшихся 20 % факторов по-прежнему остаётся недостаточно изученным. К ним относятся и факторы социально-экономического статуса и качества жизни.

Большая часть немногочисленных исследований, изучающих взаимосвязь между ВСР и качеством жизни, были проведены в группах людей с хроническими заболеваниями [20–22], а также среди спортсменов [23]. Лишь несколько научных работ сосредоточили фокус своего внимания на поиске аналогичной связи в группе здоровых людей без специальной спортивной подготовки [19, 24–26]. Между тем важность такого рода исследований очевидна: поскольку последствия хронических заболеваний и активного занятия спортом оказывают воздействие как на качество жизни, так и на ВСР, они ограничивают достоверность оценки их взаимосвязи. В большинстве существующих научных работ подчёркивается односторонность связи ВСР и качества жизни, поскольку снижение качества жизни рассматривается как следствие состояний организма, связанных с нарушением вегетативной регуляции сердечной деятельности и хроническими заболеваниями [20, 22, 27]. Между тем в научной литературе есть указания и на то, что дан-

ная связь может быть двунаправленной [19], т. е. в дополнение к вышесказанному изменения ВСР могут рассматриваться в качестве отражения риска развития заболеваний вследствие снижения качества жизни.

Результаты нашей работы согласуются с мировыми, в частности с исследованием китайской группы учёных под руководством W.C. Lu [19], подтвердившим связь между показателями ВСР и качества жизни (оценка по опроснику WHOQOL-BREF). Проведя исследование на выборке, состоящей из 329 физически и психически здоровых взрослых, они обнаружили взаимосвязь между низкими оценками качества жизни в физической сфере и снижением общей ВСР. В другом исследовании также была отмечена сильная корреляция между показателями качества жизни (оценка по опроснику SF-36 (Short Form 36)) и показателями ВСР, а также более высокая вагусная активность ВНС у здоровых взрослых с высокими показателями качества жизни [25].

В исследовании G. Seifert и соавт. отмечены выраженные взаимосвязи параметров ВСР и качества жизни (оценка по опроснику PEDQOL (Pediatric Quality of Life questionnaire)) у детей и подростков с патологией ССС, в то время как у здоровых лиц данные взаимосвязи были, хоть и значимыми, но минимальными [26]. Это могло быть связано с большим разбросом возраста в выборке лиц – от 8 до 18 лет [26], в то время как в нашем исследовании возрастной разброс был небольшим – от 16 до 18 лет.

В нашем исследовании впервые получены данные о взаимосвязи показателей ВСР молодых людей с финансовым положением (по данным самооценки) и достатком семьи (Шкалой достатка семьи), включая такие параметры, как количество автомобилей в семье и количество семейных отпусков. Эти данные согласуются с материалами ВОЗ [28] и UNISEF [29], которые подтверждают взаимосвязь Шкалы достатка семьи с самооценкой здоровья и распространённостью жалоб на здоровье среди подростков на популяционном уровне, а также с большей двигательной активностью, большим потреблением фруктов и меньшим потреблением безалкогольных напитков. Кроме того, проведённые исследования в рамках HBSC обнаружили, что подростки из семей с более высоким достатком легче общаются с родителями, характеризуются более высокой степенью поддержки со стороны одноклассников, имеют большее количество близких друзей и более высокую оценку своих школьных успехов. Таким образом, выделенная нами взаимосвязь более высокого достатка семьи с лучшими показателями ВСР может объясняться не только доступом к более качественным продуктам питания и другим материальным благам, но и меньшей подверженностью молодых людей психоэмоциональному стрессу дома и в учебном заведении.

Представленное нами исследование имеет следующие ограничения: небольшая выборка лиц вследствие необходимости исключения хронических заболеваний, многих потенциально возможных нарушений сердечно-сосудистой системы, острых респираторных заболеваний в период высокой вирусной нагрузки, а также ограниченность мужским полом участников для минимизации вариативности полученных данных вследствие ци-

кличности физиологических функций женского организма. В перспективе данное исследование должно быть дополнено иными параметрами, определяющими качество жизни (физическая активность, характер питания, психоэмоциональная устойчивость и т. д.). Проведённое исследование представляет значимость в плане разработки методических подходов определения риска развития нарушений функций CCC у молодых людей с учётом их социально-экономического благополучия и является основой для продолжения научно-исследовательских работ с использованием более представительных выборок и более широкого диапазона социально-экономических условий проживания молодых людей в различных регионах АЗРФ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно результатам проведённого исследования, социально-экономическое благополучие и качество жизни находятся во взаимосвязи с уровнем напряжения адаптивных механизмов сердечной деятельности у юношей, проживающих на одной из территорий АЗРФ (г. Архангельск). Проведение пробы с ФТД дополняют сведения о вегетативной регуляции сердечной деятельности с оценкой её функциональных резервов, взаимосвязанных с социально-экономическим благополучием человека. Возрастание уровня благополучия (главным образом, по таким оцениваемым параметрам, как Шкала достатка семьи, количество автомобилей в семье, количество семейных отпусков в год) и качества жизни (самооценка здоровья, физическая и психологическая сферы оценки качества жизни) взаимосвязано с повышением вагусных и снижением симпатических влияний на ритм сердца, что обеспечивает сохранение оптимальной сердечной деятельности молодых людей в Арктике.

Таким образом, полученные результаты указывают на необходимость мониторинга конкретных показателей социально-экономического благополучия, наиболее ассоциированных с напряжением вегетативной регуляции сердечной деятельности у молодых людей, и создания для молодёжи комфортных социально-экономических условий в Арктике. Это обеспечит компенсацию негативного воздействия неблагоприятных климатических условий проживания молодых северян, будет способствовать продлению их трудоспособности и жизни, а также поможет снизить миграционный отток молодого населения.

Финансирование

Исследования проведены при финансовой поддержке проекта № 123050500036-7 «Роль социально-экономического благополучия в возникновении признаков нарушения здоровья у подростков, проживающих на арктических территориях Архангельской области».

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Солонин Ю.Г., Бойко Е.Р. Медико-физиологические проблемы в Арктике. *Известия Коми научного центра УрО РАН*. 2017; (4): 33-40. [Solonin YuG, Bojko ER. Medical and physiological problems of the Arctic. *Proceedings of the Komi Science Centre, Ural Branch, Russian Academy of Sciences*. 2017; (4): 33-40. (In Russ.)].
2. Хаснулин В.И., Хаснулин П.В. Современные представления о механизмах формирования северного стресса у человека в высоких широтах. *Экология человека*. 2012; (1): 3-11. [Hasnulin VI, Hasnulin PV. Modern concepts of the mechanisms forming northern stress in humans in high latitudes. *Human Ecology*. 2012; 19(1): 3-11. (In Russ.)]. doi: 10.17816/humeco17512
3. Дёмин Д.Б., Поскотинова Л.В., Кривоногова Е.В. Возрастные особенности функциональных показателей сердечно-сосудистой системы у подростков различных арктических территорий. *Экология человека*. 2015; 22(7): 27-32. [Demin DB, Poskotinova LV, Krivonogova EV. Age features of cardiovascular system functional parameters in adolescents living in different arctic areas. *Human Ecology*. 2015; 22(7): 27-32. (In Russ.)]. doi: 10.17816/humeco16997
4. Новиков А.А., Смоленский А.В., Михайлова А.В. Подходы к оценке показателей вариабельности сердечного ритма (обзор литературы). *Вестник новых медицинских технологий*. 2023; 17(3): 85-94. [Novikov AA, Smolensky AV, Mikhailova AV. Approaches to assessing heart rate variability (literature review). *Bulletin of New Medical Technologies*. 2023; 17(3): 85-94. (In Russ.)]. doi: 10.24412/2075-4094-2023-3-3-3
5. Fang SC, Wu YL, Tsai PS. Heart rate variability and risk of all-cause death and cardiovascular events in patients with cardiovascular disease: A meta-analysis of cohort studies. *Biol Res Nurs*. 2020; 22: 45-56. doi: 10.1177/1099800419877442
6. Mustard CA, Frohlich N. Socioeconomic status and the health of the population. *Med Care*. 1995; 33(Suppl 12): DS43-DS54. doi: 10.1097/00005650-199512001-00007
7. Waters AF, Kendzor DE, Roys MR, Stewart SA, Copeland AL. Financial strain mediates the relationship between socioeconomic status and smoking. *Tob Prev Cessat*. 2019; 5: 3. doi: 10.18332/tpc/102258
8. Всемирная организация здравоохранения. *Сердечно-сосудистые заболевания*. [World Health Organization. *Cardiovascular diseases*. (In Russ.)]. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-cvds> [дата доступа: 15.11.2023].
9. Кочеткова И.В., Черных Т.М. Влияние ингибитора IF-каналов на показатели вариабельности ритма сердца у пациентов после аорто-коронарного шунтирования при пробе с фиксированным темпом дыхания. *Российский кардиологический журнал*. 2017; 3(143): 91-96. [Kochetkova IV, Chernykh TM. Influence of IF-channel inhibition on heart rate variability in patients post coronary bypass surgery by the test with fixed respiration tempo. *Russian Journal of Cardiology*. 2017; 3(143): 91-96. (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2017-3-91-96
10. Leganes-Fonteneau M, Bates ME, Muzumdar N, Pawlak A, Islam S, Vaschillo E, et al. Cardiovascular mechanisms of interceptive awareness: Effects of resonance breathing. *Int J Psychophysiol*. 2021; 169: 71-87. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2021.09.003
11. Халилова У.А., Скворцов В.В. МикроРНК как предиктор сердечно-сосудистых заболеваний. *Лечащий врач*. 2021; 7(24): 34-38. [Khalilova UA, Skvortsov VV. Micro-RNA as a predictor of car-

diovascular diseases. *Lechaschv vrach*. 2021; 7(24): 34-38. (In Russ.)). doi: 10.51793/08.2021.24.7.007

12. Галстян А.Г. Распространенность основных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний среди лиц молодого возраста. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2013; 4: 11-13. [Galstyan AG. Prevalence of the main risk factors for the development of cardiovascular diseases among young people. *Problems of Social Hygiene, Public Health and History of Medicine*. 2013; 4: 11-13. (In Russ.)].

13. Европейский портал информации здравоохранения. База данных «Здоровье для всех» (HFA-DB). [European Health Information Gateway. *European Health for All database (HFA-DB)*. (In Russ.)]. URL: <https://gateway.euro.who.int/ru/datasets/european-health-for-all-database/#mortality-based-indicators> [дата доступа: 15.11.2023].

14. ЕМИСС. Государственная статистика. [Unified Interdepartmental Statistical Information System. *State statistics*. (In Russ.)]. URL: <https://www.fedstat.ru/> [дата доступа: 15.11.2023].

15. World Health Organization. WHOQOL: Measuring quality of life. URL: <https://www.who.int/tools/whoqol/whoqol-bref> [date of access: 15.11.2023].

16. Currie CE, Elton RA, Todd J, Platt S. Indicators of socioeconomic status for adolescents: The WHO Health Behaviour in School-aged Children Survey. *Health Educ Res*. 1997; 12(3): 385-397. doi: 10.1093/her/12.3.385

17. Boyce W, Torsheim T, Currie C, Zambon A. The Family Affluence Scale as a measure of national wealth: Validation of an adolescent self-report measure. *Soc Indic Res*. 2006; 78(3): 473-487. doi: 10.1007/s11205-005-1607-6

18. Дзампаева Ж.В., Такоева Е.А. Нарушения макро- и микрогемодинамики как факторы сердечно-сосудистого риска у лиц молодого возраста с избыточной массой тела. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(6): 128-136. [Dzampaeва ZhV, Takeeva EA. Macro- and microhemodynamic disorders as cardiovascular risk factors in overweight young people. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(6): 128-136. (In Russ.)]. doi: 10.29413/ABS.2022-7.6.13

19. Lu WC, Tzeng NS, Kao YC, Yeh CB, Kuo TB, Chang CC, et al. Correlation between health-related quality of life in the physical domain and heart rate variability in asymptomatic adults. *Health Qual Life Outcomes*. 2016; 14(1): 149. doi: 10.1186/s12955-016-0555-y

20. Van Gestel AJ, Kohler M, Steier J, Teschler S, Russi EW, Teschler H. Cardiac autonomic dysfunction and health-related quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respirol*. 2011; 16(6): 939-946. doi: 10.1111/j.1440-1843.2011.01992.x

21. Meule A, Fath K, Real RG, Sütterlin S, Vögele C, Kübler A. Quality of life, emotion regulation, and heart rate variability in individuals with intellectual disabilities and concomitant impaired vision. *Psych Well-Being*. 2013; 3: 1. doi: 10.1186/2211-1522-3-1

22. Fujii H, Koyama H, Fukuda S, Tokai H, Tajima S, Koizumi J, et al. Autonomic function is associated with health-related quality of life in patients with end-stage renal disease: A case-control study. *J Ren Nutr*. 2013; 23: 340-347. doi: 10.1053/j.jrn.2012.12.008

23. Федотова И.В., Стаценко М.Е., Бакулин В.С. Особенности показателей вариабельности сердечного ритма и качества жизни у действующих и бывших спортсменов. *Ученые записки университета им. П.Ф. Лесгафта*. 2015; 2: 182-186. [Fedotova IV, Statsenko ME, Bakulin VS. Features of heart rate variability and quality of life among the acting and former athletes. *Uchenye zapiski universiteta imeni P.F. Lesgafta*. 2015; 2: 182-186. (In Russ.)]. doi: 10.5930/issn.1994-4683.2015.02.120.p182-186

24. Henning MA, Sollers J, Strom JM, Hill AG, Lyndon MP, Cumin D, et al. Junior doctors in their first year: Mental health, quality of life, burnout and heart rate variability. *Perspect Med Educ*. 2014; 3: 136-143. doi: 10.1007/s40037-013-0075-y

25. Gonçalves TR, Farinatti P, de Tarso Veras Farinatti P, Gurgel JL, da Silva Soares PP. Correlation between cardiac autonomic modulation in response to orthostatic stress and indicators of quality of life, physical capacity, and physical activity in healthy individuals. *J Strength Cond Res*. 2015; 29(5): 1415-1421. doi: 10.1519/JSC.0000000000000769

26. Seifert G, Calaminus G, Wiener A, Cysarz D. Heart rate variability reflects the natural history of physiological development in healthy children and is not associated with quality of life. *PLoS One*. 2014; 9(3): e91036. doi: 10.1371/journal.pone.0091036

27. Chang LR, Lin YH, Kuo TB, Wu Chang HC, Liu CM, Liu CC, et al. Autonomic modulation and health-related quality of life among schizophrenic patients treated with non-intensive case management. *PLoS One*. 2011; 6(11): e26378. doi: 10.1371/journal.pone.0026378

28. Currie C, Zanotti C, Morgan A, Currie D, de Looze M, Roberts C, et al. *Social determinants of health and well-being among young people. Health behaviour in school-aged children (HBSC) study: International report from the 2009/2010 survey*. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2012.

29. Chzhen Y, Moor I, Pickett W, Toczydlowska E, Stevens G. *Family affluence and inequality in adolescent health and life satisfaction: Evidence from the HBSC study 2002–2014. Innocenti Working Paper No. 2016-10*. Florence: UNICEF Office of Research; 2016.

Сведения об авторах

Уханова Анна Вячеславовна – аспирант, научный сотрудник, ФГБУН Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики имени академика Н.П. Лаверова УрО РАН, e-mail: Karmy-anny@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9083-9931>

Поскотинова Лилия Владимировна – доктор биологических наук, кандидат медицинских наук, доцент, главный научный сотрудник, заведующая лабораторией биоритмологии Института физиологии природных адаптаций, ФГБУН Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики имени академика Н.П. Лаверова УрО РАН, e-mail: liliya200572@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7537-0837>

Information about the authors

Anna V. Ukhanova – Postgraduate, Research Officer, N. Laverov Federal Center for Integrated Arctic Research, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, e-mail: Karmy-anny@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9083-9931>

Liliya V. Poskotinova – Dr. Sc. (Biol.), Cand. Sc. (Med.), Docent, Chief Research Officer, Head of the Laboratory of Biorhythmology, Institute of Environmental Physiology, N. Laverov Federal Center for Integrated Arctic Research, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, e-mail: liliya200572@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7537-0837>

ДЕМОГРАФИЯ DEMOGRAPHY

КАНДАСЫ И ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ В КАЗАХСТАНЕ

РЕЗЮМЕ

Курганская В.Д.¹,
Шаукенова З.К.²,
Дунаев В.Ю.¹,
Абрахматова Г.А.³

¹ Институт философии, политологии
и религиоведения Комитета науки
Министерства науки и высшего
образования Республики Казахстан
(050010, г. Алматы, ул. Курмангазы, 29,
Казахстан)

² Казахский национальный университет
имени аль-Фараби (050038, г. Алматы,
просп. Аль-Фараби, 71, Казахстан)

³ Алматинский университет энергетики
и связи имени Гумарбека Даукеева
(050013, г. Алматы, ул. Байтурсынова,
126/1, Казахстан)

Автор, ответственный за переписку:
Курганская Валентина Дмитриевна,
e-mail: vkurganskaya@mail.ru

Обоснование. В демографических процессах немалое место занимает такая разновидность иммиграции, как возвращение представителей коренного населения в материнское государство. Многие государства, в том числе и Казахстан, принимают специальные программы, направленные на адаптацию иммигрантов в принимающее общество. Однако не всегда интеграция кандасов (соотечественников) в казахстанское общество протекает безболезненно как для самих репатриантов, так и для местного населения.

Цель исследования. Обосновать необходимость прагматического подхода к иммиграции в современном Казахстане с учётом новых рисков и вызовов.

Материалы и методы. Методология изучения социальных явлений и взаимодействий в проекте базируется на классических подходах: теории структурного функционализма, символического интеракционизма, теории конфликта, теории коммуникативного действия. Для сбора первичной социальной информации использованы качественные и количественные методы социологии: анализ статистической информации, фокус-группы, интервью, анкетирование.

Результаты. Переселение этнических казахов из стран дальнего и ближнего зарубежья и их обустройство в Казахстане влияют на изменение демографической структуры населения регионов. С одной стороны, приезжают в основном молодые люди активного, трудоспособного возраста, которые могут способствовать экономическому развитию страны. С другой стороны, далеко не все переселенцы имеют необходимую для того или иного региона рабочую квалификацию. В условиях турбулентности общественных процессов и геополитических разломов нужен прагматичный подход к иммиграции, при котором принимаются во внимание образование, профессия и прочие характеристики иммигрантов.

Заключение. Процессы переселения в трудоизбыточных районах нуждаются в особом внимании органов власти. Необходимо смотреть на процессы переселения как на инструмент решения социально-экономических задач. К этим задачам относятся прежде всего повышение благосостояния местного населения, проживающего в этих регионах, и снижение рисков и вызовов для государства.

Ключевые слова: кандасы, иммиграция, адаптация, интеграция, конфликты, этносы

Статья поступила: 20.10.2023

Статья принята: 12.04.2024

Статья опубликована: 31.05.2024

Для цитирования: Курганская В.Д., Шаукенова З.К., Дунаев В.Ю., Абрахматова Г.А. Кандасы и демографические процессы в Казахстане. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(2): 67-79. doi: 10.29413/ABS.2024-9.2.7

KANDAS AND DEMOGRAPHIC PROCESSES IN KAZAKHSTAN

Kurganskaya V.D.¹,
Shaukenova Z.K.²,
Dunaev V.Yu.¹,
Abrakhmatova G.A.³

¹ Institute for Philosophy, Political Science and Religious Studies of the Science Committee of the Ministry of Science and Higher Education of the Republic of Kazakhstan (Kurmangazy str. 29, Almaty 050010, Kazakhstan)

² Al-Farabi Kazakh National University (Al-Farabi Ave. 71, Almaty 050038, Kazakhstan)

³ Almaty University of Power Engineering and Telecommunications named after Gumarbek Daukeyev (Baytursynova str. 126/1, Almaty 050013, Kazakhstan)

Corresponding author:
Valentina D. Kurganskaya,
e-mail: vkurganskaya@mail.ru

ABSTRACT

Background. In demographic processes, a significant place is occupied by such a type of immigration as the return of representatives of the indigenous population to the mother state. Many states, including Kazakhstan, adopt special programs aimed at adapting immigrants to the host society. However, the integration of kandas (fellow countrymen) into Kazakh society is not always painless for both the repatriates themselves and the local population.

The aim of the study. To justify the need for a pragmatic approach to immigration in modern Kazakhstan, taking into account new risks and challenges.

Materials and methods. The methodology for studying social phenomena and interactions in concept is based on classical approaches: the theory of structural functionalism, symbolic interactionism, conflict theory, the theory of communicative action. To collect primary social information, qualitative and quantitative methods of sociology were used: statistical information analysis, focus groups, interviews, questionnaires.

Results. The resettlement of ethnic Kazakhs from far- and near-abroad countries and their settlement in Kazakhstan affect the change in the demographic structure of the regional population. On the one hand, mostly young people of active, working age arrive, who can contribute to the economic development of the country. On the other hand, not all immigrants have the working qualifications necessary for a particular region. The conditions of turbulent social processes and complicated geopolitical situation require a pragmatic approach to immigration, which takes into account education, profession and other characteristics of immigrants.

Conclusion. Resettlement processes in manpower-surplus areas require special attention from the authorities. It is necessary to look at resettlement processes as a tool for solving socio-economic problems. First of all, these objectives include improving the well-being of the local population living in these regions and reducing risks and challenges for the state.

Key words: kandas, immigration, adaptation, integration, conflicts, ethnic groups

Received: 20.10.2023
Accepted: 12.04.2024
Published: 31.05.2024

For citation: Kurganskaya V.D., Shaukenova Z.K., Dunaev V.Yu., Abrakhmatova G.A. Kandas and demographic processes in Kazakhstan. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(2): 67-79. doi: 10.29413/ABS.2024-9.2.7

ВВЕДЕНИЕ

Существуют разные оценки численности казахов, живущих за пределами страны происхождения. Политики и общественные деятели называются значительно отличающиеся цифры. Так, депутат сената Мурат Бактиярулы на одном из заседаний, где обсуждалось законодательство о миграции, заявил, что за пределами страны проживают 7 млн казахов [1]. Сырымбек Толеу, пресс-секретарь Всемирной ассоциации казахов, привёл данные более чем о 5 млн [2]. На III Всемирном курултае казахов (сентябрь 2005 г.) были оглашены следующие цифры: в Узбекистане и Китае проживают по 1,5 млн казахов, в России – около 1 млн, в Туркмении, Монголии, Киргизии – суммарно больше 200 тыс. человек. Есть небольшие по численности диаспоры в Турции, Иране и Афганистане.

За пределами своей исторической родины казахи живут либо как автохтоны (например, в некоторых регионах Узбекистана, России), либо как иммигранты, сохраняя родной язык и культуру (в Китае, Монголии, Индии, Турции, Иране, Афганистане). При возвращении на историческую родину большинство репатриантов становятся их ретрансляторами. Поэтому некоторые общественные деятели Казахстана, когда репатрианты стали прибывать из зарубежных стран в 90-е годы прошлого века, поддерживали их возвращение, увязывая его с возрождением традиционной казахской культуры, казахской идентичности, национального духа, национального самосознания.

Первыми документами, которые регулировали иммиграцию в Казахстане, были Постановление Кабинета министров Республики Казахстан от 18.11.1991 «О порядке и условиях переселения в Казахскую ССР лиц коренной национальности, изъявивших желание работать в сельской местности, из других республик и зарубежных стран» [3] и закон «Об иммиграции» [4] от 26.06.1992, принятый Верховным Советом Республики Казахстан. За-

кон «Об иммиграции» содержал количество (квоту) этнических иммигрантов, которое может принять страна, а также определял порядок получения ими материальных и финансовых ресурсов. В дальнейшем был принят ряд законов, которые оптимизировали иммиграционные процессы, снижая интеграционные трудности и риски переселенцев в казахстанском обществе.

Согласно официальной статистике, на 1.02.2024 в Казахстане проживают 20 053 665 человек [5]. Переписи населения показывают устойчивый рост народонаселения Казахстана (табл. 1).

Рост населения осуществляется в основном за счёт увеличения численности коренного этноса (табл. 2).

Увеличение численности казахов происходит отчасти за счёт прибывающих на постоянное место жительства переселенцев (табл. 3).

Статистика, к сожалению, не выделяет из них репатриантов, поэтому некоторые учёные самостоятельно делают расчёты относительно того, кто из прибывших является кандасом. Так, по расчётам Т.М. Мурсалимовой, можно считать кандасами 70–80 % из всех переселенцев [12].

Но в наибольшей степени устойчивый прирост казахского населения происходит за счёт рождаемости. Данные статистики за последние годы о родившихся (по национальности матери) за январь–декабрь 2022 г. свидетельствуют, что 325 077 из 403 893 чел. (80,5 %) – казахи [13]. В 2023 г. из родившихся 387 991 чел. являются казахами (по национальности матери) 312 519 чел. (80,5 %).

Свою лепту в демографические процессы вносят кандасы, поскольку их семьи многодетны. Количество детей в их семьях – как минимум 5–6. По мнению казахстанских учёных-демографов (Алексеев А.Н. и соавт.), «...этнически не выраженная пронаталисткая политика наиболее результативна именно в среде репатриантов, сохранивших традиционную многодетную семью» [15]. По их наблюдениям, репатрианты

ТАБЛИЦА 1
ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЯ ЧИСЛЕННОСТИ НАСЕЛЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

Годы переписи	1970 г. [6]	1979 г. [6]	1989 г. [6]	1999 г. [6]	2009 г. [6]	2021 г. [7]
Количество человек	13 026 274	14 709 508	16 232 324	14 981 281	16 009 597	19 186 015

TABLE 1
DYNAMICS OF POPULATION CHANGE IN THE REPUBLIC
OF KAZAKHSTAN

ТАБЛИЦА 2
ИЗМЕНЕНИЕ ЧИСЛЕННОСТИ НАСЕЛЕНИЯ
ПО НЕКОТОРЫМ КРУПНЫМ ЭТНОСАМ ЗА 1999–2021 ГГ.
(ПО ИТОГАМ ПЕРЕПИСЕЙ НАСЕЛЕНИЯ), ЧЕЛ. [8]

Годы	Казахи	Русские	Узбеки	Уйгуры	Татары
1999	7 971 618	4 489 705	369 816	210 062	249 357
2009	10 096 763	3 793 764	456 997	224 713	203 994
2021	13 497 891	2 981 946	614 047	290 337	218 653

TABLE 2
POPULATION CHANGE IN SOME LARGE ETHNIC GROUPS
FOR 1999–2021 (BASED ON POPULATION CENSUS
RESULTS), NUMBER OF PEOPLE [8]

ТАБЛИЦА 3

НАСЕЛЕНИЕ, ПРИБЫВШЕЕ НА ПОСТОЯННОЕ МЕСТО
ЖИТЕЛЬСТВА, ПО ОТДЕЛЬНЫМ ЭТНОСАМ ЗА 2009–2021,
2022 И 2023 ГГ.

TABLE 3

POPULATION WHO ARRIVED FOR PERMANENT RESIDENCE
BY INDIVIDUAL ETHNIC GROUPS FOR 2009–2021, 2022,
2023

Казахи	Русские	Узбеки	Украинцы	Уйгуры	Немцы	Татары
2009–2021 гг. [9]						
1 975 908	320 142	47 192	44 880	29 768	28 321	26 138
2022 г. [10]						
7 266	4 357	923	510	58	251	302
2023 г. [11]						
9 998	8 061	922	797	82	377	546

начинают играть всё более важную роль в этнодемографических, социокультурных, социально-экономических процессах в Казахстане. Однако, считают учёные, под влиянием процессов модернизации, базирующейся на качественном образовании, прагматизме и конкурентоспособности, будет происходить постепенное снижение репродуктивной активности казахского населения, поскольку оно будет урбанизировано. «В мировой практике рост городского населения обычно ведёт к снижению рождаемости. Вполне вероятно, что в перспективе это произойдёт и в Казахстане, но пока быстрое обретение городского статуса не стало основанием для изменения репродуктивных установок казахстанских женщин» [16].

С 1 января 2021 г. с подачи Президента Казахстана К.-Ж.К. Токаева репатрианты стали именоваться кандасами (соотечественниками). Раньше их называли оралманами («возвращенцами»). В основном местами их расселения ранее оставались три области запада и юга страны – Мангистауская, Алматинская и Туркестанская. Однако в связи со сложностью демографической ситуации в этих областях (трудоизбыточностью и перенаселённостью); кандасы теперь должны расселяться в регионы, которые определяет Правительство Республики. К таким регионам в 2024 г. были отнесены Павлодарская, Северо-Казахстанская, Костанайская, Восточно-Казахстанская, Абайская, Акмолинская, Улытауская и Карагандинская области.

Из информации, размещённой на сайте Министерства труда и социальной защиты Республики Казахстан в августе 2022 г., следует, что в страну с 1991 г. прибыли 1 млн 96,9 тыс. этнических казахов [17]. Страна́ми исхода являются Узбекистан, Китай, Туркменистан, Монголия и некоторые страны ближнего зарубежья, в том числе и Россия, где, согласно переписи 2021 г., проживают свыше полумиллиона казахов. В 2024 г. для кандасов сохраняются субсидии на переезд, аренду и оплату коммунальных платежей в течение года, предусматриваются субсидии для работодателей, оказывающих содействие в переселении, выдача сертификатов экономической мобильности на приобретение жилья и ряд дру-

гих льгот [17]. Кроме того, переселенцы с квотой освобождаются от уплаты налогов на имущество для личного пользования, пользуются бесплатными консультациями в центрах адаптации и интеграции кандасов [17]; им выделяются места в учреждениях профессионального образования [17]; они получают помощь в трудоустройстве наравне с гражданами Казахстана [17].

На первый взгляд, с такой помощью государства кандасы могут быстро и вполне успешно пройти адаптацию в казахстанском обществе. Однако процессы переселения этнических казахов из стран дальнего и ближнего зарубежья и их обустройства в Казахстане характеризуются комплексом достаточно серьёзных проблем. Наиболее острыми из них являются следующие:

- законодательно-правовое обеспечение процессов репатриации, в том числе решение вопросов, связанных с принятием гражданства Республики Казахстан, определением официального правового статуса репатриантов, не принявших гражданства Республики Казахстан;
- социально-экономические проблемы, в первую очередь трудоустройство кандасов, обеспечение их жильём, своевременная выплата пособий, предоставление ряда необходимых социальных гарантий;
- адаптация кандасов к новой для них социокультурной среде, в том числе проблемы языкового барьера из-за незнания русского языка и письменного казахского языка на кириллице;
- рациональное расселение кандасов с учётом природно-климатических условий и особенностей профессиональной подготовки репатриантов.

На запрос редакции NewTimes о занятости и образовании кандасов Министерство труда и социальной защиты Республики Казахстан представило следующие сведения: в 2021 г. из общего количества трудоспособных кандасов 104 – наёмные работники, 5970 – самозанятые, 1370 – безработные, ищущие работу [18]. Поскольку далеко не все самозанятые успешны в своей деятельности, можно предположить, что интеграция в местное общество у репатриантов проходит достаточно сложно. Некоторые репатрианты по разным причинам возвраща-

ются в то государство, откуда приехали. Казахстанский исследователь П.И. Мамедова отмечает серьёзные проблемы у кандасов с натурализацией и интеграцией, получением гражданства, финансовой помощью, жильём, что в итоге приводит к выезду переселенцев в регионы выбытия [19].

Многие перечисленные исследователем проблемы возникают из-за элементарной неинформированности репатриантов. Социологические исследования показывают, что значительная часть репатриантов пытаются проходить натурализацию вне законных процедур, предпочитая не контактировать с официальными органами, и ищут для этих целей неформальные каналы. В итоге они не только не получают достоверную информацию об условиях натурализации, но и терпят материальный ущерб, поскольку тратят деньги на ненужные промежуточные звенья.

Исходя из вышеизложенного, **цель настоящего исследования** заключалась в доказательстве того, что к иммиграции нужно подходить с учётом потребностей страны в тех или иных трудовых ресурсах, а также на основе создания действительно приемлемых условий жизни для перемещающихся граждан.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В своих исследованиях мы опирались на классические теории изучения социальных явлений. Структурный функционализм даёт представление о взаимодействии структурных элементов в социальных процессах, поддерживающих равновесие системы, о влиянии на них факторов разного порядка. Символический интеракционизм объясняет взаимодействие между этническими группами посредством системы культурно обусловленных знаков и значений и показывает последствия этого взаимодействия. Теория конфликта представляет понимание конфликта как борьбы за материальные блага, власть или престиж. Теория коммуникативного действия основана на утверждении коммуникативного поведения как единственного пути к разрешению конфликтов.

Как представляется, одним из наиболее продуктивных методов исследования является анализ репатриаций в рамках теории социальных сетей. Теория социальных сетей раскрывает особенности взаимодействия людей через сетевую структуру общества и влияние сетей на принятие решений. Как пишет российский исследователь М.П. Ковалев, «перспективным при определении причин репатриации, в отличие от других видов миграций, является учёт категории этничности. Именно этническая идентификация может выступать в качестве причины репатриации. При этом возможно сочетание и переплетение экономических и социальных оснований для репатриации» [20].

В качестве методов сбора первичной социальной информации использованы качественные и количественные методы социологии: документальный метод; автобиографический метод; фокус-группы; формализованные интервью; анкетирование.

Сотрудниками Института философии, политологии и религиоведения Комитета науки Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан (ИФПР КН МНВО РК), в том числе региональными (Шымкент, Тараз), ежегодно проводились фокус-групповые исследования в этноареалах юга страны: Алматинской, Жамбылской и Туркестанской областях. В 2022 г., помимо этих ежегодных фокус-групповых исследований, в южных областях по заказу ИФПР КН МНВО РК Центром изучения общественного мнения (ЦИОМ) были выполнены полевые исследования, которые охватили жителей 7 сёл Алматинской, Жамбылской и Туркестанской областей: Байдибек би, Пиджим, Бурыл, Масанчи, Сортобе, Маятас, Ынтымақ. Был опрошен с помощью анкетирования 151 житель этих сёл, проведены 24 глубинных интервью с экспертами – учёными, журналистами, политологами, преподавателями и учителями истории и обществоведения, активистами гражданского общества областных центров. Были проведены 24 экспресс-интервью с представителями государственных органов и общественных объединений. Состоялись 13 фокус-групповых дискуссий (ФГД): по 2 ФГД – в отдельных районах/сёлах каждой из областей (Туркестанской и Жамбылской), 5 ФГД – в Алматинской области.

В качестве количественного метода в этом исследовании был применён стандартизированный опрос населения в сельских населённых пунктах, где ранее возникали межэтнические конфликты. В рамках качественного метода применялись два ключевых инструмента сбора информации: 1) фокус-групповые дискуссии с населением отобранных сельских населённых пунктов, в том числе отдельно с кандасами; 2) экспресс-интервью с представителями государственных органов и общественных объединений, глубинные интервью с представителями экспертного сообщества. В ходе исследования были получены ответы на вопросы по следующим аспектам социальных отношений: социальное самочувствие сельчан, в том числе кандасов; наличие «обратной связи» с местной властью; взаимоотношения местного населения с кандасами; проведение языковой политики и обучение населения государственному языку; состояние межэтнических отношений и влияние на них различных внутренних и внешних факторов, таких как межгрупповая и межэтническая дистанцированность – закрытость, изолированность, открытость; наличие этнических стереотипов, уровень конфликтности; влияние на качество жизни языковой политики, трудовых отношений, социальных тревог и ожиданий и др.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Демографические проблемы в трудноизбыточных районах

Переезд кандасов был по-разному встречен в казахстанском обществе. Некоторые казахские аналитики, как отмечалось выше, особенно в тот период, когда массовая иммиграция только началась, активно её поддерживали, связывая увеличение численности казахов

с проведением ими самостоятельной национальной политики [21].

Немало сторонников этой точки зрения и в настоящее время. Как пишут казахстанские демографы (А.Н. Алексеенко и др.), «для них рост репатриантов связан с внутривосполнительной стабильностью и возрождением национального самосознания. Восприятие советской истории через призму демографических катастроф предопределило перспективы этнодемографического развития Республики Казахстан. Ведущей становится идея о том, что численность казахского этноса должна значительно увеличиться. Достижение суверенного «этнического оптимума» способно, по мнению этноориентированной интеллигенции, автоматически решить многие вопросы государственного строительства (национальная безопасность, языковые проблемы, социокультурное развитие и т. д.)» [15].

Согласно другой точке зрения, простое количественное увеличение репатриантов не приведёт к повышению качества человеческого капитала во всех областях, но лишь уменьшит индустриальные возможности страны, поскольку приезд людей, не имеющих высокой профессиональной квалификации, не может заместить отток эмигрантов, уровень образования которых был на порядок выше. Последователи этой точки зрения полагают, что с отъездом высококвалифицированной рабочей силы снижается созидательный потенциал страны [22]. По мнению казахстанского политолога Максима Казначеева, основная масса переселенцев имеет минимальную профессиональную квалификацию или вообще не обладает «базовыми навыками, необходимыми для самостоятельного трудоустройства» [23].

Однако Министерство труда и социальной защиты представляет совершенно иную картину образованности кандасов. По его сведениям, более половины репатриантов имеют высшее или среднее профессиональное образование, более трети – общее среднее образование [24]. В таком случае для адаптации кандасов требуется лишь языковая подготовка.

Как бы то ни было, государство должно заполнять лакуны в высокотехнологичных сферах, которые образовались от внешней миграции, но подходить к этой проблеме необходимо рационально, учитывая потребности областей в трудовых ресурсах того или иного профиля, образовательный и профессиональный уровень переселенцев. На рынке труда в Казахстане имеется потребность в специалистах технических профессий, нужны специалисты в сфере IT, nano- и биотехнологий, логистики [25]. Правительство страны для восполнения дефицита такого рода специалистов предпринимает ряд мер. Что же касается политики по отношению к переселенцам, здесь приоритеты начинают выстраиваться в соответствии с экономической целесообразностью: теперь преимущества при получении региональных квот отдаются лицам с соответствующим образованием, квалификацией и опытом работы по определённой специальности, а также многодетным семьям, молодёжи, имеющей право обучения в высших учебных заведениях [26]. Таким образом, приоритеты сместились с этнического

аспекта на экономический – образование и квалификацию кандасов, что является наиболее целесообразным способом разрешения проблем иммиграции для страны.

В сравнении с казахстанской программой репатриации разработанная в России Государственная программа по оказанию содействия добровольному переселению в Российскую Федерацию соотечественников, проживающих за рубежом, изначально была ориентирована на приезд переселенцев не по этническому, а по экономическому признаку. Формально переехать в Россию по этой программе могли воспитанные в традициях российской культуры, владеющие русским языком соотечественники – не важно, какой этнической принадлежности они были, но при этом решающей при одобрении анкеты переселенца являлась его квалификация, необходимая для того или иного региона. По этой причине в Россию не смогли переехать люди, квалификация которых не соответствовала потребностям социально-экономического развития регионов, куда бы они хотели переселиться, а попытки самостоятельного выезда и адаптации в России вследствие забюрократизированных процедур получения гражданства заканчивались иной раз возвращением в Казахстан. На чрезвычайные сложности получения российского гражданства неоднократно указывалось в социологических исследованиях, проводимых Институтом стран СНГ (г. Москва) в Казахстане и других странах СНГ. Поэтому в российском обществе и в среде соотечественников всё чаще звучали предложения о придании этой программе репатриационного характера. И эти предложения были услышаны высшим руководством России. С 2024 г. вводится институт репатриации, который должен облегчить получение российского гражданства.

Однако вернёмся к вопросу о том, каким образом будет решаться вопрос с дефицитом технических кадров в Казахстане. Правительство страны в ближайшее время намерено решить проблему с нехваткой специалистов через открытие высших учебных заведений технического профиля, в том числе и на западе страны, куда направлялся большой поток кандасов. Об этом было заявлено главой государства К.-Ж.К. Токаевым в 2022 г. на одной из встреч с представителями деловых кругов и подтверждено министром науки и высшего образования С. Нурбек в 2023 г. в ходе визита в Алматы. Среди открывающихся к 2029 г. в Казахстане 12 филиалов вузов иностранных государств будут открыты вузы и в нефтедобывающем западном регионе [27], что особенно важно, поскольку выполнение нефтяными компаниями обязательств по подготовке местных специалистов и замене ими иностранных специалистов хотя и проводится, но не в достаточной мере. Периодически возникающие на месторождениях конфликты между иностранными и местными рабочими говорят об их неравном положении на этих предприятиях, что привело, например, к крупным трудовым конфликтам между казахами и турками в 2005 и 2019 гг. на месторождении Тенгиз (Атырауская область).

Как известно, значительная часть трудовых конфликтов приходится на нефтедобывающие предприятия.

Предпринимаемые меры будут не только способствовать решению проблем на рынке труда, но и обеспечить внутривнутриполитическую стабильность в трудоизбыточных районах страны, так как вопрос трудоустройства людей в регионах напрямую связан с их профессиональными компетенциями. Апрель 2023 г. ознаменовался бурными протестами уволенных из нефтесервисных предприятий рабочих на западе страны, когда представители забастовщиков приехали в г. Астану из Жанаозена с требованиями восстановления на работе. Как отмечал казахстанский политолог Данияр Ашимбаев, большинство забастовщиков – кандасы из Каракалпакии, специально прибывшие в нефтяной регион в поисках работы, но не имеющие необходимой для отрасли квалификации [28]. В январе 2024 г. появилась информация о новой забастовке в Жанаозене работников другой нефтесервисной компании, которые также требуют повышения заработной платы и в случае невыполнения их требований грозят приехать в столицу и продолжить забастовку там.

Профессиональная подготовка инженерных работников из местных жителей для нефтедобывающего региона становится, таким образом, политической задачей, которую должны совместно решать как Министерство науки и высшего образования, так и местные органы власти.

Интеграция переселенцев в казахстанское общество:

по итогам социологических исследований

Миграционная политика, направленная на расширение потока репатриантов-казахов в Казахстан, создание условий для их скорейшей адаптации и активного включения во все сферы социальной жизни, является долгосрочным приоритетом органов государственного управления республики. Репатрианты могут в специально открытых центрах адаптации получить разъяснения по всем актуальным для них вопросам, в том числе и информацию о законодательстве, касающемся их интеграции в казахстанское общество, обрести языковые компетенции и т. д.

В настоящее время не только прибывшие по квоте переселенцы могут получить статус кандаса и положенные пособия и льготы, но и самостоятельно приехавшие репатрианты имеют право подать заявление на присвоение этого статуса в исполнительные органы власти по месту жительства. Они могут это сделать даже онлайн в стране проживания, в консульстве или посольстве Республики Казахстан.

Постепенно кандасы проходят все необходимые процедуры натурализации и обустраивают свою жизнь на исторической родине, но не все успевают приобрести статус кандаса и, соответственно, остаются без льгот. Их проблемы в таком случае не решаются длительное время. Отсюда низкий уровень жизни у значительной части репатриантов, отсутствие доступа к бесплатным медицинским и другим социальным услугам. На свою неустроенность и самоустранение местных органов власти от помощи нуждающимся указывали, в частности,

сти, респонденты-переселенцы, участвовавшие в фокус-группах, проведенных ИФПР КН МНВО РК в 2021–2023 гг.

Проблемой для кандасов являются также не понятные для простых людей законодательно-правовые механизмы интеграции в казахстанский социум. Существует разрыв между провозглашенными целями миграционной политики государства и практикой миграционных служб, между деятельностью органов центральной и местной администрации. В результате процессы репатриации кандасов и их адаптация к условиям жизни в современном Казахстане протекают недостаточно организовано, а во многих отношениях стихийно.

Наши социологические исследования фиксируют нарушения в сфере адаптации кандасов: иной раз выделение государственных субсидий, кредитов и единовременных пособий, жилой площади и земельных участков проходит с нарушениями законодательства. Кандасы жаловались на ненадлежащее исполнение чиновниками своих служебных обязанностей, волокиту и бюрократию, отсутствие у них желания помочь приехавшим, избирательное отношение к обратившимся за помощью.

Не получив по тем или иным причинам поддержки в органах власти, кандасы стремятся воспользоваться горизонтальными связями, которые, по словам социального антрополога З. Мукамовой, «формируются во время мероприятий-знакомств и совместного политического действия, помогают маргинализированным кандасам стать сильной социальной группой, занимающей определенную экономическую нишу и отстаивающей свои права перед безразличной властью и остальным обществом. Тем не менее, они как будто бы строят свои параллельные миры, едва соприкасаясь с людьми, родившимися в Казахстане. Подобные связи формируют новые сообщества, основывающиеся на определенном виде солидарности – эмигрантской и родовой» [29].

Положение должно измениться коренным образом после введения Министерством труда и социальной защиты новых Правил присвоения или продления статуса кандаса (29.12.2023). Документооборот по легализации кандасов с 19.01.2024 будет полностью осуществляться в электронном виде. Заявление о присвоении статуса кандаса будет приниматься через мобильное приложение информационной системы «Құтты мекен» («Счастливый дом») либо через загранучреждение Республики Казахстан с приложением необходимых документов по оказанию государственной услуги «Присвоение или продление статуса кандаса». Соответственно, весь процесс будет проходить согласно стандартам электронного правительства. В результате государственная услуга по присвоению статуса кандаса должна оказываться в течение 35 рабочих дней, а по продлению статуса кандаса – в течение 5 рабочих дней.

Как представляется, оценивать работу чиновников только негативно было бы неправильно. Местная администрация проводит работу по организации и созданию рабочих мест, поддержке народных промыслов, выделению земельных участков и др. Во многих областях для кандасов построены целые аулы. Отметим, что местные жители выступали против создания таких анклавов.

Они считали, что такие поселения препятствуют интеграции кандасов в казахстанское общество, тем более, некоторые из них вели себя отчуждённо, не стремились контактировать с местными жителями.

Казахстанский исследователь, руководитель полевых работ ИФПР КН МНВО РК М. Шайкемелев отмечает противоречия, которые возникают между местным населением и кандасами. На фокус-группах люди утверждали, что некоторые кандасы, не считаясь с местными порядками, навязывают коренному населению свои собственные взгляды на языковые стратегии, культуру взаимоотношений, модели поведения. «Очень много ссор и нареканий вызывает разница в представлениях местных и кандасов об общественной гигиене, нарушениях правил частной собственности и на почве земельных споров, гласном и негласном выражении мнений и апелляциях к властям, адресной помощи государства отдельным социальным группам, оценке местной политики и т. д.» [30]. Он полагает, что в казахстанском обществе появилась уже новая субэтническая прослойка казахских этнических репатриантов – кандасов (оралманов), для которой характерны явно большие, чем у местных казахов, предприимчивость, трудолюбие, выживаемость, расчёт исключительно на собственные силы, цепкость, нередко граничащая с изворотливостью, умелая апелляция к государству.

Западные исследователи миграционных процессов выделяют несколько фактов, негативно влияющих на процессы адаптации мигрантов во всём мире, причём информационный фактор или «информационная асимметрия» (Sabates-Wheeler R., Feldman R.) в их понимании является главным в преодолении трудностей. Исследуя потребности международных мигрантов в социальной защите и доступ к ней, они приходят к выводу, что в ряде стран «информационная асимметрия» даёт возможность недобросовестным гражданам использовать информационные пробелы иммигрантов в личных целях [31].

Взаимоотношения кандасов с местным сообществом

Культурно-цивилизационные особенности страны исхода оказывают большое влияние на мировоззрение репатриантов и, соответственно, на их поведение и взаимоотношения с местным сообществом. Репатрианты обладают своим набором ценностей и следуют правилам общежития, сложившимся на старом месте жительства. Поведенческие и коммуникативные модели переселенцев, принятые в стране прежнего проживания, замедляют их адаптацию в принимающей стране, и некоторые репатрианты так и остаются чужими для местных жителей – «китайцами», «каракалпаками», «монголами», «иранцами», «узбеками» и т. д.

«Мне говорили, что я каракалпачка, но я казашка из Каракалпакстана. Есть люди, которые не стесняются и так нас называют. Они акцентируют, что мы приехали, и жизнь хуже стала, что мы другие. Я стараюсь не реагировать, силой и криками не изменить такое отношение. Призываю всех к спокойствию.

Постоянно рассказываю своим детям дома, что нельзя затевать конфликты, это ни к чему хорошему не приводит» (кандас).

Местные жители негативно реагируют на хорошие отзывы репатриантов о стране исхода, которая по прибытию в Казахстан кажется им более привлекательной, чем историческая родина. Вызывают их протест попытки репатриантов представлять себя истинными носителями традиционной казахской культуры, традиций и обычаев, в то время как те местные казахи, которые недостаточно хорошо владеют родным языком, представляются им шала-казахами, то есть не настоящими казахами.

«Когда мы только переехали, то местные жители нам говорили, чтобы мы уходили, потому что вы принесёте нам другую религию, обычаи, испортите наших детей. Хотя нас кто-то недолюбливает, нас называют чужаками, но это их беда и проблема. Я надеюсь, что пройдёт время, и всё выровняется. Мы уже никуда не уедем, это наша страна. Делают конфликты те люди, кому нечего делать, кто провокаторы» (кандас).

Стремление к идеализации традиций прошлого и одобрение возврата к ним, разумеется, присущи не только кандасам. В проведённом в 2023 г. ТОО «BRIF Research Group» по заказу ИФПР КН МНВО РК исследовании «Социальная модернизация казахстанского общества» эксперты отмечали тенденцию возрождения традиционализма в социуме. Они подметили противоречие между заявленной Правительством модернизацией и менталитетом, культурой в обществе, подчёркивая нарастающее влияние сильных традиций коллективизма, родственных связей. По экспертным оценкам, эти традиционалистские ценности не только препятствуют развитию индивидуализма, конкурентности, предпринимательства, но и сам этноцентричный подход не конструктивен и несёт в себе потенциал усиления расколов и конфликтов [32]. Дополним только, что он не осуществим в государстве с полиэтническим составом населения мирным путём, поскольку для сохранения единства страны необходимо выстраивание гражданской идентичности, равнодушной к этническим различиям.

Необходимость отказа от архаики подчеркнул Президент Казахстана К.-Ж.К. Токаев в интервью газете «Egemen Qazaqstan» 3.01.2024, в котором призвал жить не воспоминаниями о прошлом, а устремлениями в будущее, делом доказывать величие нации [33].

Конечно, позиционирование «казахскости» характерно не для всех кандасов. Для многих репатриантов, как показали фокус-группы, настоящая «казахскость» связана с патриотизмом, высокими моральными качествами, дружбой народов, неделением этносов на «своих» и «чужих», добросовестным трудом, сохранением и развитием национальной культуры и языка.

Главный источник конфликтов, конечно, заключался не столько в ментальных особенностях приезжих, но и в том, что многие местные жители, жившие достаточно скромно, считали, что государство должно решить прежде проблемы своих граждан, а потом приглашать

оралманов. Преференции от государства до сих пор вызывают негативное отношение некоторых местных жителей, которые считают необоснованными льготы для переселенцев.

Социологическое исследование, проведенное ЦИОМ по заказу ИФПР КН МНВО РК, показало, что наши респонденты в материальном плане живут достаточно скромно. В 2022 г. возможность приобрести жилье (дом или квартиру) имелась только у небольшой части респондентов (рис. 1), поэтому предоставление жилья переселенцам было встречено достаточно негативно.

В этой связи в мерах, предлагаемых населением для улучшения межнационального климата в стране, на первом месте стоят меры экономического характера (табл. 4).

В последнее время отношение большинства местных жителей к кандам изменилось в лучшую сторону. Наши респонденты отмечают, что кандасы постепенно адаптируются в казахстанское общество. Инициативность, трудолюбие и успешность таких репатриантов были справедливо оценены местными жителями. Согласно этому мнению, хорошо живут те кандасы, которые прилагают для улучшения своей жизни больше труда. Местные жители стали вполне лояльно относиться к переехавшим, выстраивают с ними дружеские отношения, а репатрианты стараются интегрироваться в казахстанское общество через изменение своих коммуникативных практик. Кандасы, участники фокус-групповых исследований, считают, что процессы отчуждения и негативное отношение к ним местного населения уходят в прошлое.



РИС. 1.
Как бы Вы охарактеризовали уровень жизни Вашей семьи? (%)

FIG. 1.
How would you describe your family's living standard? (%)

ТАБЛИЦА 4
КАКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ НЕОБХОДИМЫ
В ОБЩЕСТВЕННОЙ ЖИЗНИ СТРАНЫ ДЛЯ УЛУЧШЕНИЯ
МЕЖНАЦИОНАЛЬНОГО КЛИМАТА? (%)

TABLE 4
WHAT CHANGES ARE NEEDED IN THE PUBLIC LIFE
OF THE COUNTRY TO IMPROVE THE INTERETHNIC
CLIMATE? (%)

Меры	Количество ответов
Необходимо внести изменения в Конституцию и те законы, которые затрагивают межнациональные отношения	49,0
Нужны новые государственные институты (организации), регулирующие межэтнические отношения	43,0
Необходимо установить, какое количество различных национальностей должно быть в местных и республиканских органах власти	38,4
Необходимо создание культурно-национальной автономии (самостоятельности) для некоторых национальностей	29,8
Следует принять меры по привлечению представителей этнических меньшинств на работу в государственные органы	43,7
Необходимо через СМИ и систему образования воспитывать культуру межнационального общения	64,2
Необходимо ускорить внедрение казахского языка во все сферы жизни	68,9
Нужен специальный закон о статусе русского языка как официально употребляемого языка	41,7
Необходимо предпринять меры по улучшению материально-экономического благосостояния народа	78,8

«Раньше были конфликты. Сейчас все дружно живут. В данный момент всё затихло, всё хорошо. Иногда говорят, что мы все оралманы – «узбеки», «китайцы», «каракалпаки». Но не все такие» (кандас).

«Моя работа напрямую связана с кандасами. Они не утратили обычаев, языка, хотя жили в другом государстве. Не вижу разногласий с кандасами. Думаю, всё будет хорошо и дальше, нормальное отношение к ним» (местный житель, казах).

«У меня нейтральное отношение к кандасам, хотя их много стало с годами, им дали мощную поддержку от государства. Многие живут очень зажиточно, значит, они умеют вертеться. Всем мира и будет мир» (местный житель, казах).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Репатриация этнических казахов сопровождается в Казахстане комплексом достаточно серьёзных проблем. Прежде всего, это проблемы социально-экономического плана: трудоустройство, жильё, получение социальных услуг, – связанные иной раз с недостаточной информированностью кандасов.

Трудоизбыточные районы юга, в которые стремятся переселенцы, испытывают дефицит земли и воды, а дефицит рабочих мест провоцирует социальную напряжённость. На западе страны кандасы конкурируют за рабочие места с местными кадрами, их приезд порождает недовольство местных жителей, о чём мы писали выше. Поскольку информационная неподготовленность иммигрантов напрямую влияет на качество их жизни, игнорирование этой проблемы властями формирует протестный потенциал в среде уже самих репатриантов, что негативно влияет на общественно-политическую стабильность.

В иерархии проблем на первом месте стоит проблема трудоустройства, связанная с отсутствием необходимых профессиональных компетенций и отсутствием достойно оплачиваемой работы в сельской местности.

В целом же переселение следует рассматривать в контексте социально-экономических проблем регионов. Процессы адаптации переселенцев – это инструмент для решения прежде всего социально-экономических задач, наиболее приоритетными из которых являются повышение благосостояния проживающего населения и снижение рисков и вызовов для государства. Насколько справедливой по отношению к кандасам является иммиграционная политика не по «крови» и родству, а по прагматическим критериям? В эпоху всеобщей турбулентности общественных процессов и экономической нестабильности всё же должны учитываться прежде всего финансовые возможности принимающих регионов Казахстана. Справедливым будет для тех, кто хочет приехать самостоятельно, предоставление «зелёного света» для получения гражданства без всякой волокиты, снабжение их необходимыми юридическими знаниями о легализации и обеспечение полной информированности о Казахстане в стране исхода.

Социолог Ш.Д. Болганбаева, несколько лет проводившая полевые работы среди переселенцев, считает, что прежде всего слабая информированность переезжающих о современной жизни в Казахстане порождает искажённое представление об исторической родине, завышенные ожидания у кандасов, связанные только с их этнической принадлежностью, самопозиционированием себя в качестве единственных истинных хранителей национальных традиций, культуры и языка [34].

Сбои в менеджменте усугубляют положение кандасов и приводят не только к разочарованию, но даже к личным трагедиям, ибо люди переезжают на историческую родину, продав материальные активы в стране исхода, оставив там работу, друзей, родных. Поэтому органам местного управления необходимо иметь долгосрочные программы работы с репатриантами во всех сферах их жизнедеятельности, прежде всего в социально-экономической и культурно-образовательной. Необходимо, чтобы сами кандасы принимали участие в их разработке.

Заслуживает внимания и предложение о передаче информационных услуг для кандасов неправительственным организациям с увеличением их финансирования в рамках государственного социального заказа, поскольку государственные Центры информационной поддержки кандасов, как выяснила в результате исследований Ксения Кряквина, работают не всегда эффективно. Это позволит, по её мнению, «...оптимизировать повсеместную работу с репатриантами как на стадии натурализации, так и на стадии интеграции, будет иметь максимальный территориальный охват, обеспечит доступность важной информации максимальному количеству репатриантов и при этом будет гораздо менее затратным, нежели системные реформы правительственных организаций» [35].

Немалым ресурсом для репатриации является когорта предпринимчивых и успешных этнических казахов, которые, имея хорошее образование и востребованную профессию, по каким-то причинам покинули Казахстан в разные годы, и недостаток их «ощущается в стране достаточно явственно, в связи с чем уже на уровне национальной стратегии поощряется приезд в страну высококвалифицированных граждан по определённым дефицитным профессиям» [36]. Такие специалисты должны иметь все возможности для беспрепятственного возвращения на историческую Родину.

Финансирование

Исследование проведено в рамках финансирования Комитета науки Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан – грант BR20280977 «Современные концептуальные подходы к содержанию справедливости и её реализации в казахстанском обществе в условиях глобальных трансформаций».

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Дюсенгулова Р. 7 миллионов казахов живут за рубежом – сенатор. *Tengrinews*. 30 апреля 2020. [Dyusengulova R. 7 million Kazakhs live abroad – senator. *Tengrinews*. April 30, 2020. (In Russ.)]. URL: https://tengrinews.kz/kazakhstan_news/7-millionov-kazahov-jivut-za-rubejom-senator-400708 [дата доступа: 20.07.2023].
2. Сабеков С. Сколько казахов проживает за рубежом. *КАЗИНФОРМ*. 19 июня 2019. [Sabekov S. How many Kazakhs live abroad. *KAZINFORM*. June 19, 2019. (In Russ.)]. URL: https://www.inform.kz/ru/skol-ko-kazahov-prozhivaet-za-rubezhom_a3644856 [дата доступа: 23.08.2023].
3. О порядке и условиях переселения в Казахскую ССР лиц коренной национальности, изъявивших желание работать в сельской местности, из других республик и зарубежных стран: Постановление Кабинета Министров Казахской ССР от 18.11.1991 № 711. *Adilet. Информационно-правовая система нормативных правовых актов Республики Казахстан*. [On the procedure and conditions for resettlement to the Kazakh SSR of persons of indigenous nationality who have expressed a desire to work in rural areas from other republics and foreign countries: Resolution of the Cabinet of Ministers of the Kazakh SSR dated November 18, 1991 No. 711. *Adilet. Information and legal system of regulatory legal acts of the Republic of Kazakhstan*. (In Russ.)]. URL: <https://adilet.zan.kz/rus/docs/P910000711> [дата доступа: 20.07.2023].
4. Об иммиграции: Закон Республики Казахстан от 26.06.1992. *Adilet. Информационно-правовая система нормативных правовых актов Республики Казахстан*. [On immigration: Law of the Republic of Kazakhstan dated June 26, 1992. *Adilet. Information and legal system of regulatory legal acts of the Republic of Kazakhstan*. (In Russ.)]. URL: <https://adilet.zan.kz/rus/docs/Z920003300> [дата доступа: 20.07.2023].
5. Qazstat. Бюро национальной статистики Агентства по стратегическому планированию и реформам республики Казахстан. [Qazstat. Bureau of National Statistics of the Agency for Strategic Planning and Reforms of the Republic of Kazakhstan. (In Russ.)]. URL: <https://stat.gov.kz/ru/> [дата доступа: 17.03.2024].
6. Смаилова А.А. Перепись населения Республики Казахстан 2009 года. Краткие итоги. *Статистический сборник*. Астана: Агентство Республики Казахстан по статистике; 2010. [Smailova AA. Population census of the Republic of Kazakhstan 2009. Brief summary. *Statistical collection*. Astana: Agency of Statistics of the Republic of Kazakhstan; 2010. (In Russ., In Kaz.)].
7. Итоги Национальной переписи населения 2021 года в Республике Казахстан. Том 1. *Население Республики Казахстан*. Астана: Бюро национальной статистики Агентства по стратегическому планированию и реформам Республики Казахстан; 2023. [Results of the National Population Census 2021 in the Republic of Kazakhstan. Volume 1. *Population of the Republic of Kazakhstan*. Astana: Bureau of National Statistics of the Agency for Strategic Planning and Reforms of the Republic of Kazakhstan; 2023. (In Russ., In Kaz.)].
8. *Краткие итоги. Итоги Национальной переписи населения 2021 года в Республике Казахстан*. Нұр-Сұлтан: Бюро национальной статистики Агентства по стратегическому планированию и реформам Республики Казахстан; 2022. [Brief summary. Results of the National Population Census 2021 in the Republic of Kazakhstan. Nur-Sultan: Bureau of National Statistics of the Agency for Strategic Planning and Reforms of the Republic of Kazakhstan; 2022. (In Russ., In Kaz.)].
9. *Миграция населения Республики Казахстан*. Астана: Бюро национальной статистики Агентства по стратегическому планированию и реформам Республики Казахстан; 2023. [Migration of the population of the Republic of Kazakhstan. Astana: Bureau of National Statistics of the Agency for Strategic Planning and Reforms of the Republic of Kazakhstan; 2023. (In Russ., In Kaz.)].
10. *Демографическая статистика. Миграция населения Республики Казахстан (2022 г.)*. 12 апреля 2023. [Demographic statistics. Migration of the population of the Republic of Kazakhstan (2022). April 12, 2023. (In Russ.)]. URL: <https://stat.gov.kz/ru/industries/social-statistics/demography/publications/6356/> [дата доступа: 17.03.2024].
11. *Демографическая статистика. Миграция населения Республики Казахстан (2023 г.)*. 9 февраля 2024. [Demographic statistics. Migration of the population of the Republic of Kazakhstan (2023). February 9, 2024. (In Russ.)]. URL: <https://stat.gov.kz/ru/industries/social-statistics/demography/publications/117679/> [дата доступа: 17.03.2024].
12. Мурсалимова Т.М. Статистический анализ прибытия оралманов из стран СНГ и дальнего зарубежья по данным переписи населения Казахстана 2009 года. *NBLIB.LIBRARY*. 2012; 2: 73-77. [Mursalimova TM. Statistical analysis of the arrival of oralman from the CIS countries and non-CIS countries according to the 2009 population census of Kazakhstan. *NBLIB.LIBRARY*. 2012; 2: 73-77. (In Russ.)].
13. *Демографическая статистика. Естественное движение населения Республики Казахстан (2022 г.)*. 11 июля 2023. [Demographic statistics. Natural movement of the population of the Republic of Kazakhstan (2022). July 11, 2023. (In Russ.)]. URL: <https://stat.gov.kz/ru/industries/social-statistics/demography/publications/6351/> [дата доступа: 16.03.2024].
14. *Демографическая статистика. Естественное движение населения Республики Казахстан (2023 г.)*. 9 февраля 2024. [Demographic statistics. Natural movement of the population of the Republic of Kazakhstan (2023). February 9, 2024. (In Russ.)]. URL: <https://stat.gov.kz/ru/industries/social-statistics/demography/publications/117678/> [дата доступа: 16.03.2024].
15. Алексеенко А.Н., Аубакирова Ж.С., Жанбосинова А.С. Этнодемографические эволюции и становление суверенной демографической системы в Казахстане. *Вестник Санкт-Петербургского университета. История*. 2019; 64(4): 1368-1385. [Alekseyenko AN, Aubakirova ZS, Zhanbossinova AS. Ethno-demographic evolution and formation of the sovereign demographic system in Kazakhstan. *Vestnik of Saint Petersburg University. History*. 2019; 64(4): 1368-1385. (In Russ.)]. doi: 10.21638/11701/spbu02.2019.413
16. Алексеенко А.Н., Аубакирова Ж.С. Репродуктивные стратегии казахстанских женщин в контексте социально-экономических и этнополитических факторов. *Этносоциальные процессы в Республике Казахстан: вызовы и решения. Сборник научных трудов*. Алматы: ИФПР КН МНВО РК; 2022; (3): 56-66. [Alekseyenko AN, Aubakirova ZhS. Reproductive strategies of Kazakhstani women in the context of socio-economic and ethno-political factors. *Ethnosocial processes in the Republic of Kazakhstan: Challenges and solutions. Collection of scientific papers*. Almaty: Institute of Philosophy, Political Science and Religious Studies; 2022; (3): 56-66. (In Russ.)].

17. Департамент Комитета труда и социальной защиты Министерства труда и социальной защиты населения Республики Казахстан по Акмолинской области. *О мерах поддержки для кандасов*. 19 августа 2022. [Department of the Labor and Social Protection Committee of the Ministry of Labor and Social Protection of the Population of the Republic of Kazakhstan for the Akmol region. *On the support measures for kandas*. August 19, 2022. (In Russ.)]. URL: <https://www.gov.kz/memleket/entities/enbek-akmola/press/news/details/420042?lang=ru> [дата доступа: 22.04.2023].
18. Михайлова А. Помахали ручкой: Сколько этнических казахов уехало, получив субсидии от государства. *NewTimes*. 19 февраля 2021. [Mikhailova A. They waved off: How many ethnic Kazakhs left after receiving subsidies from the state. *NewTimes*. February 19, 2021. (In Russ.)]. URL: <https://newtimes.kz/obshchestvo/125034-pomakhali-ruchkoi-skolko-etnicheskikh-kazakhov-uekhali-poluchiv-subsidii-ot-gosudarstva> [дата доступа: 22.08.2023].
19. Мамедова П.И. Проблемы интеграции кандасов в общественно-политические процессы в полиэтничном сообществе Казахстана (на примере Жамбылской области). *Этносоциальные процессы в Республике Казахстан. Сборник научных трудов*. Алматы: ИФПР КН МНВО РК; 2023; (4): 170-182. [Mamedova PI. Problems of integration of kandas into socio-political processes in the multi-ethnic community of Kazakhstan (on the example of Zhambyl region). *Ethnosocial processes in the Republic of Kazakhstan. Collection of scientific papers*. Almaty: Institute of Philosophy, Political Science and Religious Studies; 2023; (4): 170-182. (In Russ.)].
20. Ковалев М.П. Репатриация как вид миграции: методологические проблемы исследования. *Вестник Томского государственного университета*. 2009; 327: 42-44. [Kovalev MP. Repatriation as a type of migration: Methodological problems of research. *Tomsk State University Journal*. 2009; 327: 42-44. (In Russ.)].
21. Я русский бы выучил только за то... Бежал казах в Монголию, или Что такое «дважды оралман». *Мегаполис*. 2 апреля 2001. [I would have learned Russian just for ... A Kazakh fled to Mongolia, or What is a "twice oralman". *Megapolis*. April 2, 2001. (In Russ.)]. URL: <https://zonakz.net/2001/04/02/ya-russkij-by-vyuchil-tolko-za-to/> [дата доступа: 12.04.2023].
22. Иммиграционная политика в Казахстане на примере репатриантов из дальнего зарубежья. Алматы: КИСЭМП; 2001. [Immigration policy in Kazakhstan using the example of repatriates from far-abroad countries. Almaty: Kazakhstan Institute of Socio-Economic Information and Forecasting; 2001. (In Russ.)].
23. Ким Е. Вам здесь не рады: не удобная правда о репатриантах Казахстана и их будущем. *ИА REGNUM*. 10 декабря 2019. [Kim E. You are not welcome here: The inconvenient truth about repatriates of Kazakhstan and their future. *REGNUM*. December 10, 2019. (In Russ.)]. URL: <https://regnum-ru.turbopages.org/regnum.ru/s/news/2803951.html> [дата доступа: 12.04.2023].
24. Министерство труда и социальной защиты населения Республики Казахстан. *Порядка 18 тыс. этнических казахов получили статус кандаса с начала 2022 года*. 12 декабря 2022. [Ministry of Labor and Social Protection of the Population of the Republic of Kazakhstan. *About 18 thousand ethnic Kazakhs have received Kandas status since the beginning of 2022*. December 12, 2022.]. URL: <https://www.gov.kz/memleket/entities/enbek/press/news/details/473956?lang=ru> [дата доступа: 02.05.2023].
25. Волоковая Т. Самые востребованные профессии в Казахстане в 2023 году. *NUR.KZ*. 11 января 2024. [Volokovaya T. The most in-demand professions in Kazakhstan in 2023. *NUR.KZ*. January 11, 2024. (In Russ.)]. URL: <https://www.nur.kz/family/self-realization/1655658-samy-e-vostrebovannye-professii-v-kazahstane/> [дата доступа: 06.03.2023].
26. Кандасы в Казахстане: помощь, льготы, адаптация. *E.GOV*. 7 сентября 2021. [Kandas in Kazakhstan: Assistance, benefits, adaptation. *E.GOV*. September 7, 2021. (In Russ.)]. URL: https://egov.kz/cms/ru/articles/kandas_rk [дата доступа: 16.03.2023].
27. 12 филиалов зарубежных вузов откроются в Казахстане к 2029 году. *Bizmedia*. 7 февраля 2023. [12 branches of foreign universities will open in Kazakhstan by 2029. *Bizmedia*. February 7, 2023. (In Russ.)]. URL: <https://bizmedia.kz/2023/02/07/12-filialov-zarubezhnyh-vuzov-otkroyutsya-v-kazahstane-k-2029-godu/> [дата доступа: 18.03.2023].
28. Злобина А. Как в Казахстане слетали в космос, где найти Большую малышку, о гей пропаганде в кинотеатрах и почему мажилисмены берегут «мозги и задницы» своих избирателей? *Интернет-газета ZONA.KZ*. 14 апреля 2023. [Zlobina A. How they flew into space in Kazakhstan, where to find Bolshaya Malyska, about gay propaganda in cinemas and why mazhilismen protect the "brains and asses" of their voters? *Online newspaper ZONA.KZ*. April 14, 2023. (In Russ.)]. URL: <https://zonakz.net/2023/04/14/kak-v-kazahstane-sletali-v-kosmos-gde-najti-bolshuyu-malysku-o-gej-propagande-v-kinoteatrax-i-pochemu-mazhilismeny-beregut-mozgi-i-zadnitsy-svoix-izbiratelej/> [дата доступа: 02.05.2023].
29. Скотоводство и взаимопомощь: чем занимаются кандасы на юго-востоке Казахстана? *Власть*. 15 марта 2023. [Cattle breeding and mutual assistance: What do kandas do in the south-east of Kazakhstan? *Vlast*. March 15, 2023. (In Russ.)]. URL: <https://vlast.kz/obshchestvo/54306-skotovodstvo-i-vzaimopomos-cem-zanimautsa-kandas-na-ugo-vostoke-kazahstana.html> [дата доступа: 02.11.2023].
30. Шайкемелев М.С.-А. Этнокультурные и гражданские маркеры процессов формирования межкультурных границ в сельских сообществах Юга Казахстана. *Этносоциальные процессы в Республике Казахстан: Сборник научных трудов*. Алматы: ИФПР КН МНВО РК; 2022; (3): 207-256. [Shaikemelev MSA. Ethnocultural and civic markers of the processes of formation of intercultural boundaries in rural communities of the South of Kazakhstan. *Ethnosocial processes in the Republic of Kazakhstan. Collection of scientific papers*. Almaty: Institute of Philosophy, Political Science and Religious Studies; 2022; (3): 207-256. (In Russ.)].
31. Sabates-Wheeler R, Feldman R (eds). *Social protection and migration: Claiming social rights beyond borders*. London, UK: Palgrave Macmillan; 2011: 3-35.
32. Социальная модернизация казахстанского общества: Аналитический отчет о результатах экспертного опроса. Алматы: ТОО «BRIF Research Group»; 2023. [Social modernization of Kazakhstan society: Analytical report on the results of an expert survey. Almaty: BRIF Research Group LLP; 2023. (In Russ.)].
33. Токаев К.-Ж. Как прогрессивная нация мы должны смотреть только вперед! *Egemen Qazaqstan*. 3 января 2024. [Tokaev KJ. As a progressive nation, we must look forward! *Egemen Qazaqstan*. January 3, 2024. (In Russ.)]. URL: <https://www.akorda.kz/ru/prezident-respubliki-kazakhstan-kasym-zhomart-tokaev-kak-progressivnaya-naciya-my-dolzhen-smotret-tolko-vpered-302415> [дата доступа: 04.01.2024].

34. Болганбаева Ш.Д. Социально-экономические и языковые проблемы кандасов и узбеков Туркестанской области в поствыборный период. *Этносоциальные процессы в Республике Казахстан: Сборник научных трудов*. Алматы: ИФПР КН МНВО РК; 2023; (4): 53-69. [Bolganbaeva ShD. Socio-economic and linguistic problems of the Kandas and Uzbeks of the Turkestan region in the post-election period. *Ethnosocial processes in the Republic of Kazakhstan. Collection of scientific papers*. Almaty: Institute of Philosophy, Political Science and Religious Studies; 2023; (4): 53-69. (In Russ.)].

35. Кряквина К. Проблематичная интеграция кандасов: как оптимизировать процесс интегрирования репатриантов

в общество Казахстана? Алматы: Фонд Сорос-Казахстан; 2022. [Kryakvina K. Problematic integration of candidates: How to optimize the process of integrating repatriates into the society of Kazakhstan? Almaty: Soros Foundation-Kazakhstan; 2022. (In Russ.)]. URL: https://www.soros.kz/wp-content/uploads/2022/11/Ксения_Кряквина_.pdf [дата доступа: 08.01.2024].

36. Талапулы А. Ожидать ли массового оттока казахстанцев в Россию после указа Путина. *Караван*. 21 декабря 2023. [Talapuly A. Should we expect a massive outflow of Kazakhstanis to Russia after Putin's decree? *Caravan*. December 21, 2023. (In Russ.)].

Сведения об авторах

Курганская Валентина Дмитриевна – доктор философских наук, профессор, главный научный сотрудник, Институт философии, политологии и религиоведения Комитета науки Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан, e-mail: vkurganskaya@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5113-1033>

Шаукенова Зарема Каукеновна – доктор социологических наук, Академик Национальной академии наук Республики Казахстан, профессор, Казахский национальный университет имени аль-Фараби, e-mail: zarema_13@bk.ru, <https://orcid.org/0009-0008-7157-4120>

Дунаев Владимир Юрьевич – доктор философских наук, профессор, главный научный сотрудник, Институт философии, политологии и религиоведения Комитета науки Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан, e-mail: vlad.dunaev2011@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8581-3606>

Абрахматова Гульнара Абрайкуловна – кандидат философских наук, доцент, Алматинский университет энергетики и связи имени Гумарбека Даукеева, e-mail: abrahmatova-g@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0005-8714-1723>

Information about the authors

Valentina D. Kurganskaya – Dr. Sc. (Phil.), Professor, Chief Research Officer, Institute for Philosophy, Political Science and Religious Studies of the Science Committee of the Ministry of Science and Higher Education of the Republic of Kazakhstan, e-mail: vkurganskaya@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5113-1033>

Zarema K. Shaukenova – Dr. Sc. (Soc.), Member of the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan, Professor, Al-Farabi Kazakh National University, e-mail: zarema_13@bk.ru, <https://orcid.org/0009-0008-7157-4120>

Vladimir Yu. Dunaev – Dr. Sc. (Phil.), Professor, Chief Research Officer, Institute for Philosophy, Political Science and Religious Studies of the Science Committee of the Ministry of Science and Higher Education of the Republic of Kazakhstan, e-mail: vlad.dunaev2011@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8581-3606>

Gulnara A. Abrahmatova – Cand. Sc. (Phil.), Associate Professor, Almaty University of Power Engineering and Telecommunications named after Gumarbek Daukeyev, e-mail: abrahmatova-g@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0005-8714-1723>

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ INFECTIOUS DISEASES

ВЛИЯНИЕ КОМБИНАЦИИ ПОЛИМОРФНЫХ ГЕНОВ НА РИСК РАЗВИТИЯ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ, ИНДУКЦИЮ РЕГУЛЯТОРНЫХ И ЭФФЕКТОРНЫХ ПЕПТИДОВ

РЕЗЮМЕ

Епифанцева Н.В.

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

Автор, ответственный за переписку:
Епифанцева
Наталья Владимировна,
e-mail: en1608@yandex.ru

Актуальность. Высокий уровень заболеваемости, тяжесть течения и формирование осложнений определяют актуальность кишечных инфекций сегодня. Немаловажное значение в развитии и течении заболевания имеет иммунный ответ индивидуума, контролирующийся полиморфизмом генов белков воспаления. Данная область в отношении кишечных инфекций мало изучена и представляет интерес в исследовании влияния полиморфизма генов на развитие кишечных инфекций.

Цель. Установить наличие ассоциативной связи совокупности полиморфных генов IL-2 T330G и TLR-4 ASP299GLY и вероятности развития острой кишечной инфекции, а также роль комбинации генов в индукции белков воспаления.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 108 человек с острой кишечной инфекцией и 94 условно здоровых добровольца. Для определения концентрации цитокинов, иммуноглобулинов использовалась сыворотка крови с применением тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» (р.п. Кольцово, Россия). Полиморфизм генов IL-2 T330G, TLR-4 ASP299GLY определялся методом полимеразной цепной реакции с использованием праймеров ООО «Литех» (г. Москва, Россия). Статистический анализ проводился с применением принципа ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors) и рекомендаций SAMPL (Statistical Analyses and Methods in Published Literature), при помощи электронных программ MS Excel 2010 (Microsoft Corp., США), Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США).

Обсуждение. При построении ROC-кривой площадь под ROC-кривой находилась в пределах 0,77, чувствительность – 0,9, специфичность – 0,5 (95%-й доверительный интервал: 0,7–0,84; $p < 0,001$). Данные результаты являются хорошим прогностическим уровнем с высокой вероятностью развития заболевания. При сравнении уровня провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, иммуноглобулинов между пациентами с гаплотипом -299A/A+-330GG генов TLR4 ASP299GLY, IL-2 T330 и носителями только доминантного аллеля А генотипа TLR4 A/A299 или только минорного аллеля G IL-2 G330G статистически значимых различий не установлено ($p \geq 0,05$).

Заключение. Таким образом, среди носителей гаплотипа -299A/A+-330GG генов TLR4 ASP299GLY, IL-2 T330G повышается риск развития кишечной инфекции, но данный гаплотип не оказывает влияния на продукцию молекул воспаления.

Ключевые слова: цитокины, иммуноглобулины, полиморфизм, гены, кишечная инфекция

Статья поступила: 27.04.2023
Статья принята: 16.04.2024
Статья опубликована: 31.05.2024

Для цитирования: Епифанцева Н.В. Влияние комбинации полиморфных генов на риск развития кишечных инфекций, индукцию регуляторных и эффекторных пептидов. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(2): 80-86. doi: 10.29413/ABS.2024-9.2.8

INFLUENCE OF A POLYMORPHIC GENES COMBINATION ON THE RISK OF DEVELOPING INTESTINAL INFECTIONS, INDUCTION OF REGULATORY AND EFFECTOR PEPTIDES

Epifantseva N.V.

Chita State Medical Academy
(Gorkogo str. 39A, Chita 672000,
Russian Federation)

Corresponding author:
Natalya V. Epifantseva,
e-mail: en1608@yandex.ru

ABSTRACT

Background. The high incidence rate, the severity and the occurrence of complications determine the relevance of intestinal infections today. The individual's immune response, which is controlled by the polymorphism of inflammatory protein genes is significant in the development and course of the disease. This issue in relation to intestinal infections has been understudied and is of interest in researching the influence of gene polymorphism on the development of intestinal infections.

The aim. To establish the presence of an associative relationship between the set of IL-2 T330G and TLR-4 ASP299GLY polymorphic genes and the likelihood of developing an acute intestinal infection, as well as the role of a combination of genes in induction of inflammatory proteins.

Materials and methods. The study included 108 people with acute intestinal infection and 94 apparently healthy volunteers. To determine the concentration of cytokines, immunoglobulins, we used blood serum and Vector-Best (Koltsovo, Russian Federation) test systems. The polymorphism of the IL-2 T330G and TLR-4 ASP299GLY genes was determined by PCR using Litekh LLC (Moscow, Russian Federation) primers. Statistical analysis was carried out using the ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors) principle and SAMPL (Statistical Analyses and Methods in Published Literature) recommendations by MS Excel 2010 (Microsoft Corp., USA) and Statistica 6.0 (StatSoft Inc., USA) software.

Results. When constructing the ROC curve, the area under the curve was within 0.77, sensitivity – 0.9, specificity – 0.5 (95% confidence interval: 0.7–0.84; $p < 0.001$). These results are at a good prognostic level with a high risk of the disease development. Comparing the level of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines, immunoglobulins between the patients with -299A/A+-330GG haplotype of TLR4 ASP299GLY and IL-2 T330G genes and the carriers of only the dominant allele A of the TLR4 A/A299 genotype or only the minor allele G of IL-2 G/G330 we found no significant differences ($p \geq 0.05$).

Conclusion. Among carriers of the -299A/A+-330GG haplotype of the TLR4 ASP299GLY and IL-2 T330G genes, the risk of the intestinal infection development increases, but this haplotype does not affect the production of inflammatory molecules.

Key words: cytokines, immunoglobulins, polymorphism, genes, intestinal infection

Received: 27.04.2023
Accepted: 16.04.2024
Published: 31.05.2024

For citation: Epifantseva N.V. Influence of a polymorphic genes combination on the risk of developing intestinal infections, induction of regulatory and effector peptides. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(2): 80-86. doi: 10.29413/ABS.2024-9.2.8

Острые кишечные инфекции представляют большую группу заболеваний со сходным синдромокомплексом поражения желудочно-кишечного тракта и занимают второе место среди всех инфекционных заболеваний, регистрируясь как в развивающихся, так и в развитых странах [1]. При этом, несмотря на высокие диагностические и терапевтические возможности современной медицины, развитие острых и отсроченных осложнений и уровень летальности сохраняются на высоком уровне [2]. На течение заболевания влияют не только патогенные свойства микроорганизмов, но и иммунная вариабельность макроорганизма. Так, возможности врожденного и адаптивного иммунитета во многом зависят от генов, кодирующих экспрессию белков, участвующих в иммунном ответе, и это подтверждается рядом научных работ как отечественных, так и зарубежных авторов, в которых рассматриваются вопросы влияния полиморфных генов на риск возникновения заболевания, тяжесть течения, развития осложнений. Так, по данным Т.А. Криволуцкой и соавт. [3], среди больных ветряной оспой преобладали носители генотипа TG гена IL-2 *T330G*, в отличие от группы контроля, где преобладали носители генотипа -330GG; при этом наличие различных вариантов полиморфного гена не влияло на тяжесть и длительность течения заболевания. Е.Е. Байке и соавт. [4] отмечают ассоциацию генотипа *Asp/Asp* гена TLR-4 *ASP299GLY* с риском развития туберкулёза. Также в литературе имеются работы о наличии данных полиморфных генов при инфекционных заболеваниях, в том числе и при острых кишечных инфекциях, что позволило нам предположить значительную роль генов IL-2 *T330G* и TLR-4 *ASP299GLY* в развитии инфекционной патологии и послужило основанием для дальнейших работ, в которых была совершена попытка установить наличие или отсутствие аддиции комбинации данных генов.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Установить наличие ассоциативной связи совокупности полиморфных генов IL-2 *T330G* и TLR-4 *ASP299GLY* и вероятности развития острой кишечной инфекции, а также роль комбинации генов в индукции белков воспаления.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 108 человек (средний возраст $27,7 \pm 11,7$ года) с диагнозом «острая кишечная инфекция» (ОКИ) и 94 условно здоровых добровольца (средний возраст $23,3 \pm 1,4$ года). Все пациенты находились на стационарном лечении в ГУЗ «Краевая клиническая инфекционная больница» (г. Чита). Спектр ОКИ представлен кишечными инфекциями бактериальной этиологии (33 случая), в т. ч. 79,3 % – сальмонеллёзная инфекция, 6,9 % – шигеллёзы, 13,8 % – другие патогены (*Klebsiella* spp., *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*); вирусными диареями (29 случаев) и ОКИ неустановлен-

ной этиологии (46 случаев). Группа вирусных диарей представлена ротавирусной (24,1 %) и норовирусной (75,9 %) инфекциями. Бактериальная природа ОКИ установлена с использованием бактериологического метода (посев кала) и путём 2-кратного исследования сыворотки крови методом реакции непрямо́й (пассивной) гемагглютинации с определением титра антител (АТ) в первой сыворотке 1:200 или нарастания титра АТ в 4 раза в интервале 7–10 дней (1:320). Вирусные диареи были верифицированы путём исследования кала методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с выделением РНК вируса. ОКИ неустановленной этиологии выставлены на основании характерного симптомокомплекса: острое начало, наличие лихорадочно-интоксикационного синдрома, признаки поражения желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, диарея, боли, метеоризм), а также характерный эпидемиологический анамнез, подтверждающий фекально-оральный механизм инфицирования.

Критерии включения в исследуемые группы: возраст старше 15 лет; отсутствие другой острой патологии и/или перенесённых острых инфекционных и неинфекционных заболеваний более месяца назад; наличие хронических заболеваний вне периода обострения, вне стадии декомпенсации; отсутствие беременности, периода лактации.

Обследование проводилось в острый период заболевания, в момент нахождения в стационаре. Определение полиморфизма гена IL-2 *T330G*, TLR-4 *ASP299GLY* осуществлялось методом ПЦР с использованием праймеров ООО «Литех» (г. Санкт-Петербург). Комбинация данных праймеров при изучаемой патологии используется впервые. Анализу подвергалась геномная ДНК, выделенная из лейкоцитов цельной крови с помощью реагента «ДНК-экспресс-кровь» с проведением реакции амплификации с двумя парами аллель-специфичных праймеров. Определение уровня провоспалительных, противовоспалительных цитокинов и иммуноглобулинов в сыворотке крови осуществлялось с использованием тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск).

При статистической обработке полученных результатов за основу принимались принципы Международного комитета редакторов медицинских журналов (ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors) и рекомендации «Статистический анализ и методы в публикуемой литературе» (SAMPL, Statistical Analyses and Methods in the Published Literature) [5]. Полученные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение номинальных данных исследования проводилось при помощи критерия хи-квадрат Пирсона, критерия Фишера и отношения шансов (OR, odds ratio), позволяющего оценить статистическую значимость различий между фактическим количеством исходов или качественных характеристик выборки, попадающих в каждую исследуемую группу, и теоретическим количеством, которое можно ожидать в изучаемых группах при справедливости нулевой гипотезы [6]. Для определения силы связи между фактором риска и исходом использовался критерий V Крамера, интерпретация значений которого проведена согласно рекомендациям «Rea & Parker

Research» [7]. Статистическая обработка полученных данных концентрации молекул воспаления (цитокинов, иммуноглобулинов) осуществлялась при помощи электронных программ MS Excel 2010 (Microsoft Corp., США), Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США) с определением статистической значимости различий при достигнутом уровне значимости $p \leq 0,05$ с использованием критерия Манна – Уитни (U-тест).

Работа проводилась с соблюдением этических принципов, согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта» (2013).

Проведение представленного исследования одобрено региональным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава Россия (протокол № 57 от 10.11.2013).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

При анализе частоты носительства разных вариантов аллелей гена IL-2 *T330G* и гена TLR-4 *ASP299GLY* статистически значимо ($p < 0,05$) установлено, что среди больных ОКИ преобладали носители провокационных аллелей, а именно гипопродуктивного аллеля *G* гена IL-2 *T330G* и мажорного аллеля *Asp* гена TLR-4 *ASP299GLY*, локализованных в промоторной зоне генов, кодирующих экспрессию регуляторных и эффекторных пептидов иммунного ответа (табл. 1).

В исследуемой группе определена высокая вероятность взаимосвязи носительства минорного аллеля *G* ($OR = 2,78$ [95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 1,78–4,34]; $\chi^2 = 21,06$; $p < 0,05$) и гиперпродуктивного аллеля *ASP* ($OR = 5,97$ [95% ДИ: 3,19–11,16]; $\chi^2 = 36,81$; $p < 0,05$) с риском развития заболевания (табл. 1).

Учитывая, что полиморфные гены IL-2 *T330G* и TLR4 *ASP299GLY* имеют прямую взаимосвязь с риском развития различных инфекционных и неинфекционных заболеваний [8, 9], целью нашей работы являлось установить наличие влияния комбинации генетических полиморфизмов IL-2 *T330G* и TLR4 *ASP299GLY* на риск развития ОКИ и индукцию белков воспаления. Для определения зависимости риска развития острой кишечной инфекции от наличия гаплотипа -299A/A гена TLR4 *ASP299GLY* и -330GG гена IL-2 *T330G* использовался ROC (receiver operating characteristic) анализ с определением уровня чувствительности, специфичности и построением ROC-кривой (рис. 1). Данный метод анализа был выбран не случайно: построение графика позволяет отобразить долю объектов, несущих исследуемый признак, а площадь (AUC, area under curve), ограниченная ROC-кривой и осью, наглядно демонстрирует достоверность выбранного метода. В случае, если $AUC = 0,5$, можно говорить об ошибочности выбранного метода; показатели $AUC > 0,5$ показательны свидетельствуют о прямом или обратном влиянии исследуемого признака. На осях графика отображены чувствительность и специфичность. Чувствительность характеризует истинно положи-

ТАБЛИЦА 1
ХИ-КВАДРАТ, КРИТЕРИЙ ФИШЕРА, ОТНОШЕНИЕ ШАНСОВ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ IL-2 *T330G* И TLR4 *ASP299GLY* ($p \leq 0,05$)

Аллели и генотипы	Случаи (<i>n</i> = 108)		Контроли (<i>n</i> = 94)		Всего		χ^2	OR [95% ДИ]	F-критерий
	абс.	отн.	абс.	отн.	абс.	отн.			
IL-2 <i>T330G</i>									
Аллель <i>T</i>	125	57,87	149	79,25	274	67,82	21,06	2,78 [1,78–4,34]	0,000004
Аллель <i>G</i>	91	42,13	39	20,75	130	32,18			
Генотип <i>TT</i>	32	29,63	59	62,76	91	45,05			
Генотип <i>TG</i>	61	56,48	31	32,98	92	45,54			
Генотип <i>GG</i>	15	13,89	4	4,25	19	9,41			
TLR4 <i>ASP299GLY</i>									
Аллель <i>ASP</i>	202	93,52	133	70,74	335	82,92	36,81	5,97 [3,19–11,16]	0,000000
Аллель <i>GLY</i>	14	6,48	55	29,26	69	17,08			
Генотип <i>Asp/Asp</i>	94	87,04	45	47,87	139	68,81			
Генотип <i>Asp/Gly</i>	14	12,96	43	45,74	57	28,22			
Генотип <i>Gly/Gly</i>	0	0	6	6,38	6	2,97			

Примечание. 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал; F-критерий – критерий Фишера.

TABLE 1
CHI-SQUARE, FISHER'S CRITERION, ODDS RATIO OF IL-2 *T330G* AND TLR4 *ASP299GLY* POLYMORPHIC GENES ($p \leq 0.05$)

тельные случаи, позволяя прогнозировать риск заболевания и предотвращать пропуск возможной патологии, что позволит своевременно разрабатывать и проводить в отношении них профилактические мероприятия. Специфичность характеризует истинно отрицательные случаи и ориентирована на выявление больных, которым требуется специфическое лечение [6]. В нашем случае прогнозирование риска развития острой кишечной инфекции наиболее информативной является чувствительность, хотя и специфичностью нельзя пренебрегать, так как она позволяет нам установить долю пациентов, которым требуется специфическая терапия с назначением антибактериальных и противовирусных препаратов.

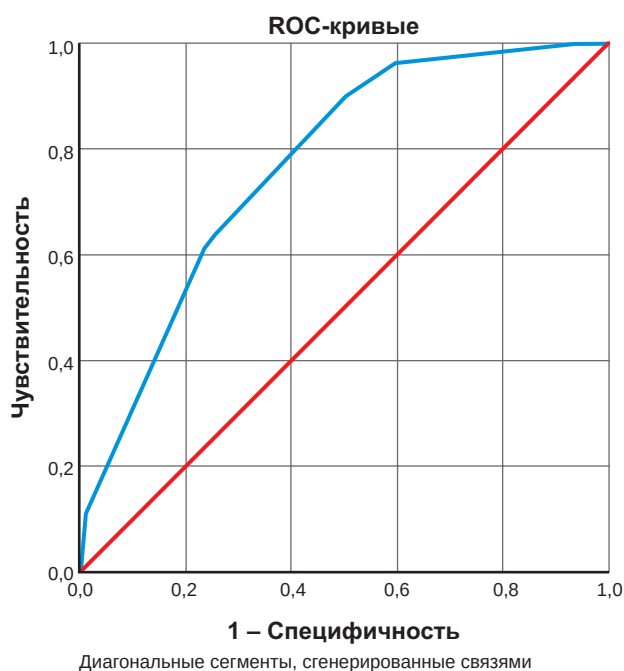


РИС. 1.

Площадь под ROC-кривой совместного взаимодействия TLR4 ASP299GLY и IL-2 T330G

FIG. 1.

Area under the ROC-curve of joint interaction of TLR4 ASP299GLY and IL-2 T330G

Таким образом, при построении ROC-кривой наглядно отражено, что площадь под ROC-кривой при комбинации -330G/GIL-2 + -299A/A TLR4 значительная и составляет 0,77 при чувствительности 0,9 и специфичности 0,5 (95% ДИ: 0,7–0,84; $p < 0,001$). Полученные данные свидетельствуют о хорошем прогностическом уровне: значение AUC находится в пределах 0,77 (прогностическая сила значений AUC: 0,9–1,0 – отличная; 0,8–0,9 – очень хорошая; 0,7–0,8 – хорошая; 0,6–0,7 – средняя; 0,5–0,6 – неудовлетворительная) с высокой (0,9) вероятностью развития заболевания [10]. Таким образом, установлено однонаправленное потенцированное действие комбинации генетических вариантов -330G/GIL-2 и -299A/A TLR4, что определяет высо-

кий уровень риска возникновения заболевания в случае создания благоприятных условий. Следовательно, группа людей, обладающая именно таким набором полиморфных генов, наиболее подвержена ОКИ, и в отношении них требуется более настойчивая профилактическая работа. В научной литературе также имеются данные о генетической значимости сочетаний различных полиморфных генотипов. Например, сочетание гаплотипов по генам SCYA11 (eotaxin, rs3744508, G361A) и IL4R (interleukin 4 receptor, rs1805010, A398G) повышает риск развития ишемической болезни сердца [11]. В дальнейшем мы проанализировали уровень продукции молекул воспаления при гаплотипе -299A/A гена TLR4 ASP299GLY и -330GG гена IL-2 T330G в сравнении с носителями только одного полиморфного генотипа из представленных.

При исследовании уровня провоспалительных цитокинов ИЛ-2 и ИЛ-6, противовоспалительного цитокина ИЛ-10 и иммуноглобулинов классов М, G, А, секреторного IgA в разных когортах пациентов с острой кишечной инфекцией в группе носителей доминантного аллеля А генотипа TLR4 A/A299, у обладателей минорного аллеля G IL-2 G330G и у больных с гаплотипом -299A/A + -330GG генов TLR4 ASP299GLY и IL-2 T330G не установлено статистически значимых различий в показателях ($p \geq 0,05$; табл. 2). Таким образом, комбинация полиморфных генов TLR4 A/A299 + IL-2 G/G330, оказывая значительное влияние на предрасположенность к возникновению ОКИ, не изменяет синтез молекул врожденного и адаптивного иммунитета ($\chi^2 = 3,29$; $df = 4$; $p \geq 0,05$).

ВЫВОДЫ

Комбинация генетического полиморфизма TLR4 ASP299ASP + IL-2 G330G повышает риск заболевания острой кишечной инфекцией, не оказывая влияния на синтез провоспалительных, противовоспалительных цитокинов и иммуноглобулинов.

Финансирование

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

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bruzzese E, Giannattasio A, Guarino A. Antibiotic treatment of acute gastroenteritis in children. *F1000Res*. 2018; (7): 193. doi: 10.12688/f1000research.12328.1
2. Бондаренко А.Л., Утенкова Е.О., Жуйкова В.И., Красных А.Н., Любезнова О.Н. Особенности течения сальмонеллеза у лиц пожилого и старческого возраста. *Вятский медицин-*

ТАБЛИЦА 2
УРОВЕНЬ ЦИТОКИНОВ И ИММУНОГЛОБУЛИНОВ У БОЛЬНЫХ ОКИ, НОСИТЕЛЕЙ
ПОЛИМОРФНЫХ ГЕНОВ

TABLE 2
THE LEVEL OF CYTOKINES AND IMMUNOGLOBULINS IN PATIENTS WITH ACUTE
INTESTINAL INFECTIONS, CARRIERS OF POLYMORPHIC GENES

Цитокины (пг/мл), иммуноглобулины (мг/мл)	Уточнённые ОКИ			Генотипы			Неуточнённые ОКИ			Референс
	TLR4 A/A (n = 28)	IL-2 G/G (n = 7)	TLR4 A/A + IL-2 G/G (n = 5)	TLR4 A/A (n = 27)	IL-2 G/G Ъ (n = 4)	TLR4 A/A + IL-2 G/G (n = 3)	TLR4 A/A (n = 39)	IL-2 G/G (n = 4)	TLR4 A/A + IL-2 G/G (n = 2)	
IL-2	13,47 [12,19–15]	13,55 [12,19–15]	13,95 [12,5–15] <i>p</i> ≥ 0,05* <i>p</i> ≥ 0,05**	13,44 [12,19–15,31]	12,81 [11,95–14,3]	12,81 [11,95–14,3] <i>p</i> ≥ 0,05* <i>p</i> ≥ 0,05**	13,44 [12,19–15]	13,28 [12,11–15]	15,16 [12,97–16,1] <i>p</i> ≥ 0,05* <i>p</i> ≥ 0,05**	3,97–8,56
IL-6	3,82 [0–4,17]	2,71 [0–4,26]	2,55 [0–4,3] <i>p</i> ≥ 0,05* <i>p</i> ≥ 0,05**	1,586 [0–4,66]	1,34 [0,05–5,15]	1,34 [0,05–5,15] <i>p</i> ≥ 0,05* <i>p</i> ≥ 0,05**	1,43 [0–4,26]	1,34 [0,14–4,66]	1,61 [0,63–4,39] <i>p</i> ≥ 0,05* <i>p</i> ≥ 0,05**	0–1,51
IL-10	6,90 [0–9,80]	7,04 [0–10,01]	6,84 [0,69–10,25] <i>p</i> ≥ 0,05* <i>p</i> ≥ 0,05**	5,52 [0–11,25]	5,52 [0,35–11,25]	5,52 [0,35–11,25] <i>p</i> ≥ 0,05* <i>p</i> ≥ 0,05**	5,52 [0–10,25]	4,83 [0–10,5]	6,21 [1,21–10,05] <i>p</i> ≥ 0,05* <i>p</i> ≥ 0,05**	0–6,25
IgG	49,05 [33,77–61,23]	49,39 [33,93–61,69]	52,97 [38,12–63,72] <i>p</i> ≥ 0,05* <i>p</i> ≥ 0,05**	45,51 [32,18–60,85]	44,18 [35,06–55,98]	44,18 [35,06–55,98] <i>p</i> ≥ 0,05* <i>p</i> ≥ 0,05**	47,6 [33,56–61,69]	47,6 [33,34–60,34]	57,11 [32,02–65,8] <i>p</i> ≥ 0,05* <i>p</i> ≥ 0,05**	12,78–22,17
IgM	4,91 [2,73–6,81]	4,96 [2,75–6,88]	5,32 [2,75–7,69] <i>p</i> ≥ 0,05* <i>p</i> ≥ 0,05**	4,58 [2,73–6,68]	4,37 [2,83–5,3]	4,37 [2,83–5,3] <i>p</i> ≥ 0,05* <i>p</i> ≥ 0,05**	4,62 [2,75–6,74]	4,68 [2,94–6,81]	6,00 [4,48–8,15] <i>p</i> ≥ 0,05* <i>p</i> ≥ 0,05**	2,5–3,91
IgA	5,87 [3,02–8,07]	5,89 [3,08–8,30]	6,53 [2,98–9,45] <i>p</i> ≥ 0,05* <i>p</i> ≥ 0,05**	5,11 [2,93–8,08]	4,11 [2,79–6,09]	4,11 [2,79–6,09] <i>p</i> ≥ 0,05* <i>p</i> ≥ 0,05**	5,1 [3,08–8,62]	5,48 [3,56–7,95]	7,78 [4,61–9,69] <i>p</i> ≥ 0,05* <i>p</i> ≥ 0,05**	1,67–2,76
sIgA	31,65 [22,26–34,14]	31,84 [22,38–34,39]	33,31 [21,1–43,3] <i>p</i> ≥ 0,05* <i>p</i> ≥ 0,05**	26,22 [21,29–33,28]	26,22 [24,52–31,22]	26,22 [24,52–31,22] <i>p</i> ≥ 0,05* <i>p</i> ≥ 0,05**	26,46 [22,56–34,39]	26,34 [22,56–30,98]	26,34 [22,55–30,61] <i>p</i> ≥ 0,05* <i>p</i> ≥ 0,05**	2,41–3,58

Примечание. p – уровень статистической значимости: * – TLR4 ASP299A_{SP} + IL-2 G330G в сравнении с TLR4 ASP299A_{SP}; ** – уровень статистической значимости TLR4 ASP299A_{SP} + IL-2 G330G в сравнении с IL-2 G330G.

ский вестник. 2002; (2): 12-15. [Bondarenko AL, Utenkova EO, Zhuikova VI, Krasnykh AN, Lubeznova ON. Peculiar properties of salmonellosis in elderly patients. *Medical Newsletter of Vyatka*. 2002; (2): 12-15. (In Russ.)].

3. Криволицкая Т.А., Макаров А.Б. Полиморфизм промотора IL-2 (T330G) у взрослых с ветряной оспой. *Вестник СурГУ. Медицина*. 2022; 4(54): 69-74. [Krivolitskaya TA, Makarov AB. IL-2 (T330G) promoter polymorphism in adults with chickenpox. *Vestnik SurGU. Meditsina*. 2022; 4(54): 69-74. (In Russ.)]. doi: 10.34822/2304-9448-2022-4-69-74

4. Байке Е.Е., Богодухова Е.С., Байке Д.Е. Полиморфизм TOLL-подобных рецепторов – TLR4 (ASP299GLY) и TLR6 (SER249PRO) у пациентов с туберкулезом легких. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2023; 11(137). [Baïke EE, Bogodukhova YS, Baïke DY. Polymorphism of TOLL-like receptors – TLR4 (Asp299Gly) and TLR6 (Ser249Pro) in patients with lung tuberculosis. *International Research Journal*. 2023; 11(137). (In Russ.)]. doi: 10.23670/IRJ.2023.137.140

5. Lang TA, Altman DG. Statistical analyses and method in the published literature: The SAMPL guidelines. *Medical Writing*. 2016; 5(3): 31-36. doi: 10.18243/eon/2016.9.7.4

6. Мудров В.А. Алгоритмы статистического анализа качественных признаков в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS. *Забайкальский медицинский вестник*. 2020; (1): 151-163. [Mudrov VA. Factor analysis algorithms in biomedical research using the SPSS software package. *Transbaikalian Medical Journal*. 2020; (1): 151-163. (In Russ.)].

7. Rea L, Parker R. *Designing and conducting research*; 4th ed. San-Francisco: Jossey-Bass; 2014.

8. Зайцев Д.Н., Василенко П.В., Говорин А.В., Василенко Е.А., Филёв А.П., Мудров В.А., и др. Роль некоторых генетических полиморфизмов в развитии внезапной сердечной смерти в Забайкальском крае. *Сибирское медицинское обозрение*. 2021; (2): 35-42. [Zajtcev DN, Vasilenko PV, Govorin AV, Vasilenko EA, Filev AP, Mudrov VA, et al. The role of certain genetic polymorphism in development of sudden cardiac death in the Trans-Baikal Territory. *Siberian Medical Review*. 2021; (2): 35-42. (In Russ.)]. doi: 10.20333/2500136-2021-2-35-42

9. Страмбовская Н.Н., Витковский Ю.А., Смоляков Ю.Н., Мартынов М.Ю., Говорин А.В. Ишемический инсульт – заболевание с высокой степенью генетической предрасположенности. *Забайкальский медицинский вестник*. 2019; (1): 91-101. [Strambovskaaya NN, Vitkovsky YuA, Smolyakov YuN, Martynov MYu, Govorin AV. Ischemic stroke is a disease with a high degree of genetic predisposition. *Transbaikalian Medical Journal*. 2019; (1): 91-101. (In Russ.)].

10. Бударова К.В., Шмаков А.Н., Сирота С.И. Возможности ROC-анализа в интенсивной терапии новорожденных. *Здоровье и образование в XXI веке*. 2017; 19(6): 88-92. [Budarova KV, Shmakov AN, Sirota SI. Features of ROC-analysis in neonatal intensive care. *Health and Education in the 21st Century*. 2017; 19(6): 88-92. (In Russ.)].

11. Ассоциация аллельного полиморфизма генов с риском развития ишемической болезни сердца (обзоры зарубежных научно-медицинских публикаций). 2015. [Association of allelic gene polymorphism with the risk of developing coronary heart disease (reviews of foreign scientific and medical publications). 2015. (In Russ.)] URL: <https://www.gb40.ru/sites/default/files/ibs-genetika.pdf> [дата доступа: 04.04.2023].

Сведения об авторе

Епифанцева Наталья Владимировна – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: en1608@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0859-1568>

Information about the author

Natalya V. Epifantseva – Cand. Sc. (Med.), Docent, Associate Professor at the department of Infectious Diseases and Epidemiology, Chita State Medical Academy, e-mail: en1608@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0859-1568>

КЛИНИЧЕСКИЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ У ПАЦИЕНТОВ С МИКСТ-ИНФЕКЦИЕЙ ЭРИТЕМНОЙ ФОРМЫ ИКСОДОВОГО КЛЕЩЕВОГО БОРРЕЛИОЗА И КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА

Ильинских Е.Н.^{1,2},
Филатова Е.Н.¹,
Семенова А.В.¹,
Самойлов К.В.¹,
Портнягина Е.В.¹,
Минакова Ю.В.¹,
Колганова Г.Н.¹

¹ ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (634050, г. Томск, Московский тракт, 2, Россия)

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

Автор, ответственный за переписку:
Ильинских Екатерина Николаевна,
e-mail: infconf2009@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Ранняя диагностика микст-инфекции иксодового клещевого боррелиоза и клещевого энцефалита может быть затруднена без результатов лабораторной верификации диагноза.

Цель исследования. Оценить клинические и лабораторные предикторы у пациентов для построения моделей ранней дифференциальной диагностики между микст-инфекцией эритемной формы иксодового клещевого боррелиоза с лихорадочной формой клещевого энцефалита и моноинфекцией эритемной формы иксодового клещевого боррелиоза.

Материалы и методы. Клиническое исследование включало 26 больных с микст-инфекцией эритемной формы иксодового клещевого боррелиоза с клещевым энцефалитом (средний возраст – 46,7 года) и 30 пациентов с моноинфекцией эритемной формы иксодового клещевого боррелиоза (средний возраст – 48,5 года), у которых в первую неделю заболевания были изучены 59 клинических, эпидемиологических и лабораторных параметров, включая 6 лейкоцитарных индексов крови, стандартный и расширенный профили гемограммы. Для статистического анализа применяли критерии согласия Пирсона, Манна – Уитни, ROC-анализ с вычислением площади под кривой (AUC, area under curve) и логистическую регрессию.

Результаты. У больных микст-инфекцией по сравнению с больными моноинфекцией были повышены шансы иметь фебрильную лихорадку, слабость, головную боль и орбитальные боли, а симптомы менингизма встречались только при микст-инфекции. Ранними предикторами предварительного диагноза микст-инфекции были повышенные значения высоты лихорадки (AUC = 0,87), показателя оценки синдрома интоксикации (AUC = 0,71), числа лейкоцитов (AUC = 0,64) и нейтрофилов (AUC = 0,71) в гемограмме, уровни лейкоцитарного индекса интоксикации по В.К. Островскому (AUC = 0,67) и нейтрофильно-лейкоцитарного индекса (AUC = 0,65), а также снижение числа тромбоцитов (AUC = 0,77), эозинофилов (AUC = 0,72) и базофилов (AUC = 0,79) в периферической крови. Две прогностические модели, включавшие клинические и лабораторные параметры, продемонстрировали отличное качество прогноза микст-инфекции (AUC = 0,90 и AUC = 0,91).

Заключение. Установлены ранние клинические и лабораторные предикторы и разработаны модели, позволяющие с отличным качеством прогноза рассчитать у больных вероятность предварительного диагноза микст-инфекции эритемной формы иксодового клещевого боррелиоза с клещевым энцефалитом по сравнению с боррелиозной моноинфекцией.

Ключевые слова: микст-инфекция, эритемная форма, иксодовый клещевой боррелиоз, клещевой энцефалит, синдром лихорадки, лейкоцитарные индексы крови, гемограмма, модель логистической регрессии

Для цитирования: Ильинских Е.Н., Филатова Е.Н., Семенова А.В., Самойлов К.В., Портнягина Е.В., Минакова Ю.В., Колганова Г.Н. Клинические и лабораторные прогностические факторы у пациентов с микст-инфекцией эритемной формы иксодового клещевого боррелиоза и клещевого энцефалита. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(2): 87-97. doi: 10.29413/ABS.2024-9.2.9

Статья поступила: 17.05.2023

Статья принята: 19.03.2024

Статья опубликована: 31.05.2024

CLINICAL AND LABORATORY PROGNOSTIC FACTORS IN PATIENTS WITH MIXED INFECTION OF ERYTHEMA FORM OF IXODIC TICK-BORNE BORRELIOSIS AND TICK-BORNE ENCEPHALITIS

Ilyinskikh E.N.^{1,2},
Filatova E.N.¹,
Semenova A.V.¹,
Samoylov K.V.¹,
Portnyagina E.V.¹,
Minakova Iu.V.¹,
Kolganova G.N.¹

¹ Siberian State Medical University
(Moskovsky trakt 2, Tomsk 634050,
Russian Federation)

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

Corresponding author:
Ekaterina N. Ilyinskikh,
e-mail: infconf2009@mail.ru

ABSTRACT

Background. Early diagnosis of the mixed infection of ixodic tick-borne borreliosis and tick-borne encephalitis can be difficult without laboratory confirmation of the diagnosis.

The aim. To assess clinical and laboratory predictors in patients for building the models of early differential diagnosis between mixed infection of erythema form of ixodic tick-borne borreliosis and febrile form of tick-borne encephalitis and monoinfection of erythema form of ixodic tick-borne borreliosis.

Materials and methods. The clinical study included 26 patients with mixed infection of the erythema form of ixodic tick-borne borreliosis with tick-borne encephalitis (mean age – 46.7 years) and 30 patients with monoinfection of the erythema form of ixodic tick-borne borreliosis (mean age – 48.5 years). 59 clinical, epidemiological and laboratory parameters, including 6 leukocyte blood indices, standard and extended hemogram profiles were studied in these patients the first week of the disease. For statistical analysis, we used Pearson and Mann – Whitney goodness-of-fit tests, ROC analysis with calculation of the area under curve (AUC) and logistic regression.

Results. Patients with mixed infection, compared to the patients with monoinfection, had increased odds of having febrile fever, weakness, headache and orbital pain; meningism symptoms occurred only in patients with mixed infection. Early predictors of a preliminary diagnosis of mixed infection were elevated values of fever (AUC = 0.87), intoxication syndrome score (AUC = 0.71), leukocyte count (AUC = 0.64) and neutrophils (AUC = 0.71) in the hemogram, levels of leukocyte intoxication index according to V.K. Ostrovsky (AUC = 0.67) and neutrophil-leukocyte index (AUC = 0.65), as well as a decrease in the number of platelets (AUC = 0.77), eosinophils (AUC = 0.72) and basophils (AUC = 0.79) in peripheral blood. Two prognostic models which included clinical and laboratory parameters demonstrated excellent prediction of mixed infection (AUC = 0.90 and AUC = 0.91).

Conclusion. Early clinical and laboratory predictors have been established and models have been developed that make it possible, with excellent prognosis quality, to calculate in patients the probability of a preliminary diagnosis of mixed infection of the erythema form of ixodic tick-borne borreliosis with tick-borne encephalitis in comparison with borreliosis monoinfection.

Key words: mixed infection, erythema form, ixodic tick-borne borreliosis, tick-borne encephalitis, fever syndrome, leukocyte blood indices, hemogram, logistic regression model

For citation: Ilyinskikh E.N., Filatova E.N., Semenova A.V., Samoylov K.V., Portnyagina E.V., Minakova Iu.V., Kolganova G.N. Clinical and laboratory prognostic factors in patients with mixed infection of erythema form of ixodic tick-borne borreliosis and tick-borne encephalitis. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(2): 87-97. doi: 10.29413/ABS.2024-9.2.9

Received: 17.05.2023

Accepted: 19.03.2024

Published: 31.05.2024

Известно, что иксодовые клещевые боррелиозы (ИКБ) и клещевой энцефалит (КЭ), которые имеют общие природные очаги на территории Российской Федерации, часто протекают в виде коморбидной патологии, что обусловлено сочетанным инфицированием клещей возбудителями этих заболеваний [1]. Предполагают, что при микст-инфекции возможно обнаружение как симптомов, характерных только для одного из заболеваний (ИКБ или КЭ), так и сочетания клинических проявлений обеих инфекций [1–3]. В литературе имеются некоторые различия данных об особенностях клинических проявлений смешанной инфекции ИКБ с КЭ, что, по-видимому, обусловлено неоднородностью групп больных, зачастую объединявших пациентов в разные периоды развития патологического процесса и/или с разными клиническими формами этих клещевых инфекций, отсутствием унифицированной классификации микст-инфекции, а также может быть связано с территориальными различиями генотипов боррелий и/или вируса КЭ в регионах России [3–5].

По мнению большинства исследователей, клиническая картина микст-инфекции ИКБ с КЭ малоспецифична и чаще проявляется лихорадочно-интоксикационным синдромом без вовлечения в процесс нервной системы [1, 2, 6]. В случае острого течения моноинфекции и микст-инфекции эритемной формы (ЭФ) ИКБ кольцевидная мигрирующая эритема является патогномоничным признаком заболевания, который, как правило, не требует серологической верификации. Вместе с тем поскольку, по данным литературы, к концу второй недели болезни иммуноглобулины (Ig) класса М к вирусу КЭ выявлялись у 63 %, а IgG к вирусу КЭ – только у 56 % пациентов микст-инфекцией ИКБ с КЭ, в начале развития сочетанного заболевания возможна гиподиагностика КЭ, приводящая к отсутствию своевременной противовирусной терапии [7, 8].

Поэтому в связи с вышеперечисленными трудностями серологической диагностики клещевых инфекций требуется разработка новых подходов, позволяющих с достаточно высокой точностью прогнозировать и дифференцировать вероятность развития микст-инфекции ЭФ ИКБ с КЭ или моноинфекции ЭФ ИКБ у больных в первую неделю болезни на основе изучения особенностей совокупности эпидемиологических, клинических и клинико-лабораторных параметров, свойственных смешанной или изолированной форме заболевания. К настоящему времени в литературе описаны несколько моделей и/или критериев, которые предложено использовать для ранней дифференциальной диагностики или прогнозирования исходов ИКБ, микст-инфекции ИКБ с КЭ [9–11], лихорадки денге, коронавирусной инфекции COVID-19 и других заболеваний [12, 13].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить клинические и лабораторные прогностические факторы у больных для построения моделей ранней дифференциальной диагностики между микст-

инфекцией эритемной формы иксодового клещевого боррелиоза с лихорадочной формой (ЛФ) клещевого энцефалита и моноинфекцией эритемной формы иксодового клещевого боррелиоза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Клиническое исследование включало 56 больных с моно- или микст-инфекцией ЭФ ИКБ и КЭ, поступивших в период с 2010 по 2022 г. в инфекционную клинику ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (СибГМУ Минздрава России). Информированное согласие в письменном виде было получено от всех пациентов, принимавших участие в исследовании, проведение которого было одобрено этическим комитетом СибГМУ Минздрава России (протоколы № 7939 от 21.10.2019, № 9119/1 от 30.05.2022).

Для клинической диагностики моноинфекции острой ЭФ ИКБ использовалась классификация Ю.В. Лобзина и соавт. [14]. Для диагностики смешанной инфекции применялась классификация, учитывавшая формы и течение как ИКБ, так и КЭ [2]. Для исключения менингеального синдрома при наличии показаний у больных проводилось исследование спинномозговой жидкости (СМЖ). В результате для участия в исследовании были отобраны однородные группы пациентов, госпитализированных в первую неделю заболевания, которые имели только острое течение моноинфекции ЭФ ИКБ или сочетание ЭФ ИКБ с ЛФ КЭ без менингеального синдрома и признаков поражения нервной системы.

Группа 1 включала 26 больных с микст-инфекцией острой ЭФ ИКБ и ЛФ КЭ, в том числе 16 (61,5 %) мужчин и 10 (38,5 %) женщин, со средним возрастом $46,7 \pm 4,0$ года (мужчины – $46,1 \pm 4,7$ года, женщины – $48,2 \pm 4,2$ года). В группе 2 было 30 пациентов с моноинфекцией острой ЭФ ИКБ, в том числе 15 (50,0 %) мужчин и 15 (50,0 %) женщин; средний возраст составил $48,5 \pm 2,3$ года (мужчины – $45,4 \pm 2,4$ года, женщины – $51,5 \pm 1,8$ года).

Все больные для участия в исследовании отбирались с учётом сроков поступления в стационар – не позднее 7-го дня от начала заболевания, возраста – от 20 до 75 лет, клинического и лабораторного подтверждения окончательных диагнозов моноинфекции острой ЭФ ИКБ или микст-инфекции острой ЭФ ИКБ с ЛФ КЭ, наличия информированного согласия на участие в исследовании. Критериями исключения были отказ больного от участия в исследовании, беременность, менингеальный синдром, декомпенсированная фоновая соматическая или онкологическая патология и сопутствующие инфекционные болезни (хронические вирусные гепатиты В и С, ВИЧ-инфекция, туберкулёз и др.).

У всех участников исследования диагноз ЭФ ИКБ был подтверждён обнаружением патогномоничного симптома – мигрирующей эритемы на месте присасывания клеща. Лабораторное подтверждение диагнозов ИКБ или КЭ, проводившееся методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-систем

АО «Вектор-Бест» (Россия), базировалось на определении коэффициентов позитивности (КП) специфических Ig классов М и G к *Borrelia burgdorferi* s.l., а также антигена вируса КЭ, IgM и IgG к вирусу КЭ в парных пробах сыворотки в день госпитализации пациента, а также в динамике через 14 и 21 день, 3 и 6 месяцев. Кроме того, в обследованных группах больных с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием наборов серии «РеалБест» (АО «Вектор-Бест», Россия) были исключены гранулоцитарный анаплазмоз человека и возвратная клещевая лихорадка, вызываемая *Borrelia miyamotoi*.

Клиническое обследование включало анализ 40 эпидемиологических и клинических признаков, в том числе данных о проявлениях синдромов лихорадки, интоксикации и менингизма, а также 19 лабораторных показателей и лейкоцитарных индексов, изученных при поступлении пациента в стационар.

С целью более адекватной сравнительной оценки в начале болезни интенсивности синдрома интоксикации в группах больных с моноинфекцией или микст-инфекцией использовался количественный подход, основанный на разработанной нами анкете, ранее применённой для определения степени тяжести у больных с ЛФ КЭ, включавшей 12 проявлений синдромов интоксикации и менингизма, за каждое из которых пациенту присваивалось определённое количество баллов [15]. Пациент получал 1 балл в случае наличия любого из следующих девяти проявлений синдрома интоксикации: озноб; нарушение сна; головокружение; болезненность при движении глаз (орбитальные боли); тошнота; фотофобия; артралгия; миалгия; умеренно выраженная головная боль. Признаки менингизма учитывались следующим образом: больному присваивалось 2 балла при выраженной диффузной головной боли и по 3 балла в случае появления у пациента рвоты и/или симптома ригидности мышц затылка. В результате для каждого больного была получена сумма баллов, которая соответствовала показателю количественной оценки синдрома интоксикации (ОСИ).

Изучены 13 показателей стандартного и расширенного профилей гемограммы, полученных с помощью автоматического гематологического анализатора Sysmex XN-1000 (Sysmex Corp., Япония), которые включали: абсолютное количество тромбоцитов (PLT (platelets), $\times 10^9/\text{л}$); скорость оседания эритроцитов (СОЭ, мм/ч); абсолютное количество лейкоцитов (WBC (white blood cells), $\times 10^9/\text{л}$); относительное количество лимфоцитов (LYMPH (lymphocytes), %), моноцитов (MONO (monocytes), %), эозинофилов (EO (eosinophils), %), базофилов (BASO (basophils), %) и нейтрофилов (NEUT (neutrophils), %), включающих палочкоядерные и сегментоядерные клетки; абсолютное и относительное количество незрелых гранулоцитов (IG (immature granulocytes), $\times 10^9/\text{л}$ или %), включающих метамиелоциты, миелоциты и промиелоциты; показатель цитоплазматической гранулярности нейтрофилов (NEUT-GI, neutrophil granularity intensity); показатель реактивности нейтрофилов (NEUT-RI, neutrophil reactivity intensity); абсолютное количество реактивных лимфоцитов (RE-LYMPH (reactive lymphocytes), $\times 10^9/\text{л}$);

абсолютное количество активированных В-лимфоцитов, синтезирующих антитела (AS-LYMPH (antibody-secreting reactive lymphocytes), $\times 10^9/\text{л}$) [16].

Кроме того, были рассчитаны 6 лейкоцитарных индексов интоксикации (ЛИИ), которые рассматривают как интегративные показатели, отражающие степень выраженной эндогенной интоксикации и/или состояние иммунного гомеостаза организма: ЛИИ по В.К. Островскому (ЛИИО); индекс соотношения лейкоцитов и СОЭ (ИСЛСОЭ); лимфоцитарно-гранулоцитарный индекс (ИЛГ); нейтрофильно-лимфоцитарный индекс (НЛИ); индекс соотношения нейтрофилов и моноцитов (ИСНМ); индекс соотношения лимфоцитов и моноцитов (ИСЛМ) [17–19]. По данным литературы, у здоровых лиц средние нормативные значения ЛИИО составляют $1,90 \pm 0,02$ усл. ед., ИСЛСОЭ – $1,87 \pm 0,76$ усл. ед., ИЛГ – $4,56 \pm 0,37$ усл. ед., НЛИ – $2,47 \pm 0,65$ усл. ед., ИСНМ – $11,83 \pm 0,31$ усл. ед., ИСЛМ – $5,24 \pm 0,39$ усл. ед. [17–19].

Статистический анализ проводился с помощью программ Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США) и Epi Info, версия 7.2.1.0 (CDC, США). Предварительно рассчитывался размер случайной выборки [20]. Для проверки нормальности распределения количественных данных в сравниваемых группах применяли критерии Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка. Для межгрупповых сравнений количественных показателей использовали параметрические и непараметрические методы: t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна – Уитни. Анализ взаимосвязи между парами дискретных качественных признаков проводился с применением критерия согласия Пирсона хи-квадрат (χ^2) с поправкой Йейтса или точного критерия Фишера [20]. Для оценки силы взаимосвязи между номинальными переменными применяли критерий ф [21]. Для оценки влияния признака использовалось определение отношения шансов (ОШ) и 95%-го доверительного интервала (95% ДИ). Данные были представлены как медиана (Me), первый и третий квартили в формате $[Q_{0,25}; Q_{0,75}]$. При проверке нулевых гипотез статистически значимыми считались двусторонние значения $p < 0,05$.

Для построения прогностической модели, позволяющей проводить дифференциальный диагноз между микст-инфекцией ЭФ ИКБ с ЛФ КЭ и моноинфекцией ЭФ ИКБ, применялся модуль множественной логистической регрессии программы Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США) с пошаговым включением предикторов [20, 22]. Уравнение логистической регрессии, которое позволяет вычислить прогнозируемую вероятность $P(X)$ исхода, включает константу α и коэффициенты регрессии β для каждой переменной-предиктора [20, 22]. Статистическая значимость константы α и коэффициентов β уравнения логистической регрессии оценивалась с использованием статистики Вальда хи-квадрат.

Для оценки прогностической ценности изученных параметров и модели логистической регрессии в целом были получены кривые операционных характеристик (ROC, receiver operating characteristic) с вычислением соответствующей площади под ROC-кривой (AUC, area under curve) при оптимальном пороге отсечения (COV, cut-off value), а также определялись чувствительность (Ч),

специфичность (С), прогностическая ценность положительного (ПЦ⁺) и отрицательного (ПЦ⁻) результатов [20].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Статистический анализ лабораторных параметров показал, что в группе 1 больных с микст-инфекцией ЭФ ИКБ и ЛФ КЭ по сравнению с пациентами с моноинфекцией ЭФ ИКБ статистически значимо повышались уровни двух лейкоцитарных индексов эндогенной интоксикации – ЛИИО и НЛИ, хотя оба показателя оставались в пределах нормативных значений. В указанных группах медианные значения ЛИИО составили 1,38 [0,98; 2,52] против 1,19 [0,85; 1,73] усл. ед. ($p = 0,031$), НЛИ – 1,69 [1,28; 4,68] против 1,54 [1,22; 2,37] усл. ед. ($p = 0,048$). Остальные изученные нами ЛИИ, включая ИСЛСОЭ, ИЛГ, ИСЛМ и ИСНМ, не имели статистически значимых различий между группами 1 и 2 ($p > 0,05$ во всех случаях), а также находились в границах референсных диапазонов значений, поэтому они не были включены в дальнейший анализ.

Из показателей гемограммы больные с микст-инфекцией ЭФ ИКБ и ЛФ КЭ по сравнению с пациентами с моноинфекцией ЭФ ИКБ имели статистически значимое увеличение абсолютного количества WBC – 6,20 [5,41; 9,00] против 5,85 [4,97; 7,00] $\times 10^9/\text{л}$ ($p = 0,038$). Аналогичные раз-

личия между группами 1 и 2 были выявлены для показателя относительного числа NEUT – 57,90 [48,90; 70,00] против 52,80 [46,20; 61,60] % ($p = 0,035$). Кроме того, установлено, что у больных смешанной инфекцией из группы 1 по сравнению с пациентами с моноинфекцией ЭФ ИКБ статистически значимо снижалось относительное количество EO – 1,70 [1,00; 3,00] против 3,00 [2,70; 3,50] % ($p = 0,001$), а также BASO – 0,20 [0,10; 0,60] против 0,50 [0,40; 0,90] % ($p < 0,001$). Кроме того, у пациентов с микст-инфекцией по сравнению с группой больных с боррелиозной моноинфекцией было зарегистрировано снижение абсолютного числа PLT – 209,0 [184,0; 249,0] против 267,0 [245,0; 287,0] $\times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,001$). В то же время абсолютное и относительное количество IG, показатель СОЭ, а также параметры расширенного профиля гемограммы, характеризующие функциональную активность нейтрофилов и лимфоцитов, включая NEUT-GI, NEUT-RI, RE-LYMP и AS-LYMPH, оставались в пределах референсного диапазона значений и не имели статистически значимых различий между группами 1 и 2 ($p > 0,05$ во всех случаях), поэтому они были исключены из дальнейшего исследования.

В результате ROC-анализа и определения AUC было показано, что 7 лабораторных параметров, приведённых в таблице 1, являются информативными предикторами диагноза микст-инфекции ЭФ ИКБ с ЛФ КЭ по сравнению с моноинфекцией ЭФ ИКБ.

ТАБЛИЦА 1

ОЦЕНКА ИНФОРМАТИВНОСТИ ЛАБОРАТОРНЫХ ПРОГНОСТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ДЛЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ МЕЖДУ МИКСТ-ИНФЕКЦИЕЙ ЭРИТЕМНОЙ ФОРМЫ ИКСОДОВОГО КЛЕЩЕВОГО БОРРЕЛИОЗА С КЛЕЩЕВЫМ ЭНЦЕФАЛИТОМ И МОНОИНФЕКЦИЕЙ ЭРИТЕМНОЙ ФОРМЫ ИКСОДОВОГО КЛЕЩЕВОГО БОРРЕЛИОЗА

TABLE 1

ASSESSMENT OF THE DIAGNOSTIC EFFICACY OF LABORATORY PROGNOSTIC FACTORS FOR DIFFERENTIAL DIAGNOSIS BETWEEN MIXED INFECTION OF THE ERYTHEMA FORM OF IXODIC TICK-BORNE BORRELIOSIS WITH TICK-BORNE ENCEPHALITIS AND MONOINFECTION OF THE ERYTHEMA FORM OF IXODIC TICK-BORNE BORRELIOSIS

Предикторы (COV)	Частота в группах больных, абс. (%)		ОШ (95% ДИ)	Ч, %	С, %	ПЦ ⁺ , %	ПЦ ⁻ , %
	Группа 1 (n = 26)	Группа 2 (n = 30)					
ЛИИО, > 2,0 усл. ед.	11 (42,31)	3 (10,00)	6,60 (1,58–27,42) $p = 0,012$	42,0	90,0	78,0	64,0
НЛИ, > 3,0 усл. ед.	10 (38,46)	3 (10,00)	5,62 (1,35–23,52) $p = 0,024$	38,0	90,0	77,0	63,0
PLT, < 229,0 $\times 10^9/\text{л}$	15 (57,69)	6 (20,00)	5,45 (1,66–17,85) $p = 0,009$	58,0	80,0	71,0	69,0
WBC, > 8,0 $\times 10^9/\text{л}$	11 (42,31)	4 (13,33)	4,77 (1,28–17,65) $p = 0,018$	42,0	87,0	73,0	63,0
NEUT, > 59,8 %	17 (65,38)	10 (33,33)	3,78 (1,25–11,45) $p = 0,034$	65,0	67,0	63,0	69,0
BASO, < 0,40 %	18 (69,23)	7 (21,88)	7,39 (2,26–24,23) $p = 0,002$	69,0	67,0	72,0	74,0
EO, < 2,20 %	15 (57,69)	7 (23,33)	4,48 (1,42–14,14) $p = 0,018$	58,0	77,0	68,0	68,0

Примечание. Группа 1 – больные с микст-инфекцией эритемной формы иксодового клещевого боррелиоза и лихорадочной формы клещевого энцефалита; группа 2 – больные с моноинфекцией эритемной формы иксодового клещевого боррелиоза; n – численность группы; p – статистическая значимость различий показателя между группой 1 и группой 2 (критерий согласия Пирсона χ^2 с поправкой Йейтса или точный критерий Фишера).

Установлено, что в группе больных смешанной инфекцией шансы иметь значения COV, превышающие 2,0 усл. ед. для ЛИИО, 3,0 усл. ед. для НЛИ, $8,0 \times 10^9/\text{л}$ для WBC и 59,8 % для NEUT, в несколько раз выше, чем в группе пациентов с моноинфекцией ЭФ ИКБ ($p = 0,012$, $p = 0,024$, $p = 0,018$ и $p = 0,034$ соответственно). Кроме того, в группе 1 по сравнению с группой 2 были существенно повышены шансы иметь значения COV ниже $229,0 \times 10^9/\text{л}$ для PLT ($p = 0,009$), менее 2,20 % для EO ($p = 0,018$) и менее 0,40 % для BASO ($p = 0,002$). Сила связи для параметров ЛИИО (критерий $\phi = 0,37$), НЛИ ($\phi = 0,34$), WBC ($\phi = 0,33$), NEUT ($\phi = 0,32$), PLT ($\phi = 0,39$) и EO ($\phi = 0,35$) была средней, а для показателя BASO – относительно сильной (критерий $\phi = 0,46$). Показатели ЛИИО, НЛИ и WBC при соответствующих порогах отсечения имели «среднее» качество прогноза микст-инфекции ЭФ ИКБ с ЛФ КЭ (AUC = 0,67, AUC = 0,65 и AUC = 0,64 соответственно). Остальные лабораторные параметры, в том числе PLT, NEUT, EO и BASO, продемонстрировали «хорошее» прогностическое значение для диагноза смешанной инфекции (AUC = 0,77, AUC = 0,71, AUC = 0,72 и AUC = 0,79 соответственно). Чувствительность при соответствующих вышеназванных оптимальных порогах отсечения таких параметров, как ЛИИО, НЛИ и WBC, не превышала 42 %, однако их специфичность, напротив, была высокой и составила 90 % для первых двух и 87 % для последнего показателя. Чувствительность показателей PLT (58 %), NEUT (65 %), EO (58 %) и BASO (69 %) была хорошей, а специфичность этих параметров варьировала от 67 % до 80 %. Все изученные лабораторные параметры имели хорошую или относительно высокую прогностическую ценность положительного и отрицательного результатов.

Статистический анализ клинических параметров показал, что больные смешанной инфекцией ЭФ ИКБ с ЛФ КЭ по сравнению с пациентами с моноинфекцией ЭФ ИКБ имели существенно более высокие уровни показателя ОСИ (4,0 [2,0; 7,0] против 3,0 [1,0; 4,0] усл. баллов; $p = 0,004$), который отражал интенсивность симптомов интоксикации и менингизма, а также максимальной высоты лихорадки (38,40 [37,50; 39,00] против 36,95 [36,60; 37,50] °C; $p < 0,001$), что свидетельствует о преобладании средней степени тяжести течения заболевания у пациентов с микст-инфекцией в первые дни болезни.

Кроме того, с целью поиска информативных прогностических факторов риска развития смешанной инфекции ЭФ ИКБ с КЭ в начале заболевания нами было проанализировано 40 эпидемиологических и клинических параметров (табл. 2).

Показано, что шансы иметь значения COV для показателей ОСИ и максимальной высоты лихорадки, превышающие 4,0 балла и 37,5 °C соответственно, у больных с микст-инфекцией ЭФ ИКБ с ЛФ КЭ значительно выше, чем у пациентов с моноинфекцией ЭФ ИКБ ($p = 0,036$ и $p < 0,001$ соответственно). Сила связи для параметров ОСИ и максимальной высоты лихорадки была средней (критерий $\phi = 0,32$) и относительно сильной (критерий $\phi = 0,53$) соответственно. Показатели ОСИ и максималь-

ной высоты лихорадки при вышеназванных значениях COV имели «хорошее» (AUC = 0,71) и «очень хорошее» (AUC = 0,87) качество прогноза смешанной инфекции соответственно. Чувствительность, специфичность, прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов этих предикторов также была хорошей.

Более того, у больных микст-инфекцией ЭФ ИКБ с КЭ по сравнению с моноинфекцией ЭФ ИКБ были повышены шансы иметь фебрильную лихорадку ($p < 0,001$), а также такие проявления синдрома интоксикации, как слабость ($p = 0,025$), умеренно выраженную головную боль ($p = 0,0023$) и болезненность движения глаз ($p = 0,049$). Сила связи для таких симптомов, как фебрильная лихорадка и умеренно выраженная головная боль, была относительно сильной (критерий $\phi = 0,54$ и $\phi = 0,43$ соответственно), а для таких признаков, как слабость и болезненность движения глаз, – средней ($\phi = 0,31$ и $\phi = 0,33$ соответственно). Такие признаки синдрома менингизма, как фотофобия, диффузная головная боль, тошнота, рвота и симптом ригидности мышц затылка, встречались исключительно в группе 1 больных микст-инфекцией ЭФ ИКБ с КЭ. Чувствительность таких клинических симптомов, как слабость и умеренно выраженная головная боль, была очень высокой – 92 % в обоих случаях, а специфичность – низкой (33 % и 47 % соответственно). Чувствительность признака «болезненность движения глаз» не превышала 24 %, но специфичность была отличной – 97 %. Прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов этих параметров была хорошей или высокой.

Для пошагового построения моделей множественной логистической регрессии все информативные параметры были добавлены в модуль программы Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США). В результате на первом этапе были получены уравнения логит-регрессии для каждого из проанализированных прогностических факторов развития микст-инфекции ЭФ ИКБ с ЛФ КЭ. Затем с помощью алгоритма пошагового включения, который ранжирует признаки в зависимости от их прогностической ценности, были построены две модели логистической регрессии, которые позволяют проводить дифференциальную диагностику смешанной инфекции ЭФ ИКБ с ЛФ КЭ и моноинфекции ЭФ ИКБ у больных в первую неделю заболевания, каждая из которых содержала три наиболее информативных взаимосвязанных предиктора (табл. 3).

В результате ROC-анализа обе модели продемонстрировали «отличное» качество прогноза смешанной инфекции, так как показатель AUC был равен $0,90 \pm 0,011$ для модели 1 и $0,91 \pm 0,010$ для модели 2. Кроме того, для обеих моделей чувствительность метода составила 85 %, а специфичность – 83 %. Прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов была равна 82 % и 86 % для модели 1 и 81 % и 86 % для модели 2 соответственно.

Прогнозируемую вероятность $P(X)$ диагноза микст-инфекции ЭФ ИКБ и КЭ по сравнению с моноинфекцией ЭФ ИКБ в первую неделю болезни можно рассчитать с помощью формулы бинарной логистической регрес-

ТАБЛИЦА 2
ОЦЕНКА ИНФОРМАТИВНОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ
ПРОГНОСТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ
ДЛЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ
МЕЖДУ МИКСТ-ИНФЕКЦИЕЙ ЭРИТЕМНОЙ ФОРМЫ
ИКСОДОВОГО КЛЕЩЕВОГО БОРРЕЛИОЗА С КЛЕЩЕВЫМ
ЭНЦЕФАЛИТОМ И МОНОИНФЕКЦИЕЙ ЭРИТЕМНОЙ
ФОРМЫ ИКСОДОВОГО КЛЕЩЕВОГО БОРРЕЛИОЗА

TABLE 2
ASSESSMENT OF THE DIAGNOSTIC EFFICACY OF CLINICAL
PROGNOSTIC FACTORS FOR DIFFERENTIAL DIAGNOSIS
BETWEEN MIXED INFECTION OF THE ERYTHEMA FORM
OF IXODIC TICK-BORNE BORRELIOSIS WITH TICK-BORNE
ENCEPHALITIS AND MONOINFECTION OF THE ERYTHEMA
FORM OF IXODIC TICK-BORNE BORRELIOSIS

Предикторы	Частота в группах больных, абс. (%)		ОШ (95% ДИ)	Ч, %	С, %	ПЦ+, %	ПЦ-, %
	Группа 1 (n = 26)	Группа 2 (n = 30)					
ОСИ, COV > 4,0 баллов	16 (61,54)	9 (30,00)	3,70 (1,23–11,34) $p = 0,036$	62,0	70,0	64,0	70,0
Высота лихорадки, COV > 37,5 °C	18 (69,23)	5 (16,67)	11,25 (3,16–40,10) $p < 0,001$	69,0	83,0	78,0	76,0
Фебрильная лихорадка	16 (61,54)	3 (10,00)	14,40 (3,44–60,22) $p < 0,001$	62,0	90,0	84,0	73,0
Слабость	24 (92,31)	20 (66,67)	6,00 (1,18–30,63) $p = 0,025$	92,0	33,0	55,0	83,0
Умеренно выраженная головная боль	24 (92,31)	16 (53,33)	10,50 (2,09–52,58) $p = 0,0023$	92,0	47,0	60,0	88,0
Болезненность движения глаз	6 (23,08)	1 (3,33)	8,70 (0,97–77,91) $p = 0,049$	24,0	97,0	86,0	59,0
Фотофобия (гиперестезия)	6 (23,08)	0	–	–	–	–	–
Тошнота	2 (7,69)	0	–	–	–	–	–
Диффузная головная боль	2 (7,69)	0	–	–	–	–	–
Рвота	2 (7,69)	0	–	–	–	–	–
Симптом ригидности мышц затылка	2 (7,69)	0	–	–	–	–	–

Примечание. Группа 1 – больные с микст-инфекцией эритемной формы иксодового клещевого боррелиоза и лихорадочной формы клещевого энцефалита; группа 2 – больные с моноинфекцией эритемной формы иксодового клещевого боррелиоза; n – численность группы; p – статистическая значимость различий показателя между группой 1 и группой 2 (критерий согласия Пирсона χ^2 с поправкой Йейтса или точный критерий Фишера).

ТАБЛИЦА 3
МОДЕЛИ ЛОГИСТИЧЕСКОЙ РЕГРЕССИИ
ДЛЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ
МЕЖДУ МИКСТ-ИНФЕКЦИЕЙ ЭРИТЕМНОЙ ФОРМЫ
ИКСОДОВОГО КЛЕЩЕВОГО БОРРЕЛИОЗА С КЛЕЩЕВЫМ
ЭНЦЕФАЛИТОМ И МОНОИНФЕКЦИЕЙ ЭРИТЕМНОЙ
ФОРМЫ ИКСОДОВОГО КЛЕЩЕВОГО БОРРЕЛИОЗА

TABLE 3
LOGISTIC REGRESSION MODELS FOR DIFFERENTIAL
DIAGNOSIS BETWEEN MIXED INFECTION
OF THE ERYTHEMA FORM OF IXODIC TICK-BORNE
BORRELIOSIS WITH TICK-BORNE ENCEPHALITIS
AND MONOINFECTION OF THE ERYTHEMA FORM
OF IXODIC TICK-BORNE BORRELIOSIS

Переменные	Оценка параметра	± SE	Статистика Вальда, χ^2	p
Модель 1				
Пересечение (α)	–88,84	27,61	10,35	0,0012
β_1 (ЛИИО)	0,93	0,43	4,71	0,029
β_2 (высота лихорадки)	2,26	0,71	10,16	0,0014
β_3 (ОСИ)	0,65	0,28	5,29	0,021
Модель 2				
Пересечение (α)	–89,65	26,02	11,86	< 0,001
β_1 (ЛИИО)	1,12	0,44	6,34	0,012
β_2 (высота лихорадки)	2,38	0,69	11,82	< 0,001
β_3 (BASO)	–3,59	1,35	7,07	0,008

Примечание. α – константа уравнения; β – коэффициент уравнения; SE – стандартная ошибка (standard error); p – достигнутый уровень статистической значимости.

сии [20]. Например, в модели 1, если показатель ЛИИО равен 1,90 усл. ед., значение высоты лихорадки – 37,4 °C, показатель ОСИ составляет 4,0 усл. балла, то прогнозируемая вероятность развития микст-инфекции ЭФ ИКБ и ЛФ КЭ и моноинфекции ЭФ ИКБ будет приблизительно одинакова, поскольку $P(X) = 0,51$, то есть 51 %. Если у пациента значение ЛИИО достигает 3,0 усл. ед., максимальное значение лихорадки составляет 38,0 °C, а ОСИ равен 5,0 усл. баллов, то прогнозируемая вероятность микст-инфекции ЭФ ИКБ и ЛФ КЭ будет очень высокой, так как $P(X) = 0,96$.

В модели 2, аналогичным образом, если у больного ЛИИО = 1,9 усл. ед., максимальное значение высоты лихорадки равно 37,4 °C, количество BASO = 0,40 %, то прогнозируемая вероятность смешанной инфекции составит 51 %. Если у пациента значение ЛИИО = 3,0 усл. ед., максимальная высота лихорадки составляет 38,0 °C, а показатель BASO = 0,20 %, то прогнозируемая вероятность микст-инфекции ЭФ ИКБ и ЛФ КЭ будет 96 %.

ОБСУЖДЕНИЕ

По данным литературы известно, что для микст-инфекции ИКБ с КЭ характерно острое начало заболевания в 70–80 % случаев, симптомы лихорадки и интоксикации были более выражены и продолжительны по сравнению с изолированным течением ИКБ, но менее – по сравнению с моноинфекцией КЭ [1, 6]. Сочетание ЭФ ИКБ с ЛФ КЭ чаще имело среднюю степень тяжести течения заболевания и клинически протекало с симптомами лихорадки и интоксикации, а при моноинфекции ЭФ ИКБ преобладали лёгкие случаи, что совпадало с полученными нами данными [1, 3, 6]. По-видимому, более тяжёлое течение смешанной инфекции по сравнению с моноинфекцией ИКБ чаще всего обусловлено преобладанием в клинической картине проявлений КЭ, хотя около 38 % обследованных нами больных с микст-инфекцией имели лёгкое течение, которое клинически трудно отличить от моноинфекции ИКБ [8]. В периферической крови в начале заболевания у большинства больных КЭ и/или смешанной инфекцией ИКБ с КЭ выявляли снижение количества тромбоцитов, а также умеренное повышение СОЭ и числа нейтрофилов по сравнению с условно здоровым контролем [1, 23].

Установлено, что у большинства больных с ЭФ моноинфекции ИКБ заболевание имеет более лёгкое течение по сравнению с пациентами с ЭФ боррелиозной инфекции, сопровождаясь умеренно выраженными синдромами лихорадки и интоксикации [5, 24, 25]. В лейкоцитарной формуле больных с моноинфекцией ЭФ ИКБ по сравнению с группой здоровых лиц было выявлено статистически значимое снижение количества тромбоцитов и увеличение числа нейтрофилов, эозинофилов, моноцитов, что авторы связывали с активацией фагоцитоза в ответ на длительный воспалительный процесс в области эритемы, однако, в отличие от настоящего исследования, сравнение уровней этих показателей с группой больных с микст-инфекцией не проводилось [24, 25].

Известно, что нейтрофилы играют важную роль во врождённом иммунном ответе как при остром течении ИКБ, где они наряду с макрофагами участвуют в фагоцитозе и воспалительной реакции против *B. burgdorferi* s. l., так и в случае КЭ и ряда других флавивирусных инфекций, таких как лихорадка денге и лихорадка Западного Нила [23, 26]. Показано, что существует зависимость между тяжестью течения КЭ и увеличением количества нейтрофилов, которое происходит не только в периферической крови, но и в спинномозговой жидкости больных менингеальными формами КЭ и лихорадки Западного Нила [23].

Известно, что ЛИИ, в том числе ЛИИО и НЛИ, повышение которых было выявлено нами у больных смешанной инфекцией по сравнению с моноинфекцией ЭФ ИКБ, являются надёжными маркерами тяжести течения и неблагоприятных исходов многих островоспалительных и инфекционных заболеваний, включая такие вирусные инфекции, как COVID-19 и лихорадка денге [12, 13, 17].

Применение прогностических критериев позволяет повысить достоверность клинической диагностики в начале заболевания. В одном из исследований предлагается использовать раннее выявление в остром периоде ИКБ или микст-инфекции КЭ с ИКБ иммунологических критериев хронизации инфекционного процесса. В случае моноинфекции ЭФ ИКБ и микст-инфекции ИКБ с КЭ такими предикторами, имеющими среднее или хорошее качество прогноза, были повышенные уровни интерлейкина 8 и общего IgM в сыворотке крови, снижение общего IgG и ряда других показателей [10, 11]. Других математических моделей, позволяющих проводить ранний предварительный дифференциальный диагноз между смешанной инфекцией ЭФ ИКБ с ЛФ КЭ и моноинфекцией ЭФ ИКБ, в доступной литературе нет. Вместе с тем разработанная нами модель применима только для взрослых пациентов с лёгкой и средней степенью тяжести микст-инфекции ЭФ ИКБ с ЛФ КЭ без признаков поражения нервной системы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлено, что из всех проанализированных клинических и лабораторных параметров у больных ранними предикторами предварительного диагноза острой смешанной инфекции ЭФ ИКБ с ЛФ КЭ по сравнению с моноинфекцией ЭФ ИКБ в первую неделю заболевания были повышенные уровни средних значений максимальной высоты лихорадки ($COV > 37,5$ °C; $AUC = 0,87$), показателя интенсивности синдрома интоксикации ОСИ ($COV > 4,0$ балла; $AUC = 0,71$), абсолютного числа лейкоцитов ($COV > 8,0 \times 10^9/л$; $AUC = 0,64$) и относительного числа NEUT ($COV > 59,8$ %; $AUC = 0,71$) в гемограмме, повышенные уровни средних значений гематологических индексов – ЛИИО ($COV > 2,0$ усл. ед.; $AUC = 0,67$) и НЛИ ($COV > 3,0$ усл. ед.; $AUC = 0,65$), а также снижение уровней абсолютного количества PLT ($COV < 229,0 \times 10^9/л$; $AUC = 0,77$), относительного количества EO ($COV < 2,20$ %; $AUC = 0,72$) и BASO ($COV < 0,40$ %; $AUC = 0,79$) в периферической крови.

Кроме того, из числа качественных клинических параметров у больных смешанной инфекцией ЭФ ИКБ и ЛФ КЭ по сравнению с больными моноинфекцией ЭФ ИКБ в первую неделю заболевания были повышены шансы иметь фебрильную лихорадку, слабость, головную боль и болезненность движения глаз, а симптомы менингизма встречались только у пациентов с микст-инфекцией, что в целом свидетельствует о том, что смешанная инфекция ЭФ ИКБ и ЛФ КЭ чаще протекает клинически более тяжело по сравнению с моноинфекцией ЭФ ИКБ.

На основании полученных данных были разработаны две модели логистической регрессии, базирующихся на доступных в клинической практике методах, позволяющих рассчитать вероятность предварительного диагноза микст-инфекции ЭФ ИКБ с ЛФ КЭ по сравнению с моноинфекцией ЭФ ИКБ с отличным качеством прогноза ($AUC = 0,90$ и $AUC = 0,91$ соответственно) и с очень хорошими чувствительностью (85 %) и специфичностью (83 %).

Финансирование

Исследование выполнено за счёт гранта Российского научного фонда № 22-15-20010 (<https://rscf.ru/project/22-15-20010>) и средств администрации Томской области.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Субботин А.В., Семенов В.А., Етенко Д.А. Проблема современных смешанных нейроинфекций, передающихся иксодовыми клещами. *Архивъ внутренней медицины*. 2012; 2(4): 35-39. [Subbotin AV, Semenov VA, Etenko DA. The problem of modern mixed neuroinfections transmitted by ixodid ticks. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2012; (2): 35-39. (In Russ.)]. doi: 10.20514/2226-6704-2012-0-2-35-39
2. Бондаренко А.Л., Зыкова И.В., Аббасова С.В., Тихомолова Е.Г., Нехорошкина Е.Л. Микст-инфекция клещевого энцефалита и иксодовых клещевых боррелиозов. *Инфекционные болезни*. 2011; 9(4): 54-63. [Bondarenko AL, Zyкова IV, Abbasova SV, Tikhomolova EG, Nekhoroshkina EL. Mixed infection of tick-borne encephalitis and ixodes tick-borne borrelioses. *Infectious Diseases*. 2011; 9(4): 54-63. (In Russ.)].
3. Конькова-Рейдман А.Б., Злобин В.И. Клинический полиморфизм иксодовых клещевых боррелиозов (микст-инфекция с клещевым энцефалитом) на территории Южно-Уральского региона России. *Сибирский медицинский журнал* (Иркутск). 2011; (1): 17-20. [Konkova-Reidman AB, Zlobin VI. Clinical polymorphism of ixodes tick-borne borrelioses (mixed infection with tick-borne encephalitis) on the territory of South-Ural region of Russia. *Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2011; (1): 17-20. (In Russ.)].
4. Krylova NV, Smolina TP, Leonova GN. Molecular mechanisms of interaction between human immune cells and Far Eastern tick-borne encephalitis virus strains. *Viral Immunol*. 2015; 28(5): 272-281. doi: 10.1089/vim.2014.0083
5. Конькова-Рейдман А.Б., Злобин В.И., Тарасов В.Н., Тарасов Д.В., Ратникова Л.И., Рольщиков О.Б., и др. Этиопатогенетические и клинические особенности иксодовых клещевых боррелиозов в природных очагах Южного Урала. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2010; 5(54): 24-34. [Konkova-Rejdman AB, Zlobin VI, Tarasov VN, Tarasov DV, Ratnikova LI, Rolshchikov OB, et al. Aetiopathogenetic and clinical features of ixodes tick-borne borreliosis in the South Ural natural focuses. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2010; 5(54): 24-34. (In Russ.)].
6. Миноранская Н.С., Миноранская Е.И. Клинико-эпидемиологическая характеристика микст-инфекции клещевого боррелиоза и клещевого энцефалита в Красноярском крае. *Казанский медицинский журнал*. 2013; 94(2): 211-215. [Minoranskaya NS, Minoranskaya EI. Clinical and epidemiologic characteristics of lyme borreliosis and tick-borne encephalitis mixed infections in Krasnoyarsk kray. *Kazan Medical Journal*. 2013; 94(2): 211-215. (In Russ.)]. doi: 10.17816/KMJ1591
7. Андропова Н.В., Миноранская Н.С., Миноранская Е.И. Специфический иммунный ответ и некоторые отдаленные результаты при остром течении иксодового клещевого боррелиоза и микст-инфекции клещевого энцефалита и иксодового клещевого боррелиоза. *Сибирский медицинский журнал* (Иркутск). 2011; 100(1): 54-57. [Andronova NV, Minoranskaya NS, Minoranskaya EI. The specific immune response and some remote results in the acute course of tick-borne borreliosis and mixed-infection of tick-borne encephalitis and tick-borne borreliosis. *Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2011; 100(1): 54-57. (In Russ.)].
8. Леонова Г.Н., Шутикова А.Л., Попов А.Ф., Щелканов М.Ю. Верификация случая микст инфекции болезни Лайма, клещевого энцефалита и COVID-19. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(5-2): 67-73. [Leonova GN, Shutikova AL, Popov AF, Shchelkanov MYu. Verification of a case of mixed infection with Lyme disease, tick-borne encephalitis and COVID-19. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(5-2): 67-73. (In Russ.)]. doi: 10.29413/ABS.2022-7.5-2.7
9. Помогаева А.П., Обидина О.В., Караваева М.О. Гематологические критерии прогнозирования течения иксодового клещевого боррелиоза у детей. *Детские инфекции*. 2014; 13(4): 23-27. [Pomogaeva AP, Obidina OV, Karavaeva MO. Hematological parameters in predicting of the course of Lyme borreliosis in children. *Children Infections*. 2014; 13(4): 23-27. (In Russ.)]. doi: 10.22627/2072-8107-2014-13-4-23-27
10. Миноранская Н.С., Усков А.Н., Сарап П.В. Значение иммунного статуса для прогноза хронизации боррелиозной инфекции. *Журнал инфектологии*. 2014; 6(1): 35-40. [Minoranskaya NS, Uskov AN, Sarap PV. Importance of immune status for prognosis chronic borreliosis infections. *Journal Infectology*. 2014; 6(1): 35-40. (In Russ.)]. doi: 10.22625/2072-6732-2014-6-1-35-40
11. Миноранская Н.С., Сарап П.В., Андропова Н.В., Миноранская Е.И. Клинико-лабораторные предикторы прогноза исходов иксодовых клещевых боррелиозов. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2015; 70(3): 378-385. [Minoranskaya NS, Sarap PV, Andronova NV, Minoranskaya EI. Clinical and laboratory predictors for forecasting the outcomes of ixodes tick-borne borreliosis. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2015; 70(3): 378-385. (In Russ.)]. doi: 10.15690/vramn.v70i3.1337
12. Kilercik M, Demirelce Ö, Serdar MA, Mikailova P, Serteser M. A new haematocytometric index: Predicting severity and mortality

risk value in COVID-19 patients. *PLoS One*. 2021; 16(8): e0254073. doi: 10.1371/journal.pone.0254073

13. Chaloeuwong J, Tantiworawit A, Rattanathammethee T, Hantrakool S, Chai-Adisaksoha C, Rattarittamrong E, et al. Useful clinical features and hematological parameters for the diagnosis of dengue infection in patients with acute febrile illness: A retrospective study. *BMC Hematol*. 2018; 18: 20. doi: 10.1186/s12878-018-0116-1

14. Лобзин Ю.В., Усков А.Н., Козлов С.С. *Лайм-боррелиоз: иксодовые клещевые боррелиозы*. СПб.: Фолиант; 2000. [Lobzin YuV, Uskov AN, Kozlov SS. *Lyme borreliosis: Ixodid tick-borne borreliosis*. Saint Peterburg: Foliant; 2000. (In Russ.)].

15. Филатова Е.Н., Ильинских Е.Н., Решетова А.В., Пучкова Н.Н., Портнягина Е.В., Петрова Е.И., и др. Разработка моделей количественной оценки риска тяжёлого течения лихорадочной формы клещевого энцефалита. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(5-1): 129-138. [Filatova EN, Ilyinskikh EN, Reshetova AV, Puchkova NN, Portnyagina EV, Petrova EI, et al. Development of score models for severe course risk assessment of febrile form of tick-borne encephalitis. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(5-1): 129-138. (In Russ.)]. doi: 10.29413/ABS.2022-7.5-1.14

16. Kowalska-Kępczyńska A, Mleczo M, Domerecka W, Krasowska D, Donica H. Assessment of immune cell activation in pemphigus. *Cells*. 2022; 11(12): 1912. doi: 10.3390/cells11121912

17. Гребенникова И.В., Лидохова О.В., Макеева А.В., Болотских В.И., Бердников А.А., Савченко А.П., и др. Возрастные аспекты изменения лейкоцитарных индексов при COVID-19. *Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья*. 2022; (87): 9-15. [Grebennikova IV, Lidokhova OV, Makeeva AV, Bolotских VI, Berdnikov AA, Savchenko AP, et al. Age-depended changes of leukocyte indices in COVID-19. *Medical Scientific Bulletin of Central Chernozemye*. 2022; (87): 9-15. (In Russ.)]. doi: 10.18499/1990-472X-2022-0-87-9-15

18. Мирошниченко А.П., Степанов Е.Н. Значение показателей периферической крови и лейкоцитарных индексов для оценки острого воспалительного процесса в околоносовых пазухах. *Российская оториноларингология*. 2014; 4(71): 75-77. [Miroshnichenko AP, Stepanov EN. Diagnostic value of hematologic indicators and leucocytes indexes for estimating an acute inflammation at sinus nasals. *Russian Otorhinolaryngology*. 2014; 4(71): 75-77. (In Russ.)].

19. Островский В.К., Родионов П.Н., Макаров С.В. Некоторые критерии в оценке тяжести течения и прогноза при разных формах острого панкреатита. *Анестезиология и реаниматология*. 2012; (3): 56-59. [Ostrovskiy VK, Rodionov PN, Makarov SV. Some of criteria in the evaluation of severity and prognosis with different forms of acute pancreatitis. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology*. 2012; (3): 56-59. (In Russ.)].

20. Петри А., Сэбин К. *Наглядная медицинская статистика*; 3-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. [Petrie A, Sabin K. *Medical statistics at a glance*; 3rd edition. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. (In Russ.)].

21. Гржибовский А.М. Анализ номинальных данных (независимые наблюдения). *Экология человека*. 2008; (6): 58-68. [Grjibovski AM. Analysis of nominal data (independent observations). *Human Ecology*. 2008; (6): 58-68. (In Russ.)].

22. Боровиков В.П. *Популярное введение в современный анализ данных в системе STATISTICA*. М.; 2013. [Borovikov VP. *Popular introduction to contemporary data analysis in STATISTICA*. Moscow; 2013. (In Russ.)].

23. Bogovic P, Strle F. Tick-borne encephalitis: A review of epidemiology, clinical characteristics, and management. *World J Clin Cases*. 2015; 3(5): 430-441. doi: 10.12998/wjcc.v3.i5.430

24. Бондаренко А.Л., Сапожникова В.В. Анализ клинико-эпидемиологических, лабораторных показателей и цитокинового статуса у пациентов с эритемной и безэритемной формами иксодового клещевого боррелиоза. *Инфекционные болезни*. 2018; 16(2): 34-42. [Bondarenko AL, Sapozhnikova VV. Analysis of clinical-epidemiological, laboratory parameters and cytokine status in patients with erythematous and non-erythematous forms of ixodes tick borreliosis. *Infectious Diseases*. 2018; 16(2): 34-42. (In Russ.)]. doi: 10.20953/1729-9225-2018-2-34-42

25. Суздальцев А.А., Каравашкин Н.В., Кулагина А.П. Клинико-эпидемиологические аспекты иксодового клещевого боррелиоза в Самарской области. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2021; 16(3): 27-32. [Suzdaltcev AA, Karavashkin NV, Kulagina AP. Clinical and epidemiological aspects of ixodid tick-borne borreliosis in the Samara region. *Bashkortostan Medical Journal*. 2021; 16 (3): 27-32. (In Russ.)].

26. Petnicki-Ocwieja T, Kern A. Mechanisms of *Borrelia burgdorferi* internalization and intracellular innate immune signaling. *Front Cell Infect Microbiol*. 2014; 4: 175. doi: 10.3389/fcimb.2014.00175

Сведения об авторах

Ильинских Екатерина Николаевна – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; профессор кафедры экологии, природопользования и экологической инженерии, ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет», e-mail: infconf2009@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7646-6905>

Филатова Евгения Николаевна – аспирант кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: synamber@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9951-8632>

Семенова Алина Васильевна – ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: wind_of_change95@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5195-3897>

Самойлов Кирилл Владимирович – ординатор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: samoilov.krl@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-8477-8551>

Портнягина Елена Владимировна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: elena.cafedra@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4063-5329>

Минакова Юлия Владимировна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: infsbgm@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0436-8377>

Колганова Галина Николаевна – студентка, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: gala.kolganova_s@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5545-4566>

Information about the authors

Ekaterina N. Ilyinskikh – Dr. Sc. (Med.), Docent, Professor at the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Siberian State Medical University; Professor at the Department of Ecology, Nature Management and Environmental Engineering, National Research Tomsk State University, e-mail: infconf2009@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7646-6905>

Evgenia N. Filatova – Postgraduate at the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Siberian State Medical University, e-mail: synamber@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9951-8632>

Alina V. Semenova – Teaching Assistant at the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Siberian State Medical University, e-mail: wind_of_change95@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5195-3897>

Kirill V. Samoylov – Clinical Resident at the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Siberian State Medical University, e-mail: samoilov.krl@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-8477-8551>

Elena V. Portnyagina – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor at the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Siberian State Medical University, e-mail: elena.cafedra@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4063-5329>

Iuliia V. Minakova – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor at the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Siberian State Medical University, e-mail: infsibgmu@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0436-8377>

Galina N. Kolganova – Student, Siberian State Medical University, e-mail: gala.kolganova_s@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5545-4566>

ЛЕКЦИИ LECTURES

ПРОФИЛАКТИКА ПЕРИОПЕРАЦИОННОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА ПОСЛЕ НЕКАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ И НЕНЕЙРОХИРУРГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ В СВЕТЕ НАУЧНОГО ЗАЯВЛЕНИЯ И РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА И ТРАНЗИТОРНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ АТАКИ АНА/АSА. ЧАСТЬ 2: ПЕРИОПЕРАЦИОННАЯ АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ

Янишевский С.Н.¹,
Коломенцев С.В.^{2,3},
Вознюк И.А.^{3,4},
Савелло А.В.^{2,4},
Шерматюк Е.И.²,
Литвиненко И.В.²

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2, Россия)

² ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации (194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6, Россия)

³ ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта» (236041, г. Калининград, ул. Александра Невского, 14, Россия)

⁴ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России (197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Коломенцев Сергей Витальевич,
e-mail: skolomencev@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Одной из возможных мер, способных улучшить качество оказания медицинской помощи, уменьшить число неблагоприятных исходов, а также достичь целевых значений по применению реперфузионных методов лечения при остром ишемическом инсульте, является совершенствование системы оказания помощи пациентам с внутригоспитальным ишемическим инсультом. Одним из видов внутригоспитального инсульта является периперационный инсульт – инсульт, развившийся во время или спустя 30 дней после выполнения хирургической операции. С момента опубликования в 2014 г. последней фундаментальной работы на тему профилактики периперационного инсульта подходы к первичной и вторичной профилактике, диагностике, консервативному и реперфузионному лечению ишемического инсульта были серьёзно модифицированы. Произошедшие многочисленные изменения создали предпосылки к пересмотру существующих подходов к оказанию помощи при периперационном ишемическом инсульте. В 2021 г. в свет вышли обновлённые документы зарубежных исследователей/ассоциаций, посвящённые проблеме периперационного ишемического инсульта у пациентов некардиохирургического и ненейрохирургического профиля. Во второй части обзора представлены современные данные, посвящённые вопросам периперационной антитромботической профилактики, клинической и инструментальной диагностики, лечения и организации оказания помощи при периперационном ишемическом инсульте у данной категории пациентов. Подробно рассмотрены вопросы применения у пациентов некардиохирургического и ненейрохирургического профиля с периперационным инсультом реперфузионных методов лечения – системной тромболитической терапии и эндоваскулярных вмешательств, в т. ч. приведён мировой опыт их применения «off-label».

Ключевые слова: периперационный инсульт, внутригоспитальный ишемический инсульт, некардиохирургическое и ненейрохирургическое оперативное вмешательство, антитромботическая профилактика, системная тромболитическая терапия, эндоваскулярное вмешательство

Для цитирования: Янишевский С.Н., Коломенцев С.В., Вознюк И.А., Савелло А.В., Шерматюк Е.И., Литвиненко И.В. Профилактика периперационного ишемического инсульта после некардиохирургических и ненейрохирургических операций в свете Научного заявления и Рекомендаций по вторичной профилактике ишемического инсульта и транзиторной ишемической атаки АНА/АSА. Часть 2: периперационная антитромботическая терапия, диагностика, лечение. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(2): 98-111. doi: 10.29413/ABS.2024-9.2.10

Статья поступила: 11.04.2023

Статья принята: 16.04.2024

Статья опубликована: 31.05.2024

PREVENTION OF PERIOPERATIVE ISCHEMIC STROKE AFTER NON-CARDIAC AND NON-NEUROSURGICAL OPERATIONS IN THE LIGHT OF THE SCIENTIFIC STATEMENT AND GUIDELINES FOR THE SECONDARY PREVENTION OF ISCHEMIC STROKE AND TRANSIENT ISCHEMIC ATTACK AHA/ASA 2021. PART 2: PERIOPERATIVE ANTITHROMBOTIC THERAPY, DIAGNOSIS, TREATMENT

Yanisevskiy S.N.¹,
Kolomencev S.V.^{2,3},
Voznjouk I.A.^{3,4},
Savello A.V.^{2,4},
Shermatyuk E.I.²,
Litvinenko I.V.²

¹ Almazov National Medical
Research Centre (Akkuratova str. 2,
Saint Petersburg 197341,
Russian Federation)

² Kirov Military Medical Academy
(Akademika Lebedeva str. 6,
Saint Petersburg 194044,
Russian Federation)

³ Immanuel Kant Baltic Federal University
(Aleksandra Nevskogo str. 14, Kaliningrad
236041, Russian Federation)

⁴ Pavlov First Saint Petersburg
State Medical University (Lva Tolstogo str.
6-8, Saint Petersburg 197022,
Russian Federation)

Corresponding author:

Sergey V. Kolomencev,

e-mail: skolomencev@yandex.ru

ABSTRACT

One of the possible measures that can enhance the quality of medical care, reduce the number of adverse outcomes, and also achieve target values for the use of reperfusion methods of treatment for acute ischemic stroke is to improve the system of care for patients with in-hospital ischemic stroke. One type of in-hospital stroke is perioperative stroke that develops during or 30 days after surgery. Since the publication in 2014 of the last fundamental work on the prevention of perioperative stroke, the approaches to primary and secondary prevention, diagnosis, conservative and reperfusion treatment of ischemic stroke have been seriously modified. The numerous changes have created the preconditions for a revision of existing approaches to providing care for patients with perioperative ischemic stroke. In 2021, updated documents from foreign researchers/associations on the perioperative ischemic stroke in non-cardiac and non-neurosurgical patients were published. The second part of our review presents current data on the perioperative antithrombotic prophylaxis, clinical and instrumental diagnosis, treatment and organization of care for perioperative ischemic stroke in this category of patients. The issues of using reperfusion treatment methods in non-cardiac and non-neurosurgical patients with perioperative stroke, such as systemic thrombolytic therapy and endovascular interventions, are discussed in detail, including the world experience of their "off-label" use.

Key words: perioperative stroke, in-hospital ischemic stroke, non-cardiac and non-neurosurgical operative treatment, antithrombotic prophylaxis, systemic thrombolytic therapy, endovascular intervention

For citation: Yanisevskiy S.N., Kolomencev S.V., Voznjouk I.A., Savello A.V., Shermatyuk E.I., Litvinenko I.V. Prevention of perioperative ischemic stroke after non-cardiac and non-neurosurgical operations in the light of the Scientific Statement and Guidelines for the Secondary Prevention of Ischemic Stroke and Transient Ischemic Attack AHA/ASA 2021. Part 2: Perioperative antithrombotic therapy, diagnosis, treatment. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(2): 98-111. doi: 10.29413/ABS.2024-9.2.10

Received: 11.04.2023

Accepted: 16.04.2024

Published: 31.05.2024

ВВЕДЕНИЕ

Во всём мире лечение ишемического инсульта является чрезвычайно важной медицинской и социальной проблемой ввиду значительной частоты развития, высоких показателей смертности и инвалидизации. Доля внутригоспитальных ишемических инсультов (ВГИИ), по данным зарубежных источников, находится в широком диапазоне и составляет от 4 % до 17 % от всех ишемических инсультов, развивающихся в популяции [1, 2]. ВГИИ даже с учётом поправки на большую коморбидность стационарных пациентов требует больших сроков госпитализации, характеризуется худшими исходами, включая более высокую смертность и тяжёлую инвалидизацию по сравнению с пациентами с внегоспитальными инсультами [1, 3]. Важным дополнительным фактором риска развития ВГИИ является ятрогенный. У пациентов с периперационным ишемическим инсультом (ПИ) наибольшие риски связаны как непосредственно с самим оперативным вмешательством, так и с вынужденной модификацией схемы антитромботической терапии в периперационном периоде. Последняя должна осуществляться в строгом соответствии с действующими клиническими рекомендациями и протоколами оказания помощи.

Парадигмой оказания помощи при любом ВГИИ, в т. ч. при ПИ, является то, что каждый пациент с данной патологией при наличии клинических показаний и отсутствии противопоказаний, априори является обязательным кандидатом для применения реперфузионных методов лечения. У данных пациентов по определению отсутствует самая частая причина отказа от применения системной тромболитической терапии (сТЛТ) и/или механической тромбэмболизии (МТЭ) – госпитализация в стационар вне «терапевтического/хирургического окна», т. е. на момент развития инсульта пациенты уже находятся в лечебном учреждении. Это налагает на медицинский персонал учреждения дополнительную ответственность, а неприменение методов экстренной реперфузии при ВГИИ/ПИ должно быть предметом разбирательства и тщательного анализа причин, приведших к отказу от реперфузионного лечения.

В 2021 г. было опубликовано Научное заявление Американской ассоциации кардиологов/Американской ассоциации по борьбе с инсультом (AHA/ASA, American Heart Association/American Stroke Association) «Perioperative neurological evaluation and management to lower the risk of acute stroke in patients undergoing noncardiac, nonneurological surgery», обобщающее современные представления о проблеме ПИ у пациентов после некардиохирургических и ненейрохирургических операций [4]. Также в 2021 г. вышли в свет рекомендации AHA/ASA по вторичной профилактике ишемического инсульта и транзиторной ишемической атаки [5], дополняющие в части, касающейся вопросов профилактики ПИ, Научное заявление AHA/ASA 2021 г. Во второй части нашего обзора изложены обобщённые современные представления о правилах периперационной антитромботической терапии, диагностики и лечения ПИ.

Антитромботическая терапия

Пациенты с факторами риска цереброваскулярных заболеваний часто принимают антитромботические (антикоагулянтные и антиагрегантные) препараты. Отмена данных препаратов в периперационном периоде с целью снижения риска периперационного кровотечения приводит к потенциальному увеличению риска тромбозов и тромботических осложнений. Поэтому при отмене антитромботических препаратов необходимо максимально точно учитывать индивидуальные риски пациента, причём не только ПИ (кардиоэмболического), но и других системных тромботических осложнений. Для принятия решения о прерывании антитромботической терапии следует руководствоваться классификацией инвазивных состояний и ассоциированного с ними риска кровотечений [6] (табл. 1):

При большинстве хирургических операций (кроме нейрохирургии и простатэктомии) антиагрегантная терапия препаратами ацетилсалициловой кислоты (АСК) должна быть продолжена. В случае высокого риска кровотечения АСК отменяют за 5 дней до операции. Время отмены клопидогрела составляет 5 суток до операции, тикагрелора – 3 дня, прасугрела – 7 дней. Пациентам, принимающим двойную антиагрегантную терапию после недавнего стентирования и имеющим низкий риск периперационного кровотечения, прерывать антиагрегантную терапию не рекомендуется. Если риск периперационного кровотечения высокий, плановое хирургическое вмешательство должно быть отложено. Если же оперативное вмешательство отложить невозможно, приём АСК должен быть продолжен, а клопидогрел или тикагрелор следует отменить за 5 дней до операции (прасугрел – за 7 дней) [7].

В соответствии с современными рекомендациями после операций по замене клапанов сердца антагонисты витамина К (ABK) назначаются всем пациентам с механическим клапаном вне зависимости от степени риска (табл. 2); пациентам с биопротезами рекомендован приём ABK в течение 3 месяцев после операции; после транскатетерной имплантации аортального клапана (TAVI, transcatheter aortic valve implantation) рекомендован приём антиагрегантов [8]:

Рекомендации по профилактике ПИ 2021 г., основываясь на руководящих документах Американской коллегии хирургов (ACS, American College of Surgeons), содержат последние подходы к антитромботическому лечению в периперационных условиях. Они предполагают ограничение использования гепариновых мостиков в периперационном периоде (в первую очередь у пациентов с высоким риском тромбозов) и указывают на то, что продолжение приёма низких доз аспирина у пациентов, которым ранее не выполнялось чрескожное коронарное вмешательство, приводит к более высокому риску периперационного кровотечения без снижения частоты развития нефатального инфаркта миокарда (ИМ) или смерти. Тромбозовый периперационный риск у пациентов с фибрилляцией предсердий соответствует баллам по Шкале оценки риска инсульта и системной тромбозов у пациентов с фибрилляцией предсердий CHA₂DS₂-VASc (0 – низкий, 1 – умеренный,

ТАБЛИЦА 1

**КЛАССИФИКАЦИЯ ПЛАНОВЫХ ХИРУРГИЧЕСКИХ
ВМЕШАТЕЛЬСТВ ПО РИСКУ КРОВОТЕЧЕНИЙ**

Хирургические вмешательства с минимальным риском кровотечений и не требующие отмены антикоагулянтов	1. Стоматологические вмешательства: – удаление 1–3 зубов; – операция на пародонте; – вскрытие абсцесса; – установка импланта; 2. Операции по поводу катаракты или глаукомы. 3. Эндоскопические процедуры без биопсии или резекции. 4. Поверхностные операции (вскрытие абсцесса, малые дерматологические резекции и т. д.).
Вмешательства с умеренным риском кровотечений	1. Эндоскопия с биопсией. 2. Биопсия предстательной железы или мочевого пузыря. 3. Радиочастотная абляция или имплантация электрокардиостимулятора. 4. Некоронарная ангиография. 5. Имплантация кардиовертеров-дефибрилляторов или водителей ритма.
Вмешательства с высоким риском кровотечений	1. Спинальная или эпидуральная анестезия. 2. Люмбальная пункция. 3. Сердечно-сосудистые и торакальные вмешательства. 4. Абдоминальная хирургия и хирургия полости таза. 5. Биопсия печени/почек. 6. Трансуретральная резекция предстательной железы. 7. Ударно-волновая литотрипсия. 8. Нейрохирургические вмешательства. 9. Большие хирургические вмешательства с обширным повреждением тканей (реконструктивная пластическая хирургия, хирургия злокачественных новообразований, большие ортопедические вмешательства). 10. Катетеризация полостей сердца чрезбедренным доступом.
Вмешательства с высоким риском кровотечений и повышенным риском тромбоэмболии	1. Сложная левосторонняя абляция (изоляция устья лёгочных вен, абляции при желудочковой тахикардии).

TABLE 1

**CLASSIFICATION OF ELECTIVE SURGICAL INTERVENTIONS
ACCORDING TO THE RISK OF BLEEDING**

ТАБЛИЦА 2

**СТРАТИФИКАЦИЯ РИСКА ПЕРИОПЕРАЦИОННЫХ
ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ**

TABLE 2

**RISK STRATIFICATION OF PERIOPERATIVE
THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS**

Степень риска	Показания к терапии антагонистами витамина К		
	Механический сердечный клапан	Фибрилляция предсердий	Венозная тромбоэмболия
Высокая	• Любой протез митрального клапана • Любой шариковый или поворотный-дисковый протез аортального клапана • Недавний (в течение 6 месяцев) инсульт или транзиторная ишемическая атака	• Оценка по CHA₂DS₂-VASc – 2 балла и более • Недавний (в течение 3 месяцев) инсульт или транзиторная ишемическая атака • Ревматическая болезнь клапанов сердца	• Недавняя (в течение 3 месяцев) ВТЭ • Тяжёлая тромбофилия (например, дефицит белка C, белка S или анти-тромбина) • Антифосфолипидный синдром • Множественные врождённые аномалии
Средняя	Двустворчатый механический протез аортального клапана и ≥ 1 из следующих факторов риска: фибрилляция предсердий, инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе, артериальная гипертензия, диабет, застойная сердечная недостаточность, возраст > 75 лет.	Оценка по CHA ₂ DS ₂ -VASc – 1 балл	• ВТЭ в течение последних 3–12 месяцев • Тромбофилия с умеренным риском тромбоэмболических осложнений (например, гетерозиготный фактор V Лейдена или мутация гена протромбина) • Рецидивирующая ВТЭ • Активный онкологический процесс (лечение в течение 6 месяцев или паллиативное лечение)
Низкая	Двустворчатый механический протез аортального клапана без фибрилляции предсердий и других факторов риска инсульта	Оценка по CHA ₂ DS ₂ -VASc – 0 баллов (при условии отсутствия в анамнезе инсульта или транзиторной ишемической атаки)	ВТЭ > 12 месяцев назад и отсутствие других факторов риска

Примечание. ВТЭ – венозная тромбоэмболия; CHA₂DS₂-VASc – Шкала оценки риска инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий.

2 – высокий), а также зависит от времени, прошедшего с момента тромбоза глубоких вен: лечение более 3 ме-

сяцев – низкий и умеренный риск; лечение менее 3 месяцев – высокий риск тромбоземболии (ТЭ) [4] (табл. 3):

ТАБЛИЦА 3

ПРИНЦИПЫ ПЕРИОПЕРАЦИОННОГО ПРИМЕНЕНИЯ АНТИТРОМБОТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

TABLE 3

PRINCIPLES OF PERIOPERATIVE USE OF ANTITHROMBOTIC DRUGS

Область применения	Рекомендации
Стратификация рисков периоперационной тромбоземболии	
Оценка тромбоземболического риска при неклапанной ФП	Стратификация рисков по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc
Тромбоземболический риск у пациентов после протезирования клапанов сердца	Стратификация риска в зависимости от типа клапана, его локализации и индивидуальных факторов риска ТЭ (ФП, ТЭ в анамнезе)
Риск ВТЭ	Стратифицировать в соответствии со временем, прошедшим с момента постановки диагноза, и индивидуальными факторами риска (рак, тромбофилия); плановую операцию следует отложить на ≥ 3 месяца после постановки диагноза ВТЭ
Ишемическая болезнь сердца, риск коронарной тромбоземболии	Плановую операцию следует отложить на ≥ 14 дней для баллонной ангиопластики, 30 дней – для установки стента из чистого металла, 1 год – для установки стента с лекарственным покрытием
Риск тромбоземболического инсульта	Плановую операцию следует отложить на ≥ 9 месяцев после ишемического инсульта
Тромбоземболический риск у пациентов с заболеваниями периферических артерий	Хирургическое обследование пациентов, получающих антитромботические препараты по поводу симптомного заболевания периферических артерий, должно проходить с привлечением специалиста по лечению сосудистых заболеваний (сосудистого хирурга)
Стратификация риска кровотечения	
Риск кровотечения, присущий характеристике пациента	Стратификация риска по шкале HAS-BLED
Риск кровотечения, присущий характеристике операции	В значительной степени субъективное решение от имени оперирующего хирурга; большинство операций, относящихся к компетенции общего хирурга, будут классифицироваться как вмешательства с низким риском
Применение антитромботических мостиков (bridging-терапии) в периоперационном периоде	
Антитромбоцитарная терапия	В настоящее время нет доказательств, свидетельствующих о пользе применения антитромбоцитарных «мостиков» в периоперационном периоде при временной отмене ПОАК
Терапия ПОАК	В настоящее время нет доказательств, свидетельствующих о пользе применения гепариновых «мостиков» у пациентов, принимающих ПОАК
Терапия варфарином	Применяется у пациентов с высоким риском ВТЭ; последний приём варфарина – за 5 дней до плановой операции (общая цель – снижение МНО < 1,5), при снижении МНО ниже терапевтического диапазона – начать приём НМГ в терапевтической дозе, прекратить за 24 ч до операции; возобновление приёма варфарина через 24 ч после операции; возобновление приёма НМГ через 48–72 ч после операции до достижения целевых значений МНО
Стратегия управления периоперационными антитромботическими препаратами	
Гепарины	
Внутривенное введение НФГ	Воздержаться от введения за 4–6 ч перед плановой операцией
Подкожное введение НФГ	Воздержаться от введения за 12–24 ч перед плановой операцией. Возобновление через 6–12 ч при низком риске послеоперационных кровотечений и через 48 ч при высоком риске послеоперационных кровотечений
НМГ	Воздержаться от введения за 24 ч перед операцией; возобновить через 48–72 ч после операции. Возобновление использования НМГ у пациентов после небольших оперативных вмешательств и с умеренным риском послеоперационного кровотечения в профилактической дозе возможно через 12 ч после операции, в терапевтической дозе – через 24 ч. В случае высокого риска послеоперационных кровотечений возобновление использования НМГ откладывается до 24–48 ч
Варфарин	Прекратить приём за 5 дней перед плановой операцией; возобновить приём в предыдущей дозе через 12–24 ч после операции
Пероральные антикоагулянты	

ТАБЛИЦА 3 (продолжение)

ПРИНЦИПЫ ПЕРИОПЕРАЦИОННОГО ПРИМЕНЕНИЯ
АНТИТРОМБОТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

TABLE 3 (continued)

PRINCIPLES OF PERIOPERATIVE USE OF ANTITHROMBOTIC
DRUGS

Дабигатран у пациентов с нормальной функцией почек (клиренс креатинина > 80 мл/мин)	Прекратить приём за 2 дня перед операцией с высоким риском кровотечения и за 1 день перед операцией с низким риском кровотечения; возобновить через 2–3 дня после операции с высоким риском кровотечения и через 1 день после операции с низким риском кровотечения
Дабигатран у пациентов с умеренно сниженной функцией почек (клиренс креатинина 50–79 мл/мин)	Прекратить приём за 3 дня перед операцией с высоким риском кровотечения и за 1,5 дня (36 ч) перед операцией с низким риском кровотечения; возобновить через 2–3 дня после операции с высоким риском кровотечения и через 1 день после операции с низким риском кровотечения
Дабигатран у пациентов с существенно сниженной функцией почек (клиренс креатинина 30–49 мл/мин)	Прекратить приём за 4 дня перед операцией с высоким риском кровотечения и за 2 дня перед операцией с низким риском кровотечения; возобновить через 2–3 дня после операции с высоким риском кровотечения и через 1 день после операции с низким риском кровотечения
Ривароксабан, апиксабан, эдоксабан у пациентов с функцией почек от нормальной до существенно сниженной (клиренс креатинина 30 мл/мин и более)	Прекратить приём за 2 дня перед операцией с высоким риском кровотечения и за 1 день перед операцией с низким риском кровотечения; возобновить через 2–3 дня после операции с высоким риском кровотечения и через 1 день после операции с низким риском кровотечения
Ривароксабан, апиксабан, эдоксабан у пациентов с резко сниженной функцией почек (клиренс креатинина 15–29 мл/мин)	Прекратить приём за 2,5 дня (60 ч) перед операцией с высоким риском кровотечения и за 2 дня перед операцией с низким риском кровотечения; возобновить через 2–3 дня после операции с высоким риском кровотечения и через 1 день после операции с низким риском кровотечения
Антиагреганты	
Аспирин	Прекратить приём за 7–10 дней перед операцией с высоким риском кровотечения у пациентов, у которых не было ЧКВ; возобновить, когда риск кровотечения уменьшится. Для пациентов с недавним ЧКВ необходима дополнительная консультация кардиолога
Клопидогрель, прасугрел, тикагрелол	Прекратить приём за 5–7 дней перед любой операцией; возобновить по минованию риска кровотечения
Действия при экстренных операциях	
Нефракционированный гепарин	Медленное болюсное в/в введение раствора протамина сульфата в дозе 1 мг/100МЕ НФГ, введённого за последние 2–3 часа
Низкомолекулярные гепарины	Эффективного антидота нет. Протамина сульфат ингибирует около 50 % активности НМГ. В/в введение раствора протамина сульфата в дозе 1 мг/100 анти-Ха НМГ. Инфузия 4-компонентного КПК или свежезамороженной плазмы
Антагонисты витамина К	Назначить витамин К и 4-факторный КПК пациентам с повышенным МНО, вторичным по отношению к варфарину, у которых наблюдается активное кровотечение или требуется срочная операция; при отсутствии КПК – использование свежезамороженной плазмы (15–20 мл/кг)
Дабигатран	Назначить идаруцизумаб (5 мг, доза стандартна, не зависит от других причин) пациентам с признаками значительного уровня дабигатрана (по истории приёма – менее 12 ч с последнего приёма или по лабораторным показателям – повышенное тромбиновое время), у которых наблюдается кровотечение или требуется экстренная операция. При отсутствии идаруцизумаба – использование 4-факторного КПК (50 Ед/кг)
Другие ПОАК	Назначить трансфузию 4-факторного КПК (50 Ед/кг) для частичного восстановления у пациентов с признаками активного ингибитора фактора Ха по мере необходимости в экстренной ситуации
Антитромбоцитарное средство	Переливать 1 дозу тромбоцитарной массы непосредственно перед операцией и повторно вводить по мере необходимости для продолжающегося кровотечения

Примечание. ФП – фибрилляция предсердий; ПОАК – пероральные антикоагулянты; HAS-BLED – Шкала оценки риска кровотечений при мерцательной аритмии; МНО – международное нормализованное отношение; НМГ – низкомолекулярный гепарин; НФГ – нефракционированный гепарин; ЧКВ – чрескожные коронарные вмешательства; в/в – внутривенно; КПК – концентрат протромбинового комплекса.

Диагностика периоперационного инсульта

Около половины всех периоперационных инсультов (ПИ) развиваются в течение первых 24 ч после вы-

полнения оперативных вмешательств [9–11]. Выявление симптомов инсульта у пациентов в периоперационном периоде является сложной клинической зада-

чей, особенно у интубированных пациентов, в периоде остаточных эффектов послеоперационной анестезии, действия опиоидных анальгетиков и других психоактивных препаратов. Традиционно принято считать, что отличительной характеристикой острого инсульта является внезапное развитие очагового неврологического дефицита. Однако для ПИ это утверждение не всегда является справедливым. В послеоперационном периоде точное начало симптомов не всегда удаётся определить точно, т. к. клиническая картина дебюта ПИ может быть не фокальной, а заключаться в изменении психического статуса (в т. ч. в развитии делирия), появлении вегетативных нарушений, задержке восстановления уровня сознания после общей анестезии. Отмена лекарственных препаратов, влияющих на уровень сознания и психический статус в периоперационном периоде, способна повысить информативность неврологического осмотра у пациентов с подозрением на ПИ [10].

В проспективном когортном исследовании M. Rudd и соавт. (2016) было установлено, что пациентам с ВГИИ значительно реже выполнялась сТЛТ, а оказание помощи характеризовалось большей вероятностью задержек при выполнении нейровизуализационных исследований и проведении тромболизиса по сравнению с пациентами, госпитализированными с подозрением на инсульт в экстренном порядке. В данном исследовании более 60 % ВГИИ носили периоперационный (в т. ч. интраоперационный) характер, диагностировались в хирургических отделениях или непосредственно в ангиографических кабинетах [12].

С целью раннего выявления симптомов инсульта после оперативных вмешательств в период нахождения пациентов в палатах послеоперационного наблюдения рекомендуется регулярное проведение неврологических осмотров у пациентов с высоким риском, включая оценку уровня возбуждения, речевых и двигательных функций. Сотрудникам этих подразделений (в первую очередь анестезиологам) может потребоваться дополнительная подготовка для проведения неврологических обследований. Для выявления симптомов инсульта на догоспитальном этапе и в отделениях неотложной помощи к настоящему времени разработано достаточное количество диагностических шкал. Однако эффективность ни одной из них в настоящее время не подтверждена для диагностики инсульта в периоперационных условиях [12]. Единственной шкалой, продемонстрировавшей достаточную эффективность для диагностики инсульта в периоперационном периоде после кардиохирургических, нейрохирургических операций и операций на каротидных артериях в одном из исследований, являлась сокращённая версия шкалы NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) [13–15], которая рекомендуется АНА как более быстрый вариант оценки неврологического дефицита в периоперационных условиях по сравнению со стандартной шкалой NIHSS [16] (табл. 4):

ТАБЛИЦА 4
МОДИФИЦИРОВАННАЯ ШКАЛА NIHSS (MNIHSS)
TABLE 4
MODIFIED NIHSS (MNIHSS)

Вопросы	Баллы
Вопросы о месяце и возрасте	
Оба ответа правильные	0
Один ответ правильный	1
Оба ответа неправильные	2
Команды (открывание глаз и пожимание руки)	
Оба задания выполнены правильно	0
Одно задание выполнено правильно	1
Не выполнены оба задания	2
Взор	
Норма	0
Частичный парез взора	1
Полный парез взора	2
Поля зрения	
Норма	0
Частичная гемианопсия	1
Полная гемианопсия	2
Двусторонняя гемианопсия	3
Сила левой руки	
Нет опускания конечности	0
Медленно опускается в течение 10 секунд	1
Падает в течение 10 секунд	2
Нет сопротивления силе тяжести	3
Нет активных движений	4
Сила правой руки	
Нет опускания конечности	0
Медленно опускается в течение 10 секунд	1
Падает в течение 10 секунд	2
Нет сопротивления силе тяжести	3
Нет активных движений	4
Сила левой ноги	
Нет опускания конечности	0
Медленно опускается в течение 10 секунд	1
Падает в течение 10 секунд	2
Нет сопротивления силе тяжести	3
Нет активных движений	4
Сила правой ноги	
Нет опускания конечности	0
Медленно опускается в течение 10 секунд	1
Падает в течение 10 секунд	2
Нет сопротивления силе тяжести	3
Нет активных движений	4

Чувствительные нарушения	
Нет	0
Есть	1
Афазия	
Речь не изменена	0
Лёгкая афазия	1
Выраженная афазия	2
Мутизм или тотальная афазия	3
Неглект-синдром	
Нет	0
Лёгкий	1
Выраженный	2
Итого	___/31

В качестве альтернативного метода экспресс-диагностики инсульта в периоперационных условиях научное заявление ASA/АНА 2021 г. предлагает использование шкалы Cincinnati Prehospital Stroke Scale (Шкала оценки догоспитального инсульта Цинциннати), хорошо зарекомендовавшей себя при диагностике внегоспитальных инсультов [17]. Если у пациента ненормален хотя бы один из этих трёх пунктов, вероятность ишемического инсульта – 72 %, если ненормальны все три пункта – более 85 % (табл. 5) [18]:

ТАБЛИЦА 5
ШКАЛА ОЦЕНКИ ДОГОСПИТАЛЬНОГО ИНСУЛЬТА ЦИНЦИННАТИ (CPSS)
TABLE 5
CINCINNATI PREHOSPITAL STROKE ASSESSMENT SCALE (CPSS)

Пункты	Баллы
Мимическая мускулатура	
Норма: нет слабости, сила мимической мускулатуры не изменена	0
Патология: есть слабость мимической мускулатуры одной половины лица	1
Сила рук	
Норма: нет слабости, сила в руках не изменена	0
Патология: есть снижение силы в одной руке по сравнению с другой	1
Разговорная речь	
Норма: не нарушена	0
Патология: нарушение артикуляции, афазия любого типа и выраженности	1
Итого	___/3

Организационные аспекты оказания помощи

Клинические рекомендации по диагностике и лечению острого ишемического инсульта, а также разработанные на их основе протоколы созданы для оказания помощи на догоспитальном этапе и для специализированных стационарных отделений, занимающихся лечением инсульта [19]. Аналогичным образом в стационарах должен быть создан отдельный алгоритм действий (протокол), инициируемый врачом, заподозрившим развитие ПИ, и включающий незамедлительное привлечение к оказанию помощи группы специалистов, в задачу которых входит незамедлительная оценка неврологического статуса, обеспечение своевременной нейровизуализации, назначение медикаментозного лечения и определение показаний к реперфузионному лечению [20]. Все медицинские работники должны быть осведомлены о симптомах инсульта и должны иметь право инициировать процедуру оказания медицинской помощи при подозрении на его развитие [21, 22]. Официальные протоколы по оказанию помощи при ПИ должны включать рекомендации по экспресс-оценке следующих параметров клинического состояния: артериального давления, пульса, температуры, уровня глюкозы, обмена веществ; при этом особое внимание должно быть уделено возможным фармакологическим эффектам анестезии. Для исключения внутримозгового кровоизлияния необходимо выполнение бесконтрастной компьютерной томографии (КТ), а для пациентов с подозрением на тромбоз крупной артерии (ТКА) – дополнительной КТ-ангиографии и КТ-перфузии. В некоторых случаях может быть показано выполнение магнитно-резонансной томографии (МРТ) в сокращённом режиме с оценкой диффузионно-перфузионных последовательностей, однако КТ обычно выполняется быстрее, более доступна и лучше переносится пациентам в послеоперационном периоде. Категория пациентов, имеющая показания к проведению СТЛТ и эндоваскулярному вмешательству, должна быть определена как можно раньше. Решение о применении различных методов реперфузионного лечения должно приниматься совместно с участием хирургов, выполнявших оперативное вмешательство, анестезиологов-реаниматологов, неврологов и интервенционных хирургов.

Научное заявление ASA/АНА 2021 г. предлагает следующий алгоритм и временные требования к оказанию помощи пациентам с подозрением на ПИ, представленные в таблице 6 [23].

Эндоваскулярное лечение периоперационного инсульта

Инсульт в результате тромбоза крупной церебральной артерии (ТКЦА) отличается тяжёлым течением и худшими неврологическими исходами, поэтому его лечение требует особого внимания. Доля инсультов вследствие тромбоза ТКЦА составляет > 30 % в популяции и 10,9 % у пациентов при ПИ после кардиохирургических операций [24, 25]. Поскольку механическая тромбэмболектомия (МТЭ) не требует проведения дополнительной антикоагулянтной терапии и превосходит изолированную

ТАБЛИЦА 6
АЛГОРИТМ ОКАЗАНИЯ ПОМОЩИ
ПРИ ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ИНСУЛЬТЕ

TABLE 6
ALGORITHM FOR PROVIDING CARE FOR PERIOPERATIVE
STROKE

Целевые временные показатели	Основные мероприятия при подозрении на развитие инсульта у госпитализированных пациентов	Одновременно выполнять
< 5 мин на выявление симптомов инсульта и уведомление невролога о предполагаемом инсульте < 10 мин от момента выявления симптомов инсульта до начала неврологического осмотра	1. Инициировать начало оказания помощи по протоколу «Инсульт», в т. ч. с помощью телемедицинских технологий. 2. Уведомить анестезиолога и интервенционного хирурга. 3. Оценить пациента с помощью неврологических шкал (CPSS, mNIHSS или NIHSS). 4. Определить уровень глюкозы из пальца (норма < 6,0 ммоль/л). 5. Артериальное давление (уведомлять, если > 185/110 мм рт. ст., корректировать гипотензию). 6. Оценка пульса, температуры. 7. Осуществлять непрерывный кардиомониторинг и пульсоксиметрию (целевые значения оксигенации > 94 %). 8. Выполнить ЭКГ. 9. Произвести забор крови для оценки общего анализа крови (фокус внимания – на количество тромбоцитов), ПТИ/МНО, ПТИ, тропонина. 10. Установить второй в/в катетер для получения лабораторных показателей. 11. Не откладывать выполнение КТ для получения результатов ЭКГ или лабораторных показателей,	1. Установить точное время, когда у пациента не было симптомов инсульта. 2. Удостовериться, что пациент не находится под продолжающимся действием анестезии. 3. Установить связь с родственниками для уточнения анамнеза и получения согласия.
< 25 мин от момента выявления симптомов инсульта до начала КТ/МРТ	1. Бесконтрастная КТ головного мозга, установление телефонной связи со специалистами КТ/МРТ. 2. При подозрении на тромбоз артерии крупного диаметра – КТ-ангиография и КТ-перфузия или (по показаниям) сокращённая МРТ с последовательностями перфузии/диффузии.	
< 45 мин от момента выявления признаков инсульта до получения результатов КТ/МРТ	1. Находиться на связи с представителями рентгенологической службы для быстрого получения информации о результатах выполненного исследования.	
< 60 мин от момента выявления признаков инсульта до начала сТЛТ < 75 мин от момента выявления признаков инсульта до начала эндоваскулярного вмешательства	1. Симптоматика инсульта < 4,5 ч: рассмотреть возможность внутривенного введения алтеплазы наряду с механической эмболизацией при ТКА. 2. Симптоматика инсульта < 24 ч: рассмотреть возможность механической эмболизации при инсульте вследствие ТКА. 3. Неизвестное время появления симптомов, выявленных при пробуждении, при условии благоприятной расширенной визуализации и отсутствии ТКА: рассмотреть возможность внутривенного введения алтеплазы. 4. Отмена антикоагулянтной терапии у пациентов с геморрагическим инсультом, переведённых в отделение неотложной помощи/интенсивной терапии/инсульта или центр инсульта.	Индивидуальное обсуждение риска/пользы со всеми медицинскими специалистами и пациентом/семьёй.

Примечание. ЭКГ – электрокардиография; ПТИ – протромбиновый индекс.

сТЛТ для лечения инсультов вследствие ТКЦА, пациентам с подозрением на ТКЦА (например, при оценке по NIHSS > 6 баллов и/или неврологическом дефиците, связанном с поражением коры полушарий большого мозга, дефиците при неврологическом осмотре) немедленно должны быть выполнены нативная КТ, КТ-ангиография; в случае дебюта инсульта более 6 часов – КТ-перфузионное исследование для определения показаний к МТЭ. Пациентам с острым ишемическим инсультом может быть рекомендовано выполнение сТЛТ при условии, что лечение начато в течение 4,5 часов с момента появления симптомов инсульта или с того момента, когда их видели здоровыми, при условии отсутствия признаков вну-

тричерепного кровоизлияния по данным бесконтрастной КТ [19].

Пациенты с ПИ часто имеют противопоказания к сТЛТ из-за повышенного риска развития послеоперационного кровотечения и могут быть рассмотрены в качестве кандидатов для проведения МТЭ при соответствии временным, клиническим и нейровизуализационным критериям, а также при условии индивидуальной оценки риска/пользы, включающей анализ имеющихся заболеваний, типа недавно проведённой операции и времени с момента её выполнения. Важно подчеркнуть, что МТЭ при ТКЦА может быть выполнена без подготовительного введения антикоагулянтов. В слу-

чае выявления показаний к МТЭ у пациента с ПИ в стационаре, в котором отсутствуют возможности выполнения эндоваскулярного вмешательства, должна быть предусмотрена возможность перевода таких пациентов в более специализированные центры (для Российской Федерации – в регионарные сосудистые центры – *прим. автора*). Процедуры с высоким риском ПИ в идеале должны проводиться только в центрах, способных к проведению МТЭ [26]. Положительный эффект в виде снижения инвалидизации в случае выполнения МТЭ при инсультах вследствие ТКЦА, выполненной в течение 24 ч после появления симптомов инсульта, широко известен [19, 27]. Текущие рекомендации по МТЭ [28] рассчитаны на пациентов, обратившихся за медицинской помощью в течение 6 ч после появления симптомов, и основаны на данных 6 рандомизированных исследований, которые продемонстрировали значительное улучшение функциональных исходов после МТЭ при соблюдении ряда условий (табл. 7).

Два исследования МТЭ расширили временное окно допустимого вмешательства до 24 ч для пациентов с ТКЦА и при отсутствии противопоказаний по данным перфузионной нейровизуализации головного мозга [29, 30]. В исследовании DAWN (DWI or CTP Assessment with Clinical Mismatch in the Triage of Wake-Up and Late Presenting Strokes Undergoing Neurointervention with Trevo) пациенты с появлением симптомов между 6 и 24 ч и несоответствием между клиническими данными и размером инфаркта на основе расширенной визуализации головного мозга, перенёвшие МТЭ, имели значительно улучшенные результаты через 90 дней по сравнению с получившими стандартное лечение [29]. В исследовании DEFUSE 3 (Endovascular Therapy Following Imaging Evaluation for Ischemic Stroke) пациенты с окклюзией внутренней сонной артерии или проксимальных отделов средней мозговой артерии (СМА) и благоприятной нейровизуализационной картиной головного мозга (несоответствие между объёмами ядра церебрального инфаркта и ишемической полутени), получившие лечение с помощью МТЭ, имели статистически значимо меньшие

показатели инвалидизации через 90 дней по сравнению с группой контроля [30]. В настоящее время действующие рекомендации поддерживают применение МТЭ у пациентов с симптомами инсульта от 6 и 24 ч при условии, что они соответствуют критериям отбора, использованным в этих двух исследованиях [19].

Информация об эффективности МТЭ при ПИ ограничена описанием небольшой серии случаев у пациентов после кардиохирургических операций [25, 31, 32] и одного исследования «случай-контроль» с участием 25 пациентов с ПИ после выполнения общехирургических, нейрохирургических операций, вмешательств на открытом сердце или интервенционных сосудистых вмешательств, представленным К. Premat и соавт. (2017) [33]. В данном исследовании успешная реперфузия была достигнута в 76 % случаев, доля симптоматических кровоизлияний составила 8 %, что сопоставимо с результатами, полученными в недавних крупных исследованиях. Однако смертность в исследованной группе была значительно выше, чем в группе контроля, сформированной из пациентов с инсультом, не подвергавшихся оперативному лечению, что, по мнению исследователей, могло быть связано с другими хирургическими заболеваниями или различиями в лечении. Так, например, ни один из 25 пациентов, перенёвших МТЭ, не лечился с помощью сТЛТ альтеплазой по сравнению с 64 % пациентов контрольной группы [33]. Хотя преимущества МТЭ у пациентов с окклюзией других внутричерепных сосудов (передних мозговых артерий, дистальных отделов СМА, позвоночных, базилярной или задних мозговых артерий) или с большей преморбидной инвалидностью не доказаны; такие пациенты при наличии показаний также могут быть рассмотрены в качестве кандидатов для МТЭ [19]. Дополнительные данные метаанализа 17 исследований (1378 пациентов: 1194 случаев МТЭ, 184 медицинских наблюдения) по применению МТЭ у пациентов с пациентами с тяжёлыми инсультами (ранняя оценка КТ по программе ASPECTS < 6 баллов) подтверждают потенциальную пользу от данных вмешательств и в перспективе позволяют рассматривать в качестве потенциальных кан-

ТАБЛИЦА 7
РЕКОМЕНДАЦИИ ПО МЕХАНИЧЕСКОЙ
ТРОМБЭМБОЛЕКТОМИИ С ПОМОЩЬЮ
СТЕНТА-РЕТРИВЕРА

1	Балл по модифицированной шкале инвалидности Рэнкина до инсульта – 0–1 (способен выполнять все обычные действия)
2	Острый неврологический дефицит вследствие острой окклюзии дистальных отделов внутренней сонной артерии или проксимальных отделов средней мозговой артерии
3	Возраст ≥ 18 лет
4	Балл по шкале NIHSS ≥ 6
5	Балл по шкале ASPECTS ≥ 6
6	Лечение начато (пункция бедренной артерии) в течение 6 ч после появления симптомов

Примечание. ASPECTS – Alberta Stroke Programme Early Computed Tomography Score.

TABLE 7
RECOMMENDATIONS FOR MECHANICAL
THROMBEMBOLECTOMY USING A STENT RETRIEVER

дидатов для эндоваскулярных вмешательств пациентов с обширным церебральным ишемическим повреждением, а также при инсульте вследствие окклюзии дистальных сегментов СМА [34–36].

Системная тромболитическая терапия

Пациенты после крупной операции могут быть рассмотрены в качестве кандидатов для проведения сТЛТ в течение 4,5 ч с момента дебюта ПИ инсульта, при этом внутричерепная и внутрипозвоночная операции в течение последних 3 месяцев являются абсолютными противопоказаниями к внутривенному лечению алтеплазой [19]. В нескольких ретроспективных исследованиях, выполненных А. Meretoja и соавт. (2010), J. De Keyser и соавт. (2007), М. Guilan и соавт. (2012), было выявлено небольшое число пациентов с недавней операцией, получивших сТЛТ алтеплазой по поводу ПИ, у которых наблюдалось увеличение кровоточивости в месте проведённой операции, но не было выявлено серьёзных осложнений [37–39]. N. Voelkel и соавт. проанализировали лечение 134 пациентов с помощью сТЛТ алтеплазой, которые перенесли операцию в течение предыдущих 90 дней, в т. ч. 49 пациентов, которым была проведена операция в течение 1–10 дней до развития ПИ [40]. Кровотечение в месте операции произошло только у 9 пациентов (7 %) и было определено как серьёзное у 4 (3 %) из них. Двум из этих пациентов было произведено переливание эритроцитарной массы, а двум другим было проведено хирургическое удаление гематомы в месте операции и эндоскопическое удаление аденомы толстой кишки. Кровотечение в месте операции значительно чаще возникало при недавних, чем при более поздних, операциях [40]. Из этих наблюдений следует рассмотреть возможность внутривенного введения алтеплазы пациентам после недавней операции после тщательного индивидуального обсуждения риска и пользы всеми медицинскими работниками и пациентом. Во многих случаях неблагоприятные последствия серьёзного инсульта могут превышать риск значительного хирургического кровотечения.

В нескольких недавних исследованиях изучалась возможность применения сТЛТ по результатам данных нейровизуализации при симптомах инсульта длительностью более 4,5 ч. В исследовании WAKE-UP (Efficacy and Safety of MRI-Based Thrombolysis in Wake-Up Stroke) было рандомизировано 503 пациента с неизвестным временем дебюта инсульта (симптомы инсульта диагностированы после пробуждения) и признаками ишемического повреждения по данным диффузионно-взвешенной МРТ и отсутствием изменений в режиме FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery); основная группа получала в качестве лечения сТЛТ алтеплазой, контрольная группа – плацебо. Благоприятный исход (балл по модифицированной шкале Рэнкина – 0–1) был чаще выявлен у пациентов, получавших сТЛТ алтеплазой (скорректированное отношение шансов (ОШ) – 1,61 [95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 1,09–2,36]; $p = 0,02$), несмотря на то, что 10 (4,1 %) пациентов в группе сТЛТ умерли, по сравнению с 3 (1,2 %) случаями в группе пла-

цебо (ОШ = 3,38 [95% ДИ: 0,92–12,52]; $p = 0,07$). Симптоматическое внутричерепное кровоизлияние также чаще развивалось в группе сТЛТ, чем в группе плацебо (2 % против 0,4 %; ОШ = 4,95 [95% ДИ: 0,57–42,87]; $p = 0,15$) [41].

Кроме того, в метаанализе трёх рандомизированных плацебо-контролируемых исследований по применению сТЛТ в условиях расширенного терапевтического окна (EPITHET, Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial; ECASS 4, European Cooperative Acute Stroke Study 4 – Extending the Time Window for Intravenous Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke using Magnetic Resonance Imaging-based Patient Selection; EXTEND, Extending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits) пациенты с симптомами ишемического инсульта > 4,5 ч или обнаруженными после пробуждения, которым была выполнена сТЛТ, по результатам диффузионно-перфузионной МРТ или перфузионной КТ показали благоприятные результаты [42]. Из 414 пациентов, получивших сТЛТ алтеплазой в условиях расширенного терапевтического окна, с большей вероятностью имели отличный результат (балл по модифицированной шкале Рэнкина 0–1) через 90 дней (36 % против 29 %; скорректированное ОШ = 1,86 [95% ДИ: 1,15–2,99]; $p = 0,011$). Однако в группе пациентов после сТЛТ чаще встречалось симптомное внутримозговое кровоизлияние (5 % против < 1 %; скорректированное ОШ = 9,7 [95% ДИ = 1,23–76,55]; $p = 0,031$), и численно был более высокий уровень смертности (14 % против 9 %; скорректированное ОШ = 1,55 [95% ДИ: 0,81–2,96]; $p = 0,66$). Эти данные свидетельствуют о том, что при тщательном отборе пациентам с симптомами инсульта, вышедшим за пределы 4,5-часового «терапевтического окна», может быть показано проведение сТЛТ алтеплазой. Однако у данных пациентов были численно более высокие показатели смертности, и вполне вероятно, что недавнее оперативное вмешательство также может увеличить риск серьёзного неблагоприятного события. Поэтому возможность применения сТЛТ при ПИ следует рассматривать с осторожностью и выполнять только при соблюдении жёстких критериев отбора (клинического и нейровизуализационного), аналогичных тем, которые использовались в указанных исследованиях, подкреплять его хорошо документированным информированным согласием. Если в случае развития ПИ существует возможность выполнения МТЭ, то предпочтение должно отдаваться именно ей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Всем центрам, выполняющим хирургические операции, следует иметь разработанный для каждого конкретного учреждения алгоритм диагностики и лечения пациентов с ПИ, включающий применение реперфузионных методов лечения или, в случае невозможности выполнения последних, перевод в специализированный неврологический стационар. Риск ПИ (≤ 30 дней) выше в течение первых 72 ч после операции, причём первые 24 ч сопряжены с наибольшим риском и пред-

ставляют наибольшую сложность в выявлении симптомов инсульта из-за длительного выполнения оперативного вмешательства и остаточного действия анестезии. Пациенты с ПИ должны рассматриваться в качестве кандидатов для реперфузионного лечения, при этом МТЭ предпочтительнее изолированной сТЛТ при инсультах вследствие ТКЦА. Пациентам с симптомами ПИ > 6 баллов по шкале NIHSS или при наличии коркового дефицита следует рассмотреть возможность выполнения более продвинутых методов нейровизуализации, включая КТ-ангиографию и перфузионные исследования, для определения возможности проведения МТЭ. При решении о выполнении сТЛТ при ПИ следует тщательно расценивать риски кровотечения в месте операции, однако при возможности выполнения МТЭ предпочтение должно отдаваться именно данному методу лечения.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Cumbler E, Wald H, Bhatt DL, Cox M, Xian Y, Reeves M, et al. Quality of care and outcomes for in-hospital ischemic stroke: Findings from the National Get With The Guidelines – Stroke. *Stroke*. 2014; 45: 231–238. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.003617
2. Kimura K, Minematsu K, Yamaguchi T. Characteristics of in-hospital onset ischemic stroke. *Eur Neurol*. 2006; 55: 155–159. doi: 10.1159/000093574
3. Saltman AP, Silver FL, Fang J, Stampelcoski M, Kapral MK. Care and outcomes of patients with in-hospital stroke. *JAMA Neurol*. 2015; 72: 749–755. doi: 10.1001/jamaneurol.2015.0284
4. Benesch C, Glance LG, Derdeyn CP, Fleisher LA, Hollo-way RG, Messé SR, et al. Perioperative neurological evaluation and management to lower the risk of acute stroke in patients undergoing noncardiac, nonneurological surgery: A scientific statement from the American Heart Association/American Stroke Association. *Circulation*. 2021; 143(19): e923–e946. doi: 10.1161/CIR.0000000000000968
5. 2021 guideline for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: A guideline from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2021; 52: e364–e467. doi: 10.1161/STR.0000000000000375
6. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anti-coagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018; 39: 1330–1393. doi: 10.1093/eurheartj/ehy136
7. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jpeps-son A, et al. ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The task force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2018; 39: 213–260. doi: 10.1093/eurheartj/ehx
8. 2021 рекомендации ESC/EACTS по ведению пациентов с клапанной болезнью сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2022; 27(7): 5160. [2021 ESC/EACTS guidelines for the management of valvular heart disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2022; 27(7): 5160. (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2022-5160
9. Vasivej T, Sathirapanya P, Kongkamol C. Incidence and risk factors of perioperative stroke in noncardiac, and nonaortic and its major branches surgery. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016; 25: 1172–1176. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.01.051
10. Wang H, Li SL, Bai J, Wang DX. Perioperative acute ischemic stroke increases mortality after noncardiac, nonvascular, and non-neurologic surgery: A retrospective case series. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2019; 33: 2231–2236. doi: 10.1053/j.jvca.2019.02.009
11. Vlisides P, Mashour GA. Perioperative stroke. *Can J Anaesth*. 2016; 63: 193–204. doi: 10.1007/s12630-015-0494-9
12. Rudd M, Buck D, Ford GA, Price CI. A systematic review of stroke recognition instruments in hospital and prehospital settings. *Emerg Med J*. 2016; 33: 818–822. doi: 10.1136/emered-2015-205197
13. Sun Z, Yue Y, Leung CC, Chan MT, Gelb AW; Study Group for Perioperative Stroke in China (POSIC). Clinical diagnostic tools for screening of perioperative stroke in general surgery: A systematic review. *Br J Anaesth*. 2016; 116: 328–338. doi: 10.1093/bja/aev452
14. Lyden PD, Lu M, Levine SR, Brott TG, Broderick J; NINDS rtPA Stroke Study Group. A modified National Institutes of Health Stroke Scale for use in stroke clinical trials: Preliminary reliability and validity. *Stroke*. 2001; 32: 1310–1317. doi: 10.1161/01.str.32.6.1310
15. Tirschwell DL, Longstreth WT Jr, Becker KJ, Gammans RE Sr, Sabounjian LA, Hamilton S, et al. Shortening the NIH Stroke Scale for use in the prehospital setting. *Stroke*. 2002; 33: 2801–2806. doi: 10.1161/01.str.0000044166.28481.bc
16. Lyden P, Lu M, Jackson C, Marler J, Kothari R, Brott T, et al. Underlying structure of the National Institutes of Health Stroke Scale: Results of a factor analysis. *Stroke*. 1999; 30(11): 2347–2354. doi: 10.1161/01.str.30.11.2347
17. Kothari RU, Pancioli A, Liu T, Brott T, Broderick J. Cincinnati Prehospital Stroke Scale: Reproducibility and validity. *Ann Emerg Med*. 1999; 33: 373–378. doi: 10.1016/s0196-0644(99)70299-4
18. American Heart Association. *Advanced cardiovascular life support provider manual*. USA: First American Heart Association Printing; 2011.
19. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. on behalf of the American Heart Association Stroke Council. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2019; 50: e344–e418. doi: 10.1161/STR.0000000000000211
20. Blacker DJ. In-hospital stroke. *Lancet Neurol*. 2003; 2: 741–746. doi: 10.1016/s1474-4422(03)00586-6
21. Nolan S, Naylor G, Burns M. Code gray: An organized approach to inpatient stroke. *Crit Care Nurs Q*. 2003; 26: 296–302. doi: 10.1097/00002727-200310000-00005
22. Kassardjian CD, Willems JD, Skrabka K, Nisenbaum R, Barnaby J, Kostyrko P, et al. In-patient code stroke: A quality improvement strategy to overcome knowledge-to-action gaps in response time. *Stroke*. 2017; 48: 2176–2183. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.017622

23. American Heart Association. *Clinical tools and resources*. URL: <https://www.heart.org/en/professional/qualityimprovement/target-stroke/clinical-tools-and-resources> [date of access: 01.04.2023].
24. Lakomkin N, Dhamoon M, Carroll K, Singh IP, Tuhim S, Lee J, et al. Prevalence of large vessel occlusion in patients presenting with acute ischemic stroke: A 10-year systematic review of the literature. *J Neurointerv Surg*. 2019; 11: 241-245. doi: 10.1136/neurintsurg-2018-014239
25. Sheriff F, Hirsch J, Shelton K, D'Alessandro D, Stapleton C, Koch M, et al. Large-vessel occlusion stroke after cardiothoracic surgery: Expanding time windows offer new salvage opportunities. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2019; 158: 186-196.e2. doi: 10.1016/j.jtcvs.2018.11.106
26. Gance LG, Holloway RG. Raising the alarm on brain attacks in surgical patients: Are we doing enough to prevent and treat postoperative strokes? *Anesthesiology*. 2017; 127: 3-5. doi: 10.1097/ALN.0000000000001686
27. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DW, Mitchell PJ, Demchuk AM, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: A meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet*. 2016; 387: 1723-1731. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00163-X
28. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. 2019; 50(12): e344-e418. doi: 10.1161/STR.0000000000000211
29. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, et al. Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct. *N Engl J Med*. 2018; 378: 11-21. doi: 10.1056/NEJMoa1706442
30. Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai JP, Ortega-Gutierrez S, et al. Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging. *N Engl J Med*. 2018; 378: 708-718. doi: 10.1056/NEJMoa1713973
31. Haider AS, Garg P, Watson IT, Leonard D, Khan U, Haque A, et al. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke after cardiac surgery. *Cureus*. 2017; 9: e1150. doi: 10.7759/cureus.1150
32. Madeira M, Martins C, Koukoulis G, Marques M, Reis J, Abecassis M. Mechanical thrombectomy for stroke after cardiac surgery. *J Card Surg*. 2016; 31: 517-520. doi: 10.1111/jocs.12776
33. Premat K, Clovet O, Frasca Polara G, Shotar E, Bartolini B, Yger M, et al. Mechanical thrombectomy in perioperative strokes: A case-control study. *Stroke*. 2017; 48: 3149-3151. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.018033
34. Román LS, Menon BK, Blasco J, Hernández-Pérez M, Dávalos A, Majoie CBLM, et al. Imaging features and safety and efficacy of endovascular stroke treatment: A meta-analysis of individual patient-level data. *Lancet Neurol*. 2018; 17: 895-904. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30242-4
35. Cagnazzo F, Derraz I, Dargazanli C, Lefevre PH, Gascou G, Riquelme C, et al. Mechanical thrombectomy in patients with acute ischemic stroke and ASPECTS ≤ 6 : A meta-analysis. *J Neurointerv Surg*. 2020; 12: 350-355. doi: 10.1136/neurintsurg-2019-015237
36. Menon BK, Hill MD, Dávalos A, Roos YBWEM, Campbell BCV, Dippel DWJ, et al. Efficacy of endovascular thrombectomy in patients with M2 segment middle cerebral artery occlusions: Meta-analysis of data from the HERMES Collaboration. *J Neurointerv Surg*. 2019; 11: 1065-1069. doi: 10.1136/neurintsurg-2018-014678
37. Meretoja A, Putaala J, Tatlisumak T, Atula S, Arto V, Curtze S, et al. Off-label thrombolysis is not associated with poor outcome in patients with stroke. *Stroke*. 2010; 41: 1450-1458. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.576140
38. De Keyser J, Gdovinová Z, Uyttenboogaart M, Vroomen PC, Luijckx GJ. Intravenous alteplase for stroke: Beyond the guidelines and in particular clinical situations. *Stroke*. 2007; 38: 2612-2618. doi: 10.1161/STROKEAHA.106.480566
39. Guillan M, Alonso-Canovas A, Garcia-Caldentey J, Sanchez-Gonzalez V, Hernandez-Medrano I, Defelipe-Mimbrera A, et al. Off-label intravenous thrombolysis in acute stroke. *Eur J Neurol*. 2012; 19: 390-394. doi: 10.1111/j.1468-1331.2011.03517.x
40. Voelkel N, Hubert ND, Backhaus R, Haberl RL, Hubert GJ. Thrombolysis in postoperative stroke. *Stroke*. 2017; 48: 3034-3039. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.017957
41. Thomalla G, Simonsen CZ, Boutitie F, Andersen G, Berthezene Y, Cheng B, et al. MRI-guided thrombolysis for stroke with unknown time of onset. *N Engl J Med*. 2018; 379: 611-622. doi: 10.1056/NEJMoa1804355
42. Campbell BCV, Ma H, Ringleb PA, Parsons MW, Churilov L, Bendzus M, et al. Extending thrombolysis to 4.5–9 h and wake-up stroke using perfusion imaging: A systematic review and metaanalysis of individual patient data. *Lancet*. 2019; 394: 139-147. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31053-0

Сведения об авторах

Янишевский Станислав Николаевич – доктор медицинских наук, заведующий научно-исследовательской лабораторией неврологии и нейрореабилитации, главный научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории технологий прогнозирования риска развития сердечно-сосудистых осложнений, профессор кафедры неврологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, e-mail: yanishevskiy_sn@almazovcentre.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6484-286X>

Коломенцев Сергей Витальевич – кандидат медицинских наук, начальник неврологического отделения кафедры и клиники нервных болезней имени М.И. Аствацатурова, ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; старший научный сотрудник Балтийского центра нейротехнологий и искусственного интеллекта, ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», e-mail: skolomencev@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3756-6214>

Вознюк Игорь Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор, заместитель главного врача по неврологии, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России; профессор кафедры психиатрии и нейронаук, ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», e-mail: voznjouk@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0340-4110>

Савелло Александр Викторович – доктор медицинских наук, профессор, заместитель начальника кафедры и клиники нейрохирургии, ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; профессор кафедры нейрохирургии, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, e-mail: alexander.savello@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-1680-6119>

Шерматюк Евгений Игоревич – старший ординатор неврологического отделения кафедры и клиники нервных болезней имени М.И. Аствацатурова, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, e-mail: sherma1@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4163-1701>

Литвиненко Игорь Вячеславович – доктор медицинских наук, профессор, начальник кафедры и клиники нервных болезней имени М.И. Аствацатурова, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, e-mail: litvinenkoiv@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8988-3011>

Information about the authors

Stanislav N. Yanishevskiy – Dr. Sc. (Med.), Head of the Research Laboratory for Neurology and Neurorehabilitation, Chief Research Officer at the Research Laboratory of Technologies for Predicting the Risk of Developing Cardiovascular Complications, Almazov National Medical Research Centre, e-mail: yanishevskiy_sn@almazovcentre.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6484-286X>

Sergey V. Kolomencev – Cand. Sc. (Med.), Head of the Neurology Department, M.I. Astvatsaturov Department and Clinic of Nervous Diseases, Kirov Military Medical Academy; Senior Research Officer at the Baltic Centre for Neurotechnologies and Artificial Intelligence, Immanuel Kant Baltic Federal University, e-mail: skolomencev@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3756-6214>

Igor A. Voznjouk – Dr. Sc. (Med.), Professor, Deputy Chief Physician for Neurology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; Professor at the Department of Psychiatry and Neuroscience, Immanuel Kant Baltic Federal University, e-mail: voznjouk@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0340-4110>

Alexander V. Savello – Dr. Sc. (Med.), Professor, Deputy Head of the M.I. Astvatsaturov Department and Clinic of Nervous Diseases, Kirov Military Medical Academy; Professor at the Department of Neurosurgery, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, e-mail: alexander.savello@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-1680-6119>

Evgeny I. Shermatyuk – Senior Clinical Resident at the Neurology Department, M.I. Astvatsaturov Department and Clinic of Nervous Diseases, Kirov Military Medical Academy, e-mail: sherma1@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4163-1701>

Igor V. Litvinenko – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the M.I. Astvatsaturov Department and Clinic of Nervous Diseases, Kirov Military Medical Academy, e-mail: litvinenkoiv@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8988-3011>

МОРФОЛОГИЯ, ФИЗИОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ MORPHOLOGY, PHYSIOLOGY AND PATHOPHYSIOLOGY

MENOPAUSAL WOMEN WITH MODERATE AND ASYMPTOMATIC COVID-19: ANTIOXIDANT DEFENSE SYSTEM BIOMARKERS

Semenova N.V.,
Vyrupaeva E.V.,
Kolesnikov S.I.,
Darenskaya M.A.,
Novikova E.A.,
Petrova A.G.,
Orlova E.A.,
Kolesnikova L.I.

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

Corresponding author:
Natalya V. Semenova,
e-mail: natkor_84@mail.ru

ABSTRACT

The aim. The research was conducted to assess the total antioxidant and glutathione status, superoxide dismutase activity in menopausal women with moderate and asymptomatic COVID-19.

Materials and methods. Ninety two women 45 to 69 years old were divided into groups: women without COVID-19, not vaccinated, with no antibodies to SARS-CoV-2 (IgG) – control; women with moderate COVID-19 – main group; women with anti-SARS-CoV-2 IgG in blood but who deny any symptoms of COVID-19 in the last 12 months – asymptomatic COVID-19.

Results. A lower glutathione peroxidase (GPx), superoxide dismutase (SOD) activities and a higher glutathione reductase (GR) activity, glutathione S-transferase pi (GSTpi) concentrations were detected in the patients with moderate COVID-19 as compared to control. There were statistically lower oxidized glutathione (GSSG) levels, total antioxidant status (TAS) and higher reduced glutathione (GSH) levels, as well as GSH/GSSG ratio in the group with asymptomatic COVID-19 as compared to control. Significantly a lower GPx, SOD activities and a higher TAS, GR activity, GSTpi concentrations were detected in the patients with symptomatic COVID-19 as compared to group without clinical symptoms. ROC analysis shows the diagnostic significance of TAS (AUC = 0.714; $p = 0.048$), GSH (AUC = 0.714; $p = 0.030$), GSSG (AUC = 0.712; $p = 0.031$), GSH/GSSG (AUC = 0.837; $p < 0.001$) for group with asymptomatic COVID-19 compared with controls; TAS (AUC = 0.709; $p = 0.020$), SOD (AUC = 0.760; $p < 0.001$), GSH/GSSG (AUC = 0.658; $p = 0.039$), GPx (AUC = 0.774; $p < 0.001$), GSTpi (AUC = 0.864; $p < 0.001$) and GR (AUC = 0.871; $p < 0.001$) for group with moderate COVID-19 compared asymptomatic COVID-19.

Conclusions. Antioxidant defense system activity in menopausal women depends on the COVID-19 course.

Key words: total antioxidant status, glutathione, superoxide dismutase, COVID-19, menopause, women

Received: 28.03.2024
Accepted: 08.04.2024
Published: 31.05.2024

For citation: Semenova N.V., Vyrupaeva E.V., Kolesnikov S.I., Darenskaya M.A., Novikova E.A., Petrova A.G., Orlova E.A., Kolesnikova L.I. Menopausal women with moderate and asymptomatic COVID-19: antioxidant defense system biomarkers. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(2): 112-119. doi: 10.29413/ABS.2024-9.2.11

СРЕДНЕТЯЖЁЛОЕ И БЕССИМПТОМНОЕ ТЕЧЕНИЕ COVID-19 У ЖЕНЩИН В МЕНОПАУЗЕ: БИОМАРКЕРЫ СИСТЕМЫ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ

Семёнова Н.В.,
Вырупаева Е.В.,
Колесников С.И.,
Даренская М.А.,
Новикова Е.А.,
Петрова А.Г.,
Орлова Е.А.,
Колесникова Л.И.

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

Автор, ответственный за переписку:
Семенова Наталья Викторовна,
e-mail: natkor_84@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Цель. Оценка общего антиоксидантного и глутатионового статуса, активности супероксиддисмутазы у женщин в менопаузе со среднетяжёлым и бессимптомным течением COVID-19.

Материалы и методы. Исследование включало 92 женщины в возрасте от 45 до 69 лет, которые были разделены на группы: женщины без COVID-19, не вакцинированные, без антител к SARS-CoV-2 (IgG) – контроль; женщины со среднетяжёлой формой заболевания COVID-19 – основная группа; женщины с IgG к SARS-CoV-2 в крови, но отрицающие какие-либо симптомы COVID-19 за последние 12 месяцев, – бессимптомное течение COVID-19.

Результаты. У пациентов со среднетяжёлым течением COVID-19 выявлена более низкая активность глутатионпероксидазы (GPx), супероксиддисмутазы (СОД) и более высокая активность глутатионредуктазы (GR), концентрации глутатион-S-трансферазы р1 (GSTp1) по сравнению с контролем. В группе с бессимптомным течением COVID-19 наблюдались статистически более низкие уровни окисленной формы глутатиона (GSSG), общего антиоксидантного статуса (TAS, total antioxidant status) и более высокие уровни восстановленного глутатиона (GSH), а также соотношение GSH/GSSG по сравнению с контролем. У пациентов со среднетяжёлым течением COVID-19 выявлены статистически значимо более низкие значения активности GPx, СОД и более высокие значения TAS, активности GR, GSTp1 по сравнению с группой без клинических симптомов. ROC-анализ показал диагностическую значимость TAS (AUC (area under curve) – 0,714; $p = 0,048$), GSH (AUC = 0,714; $p = 0,030$), GSSG (AUC = 0,712; $p = 0,031$), GSH/GSSG (AUC = 0,837; $p < 0,001$) для группы с бессимптомным течением COVID-19 по сравнению с контрольной группой; TAS (AUC = 0,709; $p = 0,020$), СОД (AUC = 0,760; $p < 0,001$), GSH/GSSG (AUC = 0,658; $p = 0,039$), GPx (AUC = 0,774; $p < 0,001$), GSTp1 (AUC = 0,864; $p < 0,001$) и GR (AUC = 0,871; $p < 0,001$) для группы со среднетяжёлым COVID-19 по сравнению с бессимптомным течением заболевания.

Заключение. Активность системы антиоксидантной защиты у женщин в менопаузе зависит от течения COVID-19.

Ключевые слова: общий антиоксидантный статус, глутатион, супероксиддисмутаза, COVID-19, менопауза, женщины

Для цитирования: Семёнова Н.В., Вырупаева Е.В., Колесников С.И., Даренская М.А., Новикова Е.А., Петрова А.Г., Орлова Е.А., Колесникова Л.И. Среднетяжёлое и бессимптомное течение COVID-19 у женщин в менопаузе: биомаркеры системы антиоксидантной защиты. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(2): 112-119. doi: 10.29413/ABS.2024-9.2.11

Статья получена: 28.03.2024

Статья принята: 08.04.2024

Статья опубликована: 31.05.2024

INTRODUCTION

During menopause, women begin to experience age-related neuroendocrine changes, accompanied by estrogen deficiency, which is considered as a condition for higher vulnerability to moderate and severe COVID-19 and subsequent complications [1]. It has been shown that menopausal women even 1 year after COVID-19, experience physical and emotional health problems, which may be due to endothelial dysfunction [2, 3]. One of the mechanisms for the development of endothelial dysfunction is oxidative stress that develops during SARS-CoV-2 virus infection [4–9].

The preservation of free radical balance in the body is realized by the antioxidant defense (AOD) system. One of the most significant components in the AOD system is the protein glutathione, which is involved in almost all stages of protection against oxidative stress [10]. The functions of glutathione can be realized through appropriate enzymes, which expand its properties to protect macromolecules. Thus, glutathione S-transferase (GST) catalyzes the conjugation reactions of glutathione with nonpolar substrates. Several different classes of GSTs are known, but the pi-class is the most studied due to its relationship with the development of human diseases [11]. Glutathione reductase (GR) is a reducing agent for oxidized glutathione (GSSG) to reduced glutathione (GSH), and glutathione peroxidase (GPx) restores free hydrogen peroxide and hydroperoxides [12]. Another important antioxidant is superoxide dismutase (SOD). This metal-containing enzyme inactivates the superoxide anion radical and is an active participant in the first line of defense against free radicals. There are several isoforms of the enzyme which differ in metal cofactors in the active center [13]. If the increase of reactive oxygen species level during COVID-19 is beyond doubt, the results of the antioxidant status studies of both the glutathione system and SOD activity during SARS-CoV-2 infection are ambiguous [4–8, 14, 15]. The reasons for the ambiguity of these results may be the lack of control groups in the studies, as well as the lack of consideration of age and gender, although these factors may influence the AOD system activity [16, 17].

THE AIM OF THE STUDY

An assessment of the total antioxidant and glutathione status, superoxide dismutase activity in menopausal women with moderate and asymptomatic COVID-19 in comparison to healthy ones.

MATERIALS AND METHODS

We employed a case-control research design (to explore differences between control and COVID-19) and a retrospective cohort study design (to examine of acute-phase parameters and post-COVID-19) in the current investigation. The study was carried out in the Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems with the informed consent of the participants as provided for by the Eth-

ical norms of the Declaration of Helsinki of the World Medical Association (2013). The Research Protocol was approved by the Committee on Biomedical Ethics of this Scientific Centre (protocol No. 6.1 dated June 19, 2020).

The study included 94 women aged 45 to 69 years. In order to be selected into the main cohort, 64 women hospitalized in the Irkutsk Regional Infectious Clinical Hospital in the period from June 2020 to March 2021 with laboratory confirmed PCR test for the presence of SARS-CoV-2 virus and moderate course of COVID-19 accompanied by pneumonia were examined. Upon the patient's admission to the hospital, questionnaires and analysis of medical records, general clinical examination, and computed tomography were performed. One woman with 5.18 ng/ml anti-Mullerian hormone level was excluded from the main group (age – 58 ± 6.4 ; body mass index (BMI) – $30.03 \pm 5.96 \text{ kg/m}^2$).

Thirty women who denied any symptoms of COVID-19 and had not been vaccinated in the past 12 months were examined to form a control group. The presence of COVID-19 IgG antibodies in blood was determined in all women, after which two groups were formed: without IgG ($n = 17$) and with IgG ($n = 13$). One woman with 14.61 ng/ml anti-Mullerian hormone level was excluded from the group without IgG; thus, 16 women formed the control group (age – 57 ± 6.24 ; BMI – $27.04 \pm 3.69 \text{ kg/m}^2$). Thirteen women with IgG in their blood formed a separate group with asymptomatic COVID-19 (age – 54 ± 7.75 ; BMI – $28.63 \pm 4.96 \text{ kg/m}^2$).

All study participants were examined by a general practitioner and cardiologist with calculation of BMI, measurement of blood pressure, body temperature, and electrocardiogram. In addition, all women noted amenorrhea or menstrual irregularities, consisting of stable fluctuations (from 7 days and above) in the duration of successive cycles. To exclude the presence of COVID-19 at the time of the study (control, asymptomatic COVID-19, post-COVID-19), an appropriate rapid test (RAPID BIO, Russia) was performed.

Exclusion criteria for all groups: regular menstrual cycle, use of hormone replacement therapy, anti-Mullerian hormone level $> 1 \text{ ng/ml}$ (for all participants). Exclusion criteria for the control group: exacerbation of chronic diseases, presence of IgG to SARS-CoV-2, positive result for the presence of the SARS-CoV-2; for the main group – absence of pneumonia.

Between 8.00 and 9.00 a. m., after 12 hours of overnight fasting, venous blood was sampled from the cubital vein into two tubes (with EDTA-K3 to obtain erythrocyte lysate and clot-activator to obtain serum). Whole venous blood was used immediately for general blood test determination. Then, samples were centrifuged for 10 min at 1.500 g. The remaining blood serum was collected in an Eppendorf tube and frozen. Erythrocytes were washed three times with 0.9% NaCl and centrifuged for 5 min at 1500 g after each wash. Afterwards, erythrocytes were resuspended in bi-distilled water at a 1:2 ratio, incubated for 10 min at 2 to 8 °C, then centrifuged at 1500 g for 5 min, the stroma was removed, the final 100- μL lysate output was mixed with 1.9 mL 0.9% NaCl and frozen. Serum for the determination of GR activity, TAS, anti-Mullerian hormone, GSTpi, IgG concentrations and hemolysate for the determination

of GSH and GSSG levels, GPx and SOD activities, were stored at -40°C until assaying.

The anti-Mullerian hormone (ng/ml) and IgG (BAU/ml) levels were determined on a MultiSkan ELX808 microplate reader (Biotek, Winooski, VT, USA) using the "Hema" test system and commercial "Vector-Best" kits, respectively. TAS (conventional units) was determined using commercial kits, RANSOD (Randox, Crumlin, UK). The measurements were carried out on a BTS-350 spectrofluorophotometer (Barcelona, Spain) at $\lambda = 600\text{ nm}$. GSH and GSSG levels (mmol/L) were detected on a spectrofluorophotometer "Fluorate 02-ABFF-T" (Russia) and performed at $\lambda = 350\text{ nm}$ (excitation) and $\lambda = 420\text{ nm}$ (absorption) [18]. GR and GP activities were assayed using "Randox" commercial kits (UK) on a "BTS-330" automatic photometer (Poland). Enzyme activity was expressed in units per 1 L of serum (for GR) or hemolysate (for GP) (U/L). GSTpi concentrations (ng/ml) was determined by enzyme immunoassay using "Cloud-Clone Corporation" kits (USA) on a MultiSkan ELX808 microplate reader (Biotek, Winooski, VT, USA) at $\lambda = 450\text{ nm}$. The activity of SOD in erythrocytes (equivalent units) was determined using commercial RANSOD kits (Randox Laboratories Ltd., Crumlin, UK) and a BTS-350 spectrofluorophotometer (Barcelona, Spain) as instructed by the manufacturer.

Statistical analysis

The obtained data were processed in STATISTICA 10 (StatSoft Inc., USA). A power calculation was not performed for this analysis. To determine the proximity to the normal law of distribution of quantitative signs, the visual-graphic method and the Kolmogorov – Smirnov test were used. The Fisher test was used to determine the equality of the general variances. Data on age and body mass index are presented as arithmetic mean $\pm$ standard deviation and analyzed using the parametric Student *t*-test. Antioxidant status parameters are presented as median [quartile 1 (Q1); quartile 3 (Q3)]. Analysis of intergroup differences for independent samples was carried out using the Kruskal – Wallis ANOVA by ranks and Median test, followed by post hoc (multiple comparisons) analysis using the Mann – Whitney *U*-test. The diagnostic value and opti-

mal cut-off levels of studied parameters were determined based on the ROC analysis. All the differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

RESULTS

Table 1 summarizes the antioxidant defense system biomarkers in menopausal women with COVID-19 and control group. Significantly a lower GPx ($p = 0.021$), SOD ($p = 0.002$) activities and a higher GR activity ($p < 0.001$), GSTpi ($p < 0.001$) concentrations were detected in the patients with moderate COVID-19 as compared to control.

There were statistically lower GSSG ($p = 0.041$) levels, TAS ($p = 0.049$) and higher GSH ($p = 0.049$) levels, as well as GSH/GSSG ratio ($p = 0.001$) in the group with asymptomatic COVID-19 as compared to control.

Also, there were differences between COVID-19 patients and group with asymptomatic COVID-19. Significantly a lower GPx ($p = 0.001$), SOD ($p = 0.003$) activities and a higher TAS ($p = 0.017$), GR activity ($p < 0.001$), GSTpi ($p < 0.001$) concentrations were detected in the patients with symptomatic COVID-19 as compared to group without clinical symptoms.

In this study, a ROC analysis was carried out of the discriminatory abilities of antioxidant defense system biomarkers in the diagnosis of patients with asymptomatic COVID-19 and moderate COVID-19. For the ROC analysis, all indicators were examined to select the most significant ones. The usefulness of studied biomarkers in asymptomatic COVID-19 in comparison with those of the control group and moderate COVID-19 patients in comparison with asymptomatic COVID-19 are presented in Table 2 and Table 3 respectively.

ROC analysis shows the diagnostic significance of TAS (AUC = 0.714; $p = 0.048$), GSH (AUC = 0.714; $p = 0.030$), GSSG (AUC = 0.712; $p = 0.031$), GSH/GSSG (AUC = 0.837; $p < 0.001$) for group with asymptomatic COVID-19 compared with controls (Table 2).

When comparing the groups with moderate COVID-19 and asymptomatic COVID-19 the significance of the param-

TABLE 1
ANTIOXIDANT DEFENSE SYSTEM BIOMARKERS IN MENOPAUSAL WOMEN WITH COVID-19 AND CONTROL

Parameters	Control (N = 16)	Asymptomatic COVID-19 (N = 13)	COVID-19 (N = 63)	$P_{(\text{ANOVA})}$
TAS, U/L	1.48 [1.29; 1.55]	1.27 [1.11; 1.44]*	1.45 [1.34; 1.6] [^]	0.007
SOD, U/L	1.58 [1.55; 1.58]	1.59 [1.57; 1.62]	1.24 [0.92; 1.59]*; [^]	0.001
GSH, mmol/L	2.02 [1.7; 2.52]	2.45 [2.26; 3.08]*	2.35 [2.07; 2.73]	0.046
GSSG, mmol/L	2.1 [1.82; 2.37]	1.84 [1.62; 1.95]*	1.87 [1.62; 2.34]	0.072
GSH/GSSG	0.93 [0.85; 1.22]	1.44 [1.16; 1.78]*	1.26 [0.89; 1.51]	0.016
GPx, U/L	2126 [1820.5; 2412.5]	2377 [2056; 2558]	1804 [1321; 2162]*; [^]	0.002
GSTpi, ng/mL	5.01 [3.67; 10.59]	6.02 [4.94; 7.85]	14.15 [11.52; 18.2]*; [^]	< 0.001
GR, U/L	79.3 [70.75; 86.65]	73.3 [63.3; 79.6]	101.4 [86.1; 115.4]*; [^]	< 0.001

Note. * – $p_U < 0.05$ as compared to control; [^] – $p_U < 0.05$ as compared to asymptomatic COVID-19.

TABLE 2

ROC ANALYSIS OF ANTIOXIDANT DEFENSE SYSTEM BIOMARKERS IN WOMEN WITH ASYMPTOMATIC COVID-19 IN COMPARISON WITH CONTROL GROUP

Parameter	AUC	p-value	Cut-off point	95% CI	Sensitivity	Specificity
TAS, U/L	0.714	0.048	≤ 1.46	0.517–0.865	84.62	68.75
SOD, U/L	0.625	0.258	> 1.58	0.427–0.797	53.85	75.00
GSH, mmol/L	0.714	0.030	> 1.89	0.517–0.865	92.31	50.00
GSSG, mmol/L	0.712	0.031	≤ 2.08	0.514–0.863	84.62	56.25
GSH/GSSG	0.837	< 0.001	> 0.947	0.653–0.947	100	56.25
GPx, U/L	0.620	0.266	> 2288	0.422–0.793	53.85	75.00
GSTpi, ng/mL	0.567	0.550	> 3.939	0.371–0.749	100	31.25
GR, U/L	0.630	0.227	≤ 79.6	0.432–0.800	76.92	50.00

Note. CI – confidence interval.

TABLE 3

ROC ANALYSIS OF ANTIOXIDANT DEFENSE SYSTEM BIOMARKERS IN WOMEN WITH MODERATE COVID-19 IN COMPARISON WITH ASYMPTOMATIC COVID-19

Parameter	AUC	p-value	Cut-off point	95% CI	Sensitivity	Specificity
TAS, U/L	0.709	0.020	> 1.27	0.593–0.807	87.30	53.85
SOD, U/L	0.760	< 0.001	≤ 1.48	0.643–0.854	70.18	100
GSH, mmol/L	0.618	0.169	≤ 2.19	0.500–0.728	39.68	84.62
GSSG, mmol/L	0.567	0.377	> 2.16	0.448–0.680	31.75	92.31
GSH/GSSG	0.658	0.039	≤ 0.941	0.540–0.763	31.75	100
GPx, U/L	0.774	< 0.001	≤ 1833	0.664–0.862	57.14	100
GSTpi, ng/mL	0.864	< 0.001	> 10.37	0.764–0.932	78.69	84.62
GR, U/L	0.871	< 0.001	> 86.1	0.775–0.937	74.60	92.31

Note. CI – confidence interval.

eters was identified for TAS (AUC = 0.709; $p = 0.020$), SOD (AUC = 0.760; $p < 0.001$), GSH/GSSG (AUC = 0.658; $p = 0.039$), GPx (AUC = 0.774; $p < 0.001$), GSTpi (AUC = 0.864; $p < 0.001$) and GR (AUC = 0.871; $p < 0.001$) (Table 3).

DISCUSSION

This investigation for the first time demonstrates antioxidant status assessment in menopausal women depending on the COVID-19 course. The SARS-CoV-2 virus appears to be an extreme factor for the organism. Hypoxia as a result of pneumonia leads to intensification of lipid peroxidation processes, the development of oxidative stress and damage to the endothelium. During infection, hidden regulatory and damaging mechanisms are “exposed” that determines the body’s resistance to an emergency factor action. It may be the explanation, why not all infected people experience COVID-19 symptoms. In addition, menopause is a risk factor for the oxidative and carbonyl stress devel-

opment [19, 20]. Antioxidant status changes in blood serum and cells of various organs have been shown in age-related estrogen deficiency [21–23] and during respiratory viral infections [24]. It may worsen free radical homeostasis during SARS-CoV-2 infection [4–9].

Changes in SOD activity in patients with COVID-19 are observed both in the direction of decreasing [15] and increasing [6] values. A decrease in SOD activity is observed in severe and critical COVID-19 compared with mild disease [15], and an increase in enzyme activity was detected in a study on elderly patients, regardless of the disease severity [6]. However, the results of a study on groups of patients depending on gender and age showed that women with COVID-19 over 36 years old have a lower SOD activity compared to women of 18–35 years. Probably the reason for this is an age-dependent decrease in the estrogen level in the female body, which can change the AOD system enzymes activity, including SOD. Thus, F. Bellanti et al. (2013) in their study showed a decrease in SOD mRNA expression with a simultaneous

decrease in estrogen levels in women with surgical menopause, however after hormone replacement therapy, these indicators increased [25].

GSH production may be also decreased in response to COVID-19. This may be due to increased interleukin-6 and transforming growth factor- β levels, intracellular generation of free radicals and inhibition of BRCA1 [26]. The glutathione status study results showed lower GSH level in patients with COVID-19 compared to reference values [7], control [8] and does not differ between groups of patients in non-intensive and intensive care units [5]. There were no differences found in the GSH and GSSG levels, as well as their ratio and GST activity between groups with moderate and severe disease [4]. However, there are investigations that demonstrated differences in GSH level in patients with different severity COVID-19 [14]. In our study, we showed that glutathione system enzymes are activated in patients with moderate COVID-19. There is a lower GPx activity with a simultaneous higher GR activity and GSTpi level in these patients. Probably, it is response to the excessive formation of highly toxic lipid peroxidation products that are formed due to hypoxia during pneumonia. It has been shown that glutathione levels changes in lung inflammation [27]. Considering that the GPx kinetics is influenced by the GSH level [12], the decrease in this enzyme activity is most likely due to a decrease in GSH level according to the principle of direct feedback. H.K. Al-Hakeim et al. (2023) showed that decreased SpO₂ levels during the acute phase of COVID-19 significantly predict decreased GPx in Long COVID [28].

In addition, it is known that GPx activity can be induced by the hormone melatonin [29]. Serum melatonin levels in patients with COVID-19 are reduced due to disruption of its synthesis pathway by SARS-CoV-2 [30]. This also may be the reason for the decreased GPx activity in COVID-19 patients in our study. A higher GSTpi levels in our symptomatic COVID-19 group are required for timely detoxification processes by catalyzing the reactions of GSH conjugation with reactive oxygen and free radical oxidation products. Given the possible increased GSH consumption, timely GSSG restoration is necessary. This occurs when GR activity is increased, as we observed in our study. Considering the control levels of both GSH and GSSG in women with symptomatic COVID-19, it can be assumed that these enzymes activity is sufficient to maintain the thiol-disulfide equilibrium.

It is interesting to note that asymptomatic COVID-19 patients had higher GSH and GSH/GSSG levels than patients of the control group without any changes in enzymatic activity. Perhaps, this glutathione level determined the body's better resistance in response to SARS-CoV-2 virus infection, which prevented deterioration in the functioning of organs and systems and the clinical symptoms manifestation. Our results confirm the hypothesis of A. Polonikov (2020), who suggested that a higher initial GSH level determines the COVID-19 symptoms [31]. Moreover, GSH has inhibitory effects on the angiotensin-converting enzyme (ACE-2) activity and can decrease the production of reactive oxygen species via inhibition of ACE-2, leading

to decreased nuclear factor- κ B signaling, providing an avenue for decreased inflammation in SARS-CoV infected cells [32]. All this could be the reason for the absence of clinical symptoms in patients with higher GSH levels. We also identified a lower TAS level in this group compared to both control and moderate COVID-19. According to the studies conducted, there is no clear opinion on this parameter. Thus, A. Esmaili-Nadimi et al. (2023) did not find any significant differences between groups with mild, moderate and severe disease [33], as well as when compared with controls [34], while the results of another study indicate a decrease TAS in patients in the intensive care unit [35]. In our study, we did not identify any differences in this indicator between moderate COVID-19 and controls. The fact that the indicator was lower in the group with asymptomatic disease may be because in these patients the AOD system functioning occurs at a sufficient level and its activation is not required. The results of an earlier study assessing life quality indicators in patients without COVID-19 clinical symptoms showed no differences with controls, however, scores for physical condition were higher in asymptomatic patients. Also, elevated high-density lipoprotein cholesterol level was noted as compared to control values [2]. These results and the present study data suggest the presence of a more advanced antioxidant system, better functioning of organs and systems, and a more adapted to respiratory virus infection immune system in patients who have asymptomatic COVID-19.

Funding

This research was funded by basic scientific research No. 121022500180-6.

Acknowledgments

This work was performed with the use of equipment from the Collective research center "Center for the development of progressive personalized technologies for health" of the Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk.

Conflicts of interest

The authors declare no conflict of interest.

REFERENCES

1. Prinelli F, Trevisan C, Noale M, Franchini M, Giacomelli A, Cori L, et al. Sex- and gender-related differences linked to SARS-CoV-2 infection among the participants in the web-based EPICoVID19 survey: The hormonal hypothesis. *Maturitas*. 2022; 158: 61-69. doi: 10.1016/j.maturitas.2021.11.015
2. Vyrupeva EV, Semenova NV, Rychkova LV, Petrova AG, Darenskaya MA, Kolesnikov SI, et al. Assessment of the general condition and quality of life of women of post-reproductive age after asymptomatic COVID-19 and 12 months after moderate COVID-19. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(5-1): 77-85. (In Russ.). doi: 10.29413/ABS.2022-7.5-1.9
3. Semenova NV, Kolesnikov SI, Vyrupeva EV, Sholokhov LF, Rychkova LV, Petrova AG, et al. Thyroid status and TNF-alpha

in post-reproductive women with COVID-19 and 12 months after the disease. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(2): 33-42. (In Russ.). doi: 10.29413/ABS.2023-8.2.4

4. Gadotti AC, Lipinski AL, Vasconcellos FT, Marqueze LF, Cunha EB, Campos AC, et al. Susceptibility of the patients infected with Sars-Cov2 to oxidative stress and possible interplay with severity of the disease. *Free Radic. Biol. Med.* 2021; 165: 184-190. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2021.01.044

5. Karkhaneh B, Talebi Ghane E, Mehri F. Evaluation of oxidative stress level: Total antioxidant capacity, total oxidant status and glutathione activity in patients with COVID-19. *New Microbes New Infect.* 2021; 42: 100897. doi: 10.1016/j.nmni.2021.100897

6. Martín-Fernández M, Aller R, Heredia-Rodríguez M, Gómez-Sánchez E, Martínez-Paz P, Gonzalo-Benito H, et al. Lipid peroxidation as a hallmark of severity in COVID-19 patients. *Redox Biol.* 2021; 6(48): 102181. doi: 10.1016/j.redox.2021.102181

7. Pincemail J, Cavalier E, Charlier C, Cheramy-Bien JP, Brevers E, Courtois A, et al. Oxidative stress status in COVID-19 patients hospitalized in intensive care unit for severe pneumonia. A pilot study. *Antioxidants (Basel)*. 2021; 10: 257. doi: 10.3390/antiox10020257

8. Lage SL, Amaral EP, Hilligan KL, Laidlaw E, Rupert A, Namasivayan S, et al. Persistent oxidative stress and inflammatory activation in CD14^{high}CD16⁺ monocytes from COVID-19 patients. *Front Immunol.* 2022; 12: 799558. doi: 10.3389/fimmu.2021.799558

9. Horváth-Szalai Z, Jakabfi-Csepregi R, Szirmay B, Ragán D, Simon G, Kovács-Ábrahám Z, et al. Serum total antioxidant capacity (TAC) and TAC/Lymphocyte ratio as promising predictive markers in COVID-19. *Int J Mol Sci.* 2023; 24: 12935. doi: 10.3390/ijms241612935

10. Circu M, Aw TY. Glutathione and modulation of cell apoptosis. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1823(10): 1767-1777. doi: 10.1016/j.bbamcr.2012.06.019

11. Dong SC, Sha HH, Xu XY, Hu TM, Lou R, Li H, et al. Glutathione S-transferase π : Potential role in antitumor therapy. *Drug Des Devel Ther.* 2018; 12: 3535-3547. doi: 10.2147/DDDT.S169833

12. Lankin VZ, Shumaev KB, Tikhaze AK, Kurganov BI. Influence of dicarbonyls on kinetic characteristics of glutathione peroxidase. *Dokl Biochem Biophys.* 2017; 475: 287-290. doi: 10.1134/S1607672917040123

13. Liu M, Sun X, Chen B, Dai R, Xi Z, Xu H. Insights into manganese superoxide dismutase and human diseases. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(24): 15893. doi: 10.3390/ijms232415893

14. Kryukov EV, Ivanov AV, Karpov VO, Alexandrin VV, Dygai AM, Kruglova MP, et al. Association of low molecular weight plasma amino thiols with the severity of coronavirus disease 2019. *Oxid Med Cell Longev.* 2021; 2021: 9221693. doi: 10.1155/2021/9221693

15. Liao FL, Peng DH, Chen W, Hu HN, Tang P, Liu YY, et al. Evaluation of serum hepatic enzyme activities in different COVID-19 phenotypes. *J Med Virol.* 2021; 93(4): 2365-2373. doi: 10.1002/jmv.26729

16. Wang L, Ahn YJ, Asmis R. Sexual dimorphism in glutathione metabolism and glutathione-dependent responses. *Redox Biol.* 2020; 31: 101410. doi: 10.1016/j.redox.2019.101410

17. Semenova NV, Rychkova LV, Darenskaya MA, Kolesnikov SI, Nikitina OA, Petrova AG, et al. Superoxide dismutase

activity in male and female patients of different age with moderate COVID-19. *Bull Exp Biol Med.* 2022; 173(1): 51-53. doi: 10.1007/s10517-022-05491-6

18. Nikitina OA, Darenskaya MA, Semenova NV, Kolesnikova LI. Antioxidant defense system: Regulation of metabolic processes, genetic determinants, methods of determination. *Siberian Scientific Medical Journal.* 2022; 42(3): 4-17. (In Russ.). doi: 10.18699/SSMJ20220301

19. Brichagina AS, Semenova NV, Kolesnikova LI. Age-related menopause and carbonyl stress. *Advances in Gerontology.* 2022; 12(4): 456-462. (In Russ.).

20. Semyonova NV. Oxidative stress and menopause (review of literature). *Acta biomedica scientifica.* 2014; 2(96): 120-125. (In Russ.).

21. Kolesnikova L, Semenova N, Madaeva I, Suturina L, Solodova E, Grebenkina L, et al. Antioxidant status in peri- and postmenopausal women. *Maturitas.* 2015; 81(1): 83-87.

22. Semenova NV, Brichagina AS, Madaeva IM, Kolesnikova LI. Enzymatic component of the glutathione system in Russian and Buryat women depends on the menopausal phase. *J Evol Biochem Physiol.* 2022; 58(4): 971-978. doi: 10.1134/S0022093022040032

23. Jin LY, Lv ZD, Wang K, Qian L, Song XX, Li XF, et al. Estradiol alleviates intervertebral disc degeneration through modulating the antioxidant enzymes and inhibiting autophagy in the model of menopause rats. *Oxid. Med. Cell Longev.* 2018; 2018: 7890291. doi: 10.1155/2018/7890291

24. Liu M, Chen F, Liu T, Chen F, Liu S, Yang J. The role of oxidative stress in influenza virus infection. *Microbes Infect.* 2017; 19(12): 580-586. doi: 10.1016/j.micinf.2017.08.008

25. Bellanti F, Matteo M, Rollo T, De Rosario F, Greco P, Vendemiale G, et al. Sex hormones modulate circulating antioxidant enzymes: Impact of estrogen therapy. *Redox Biol.* 2013; 1(1): 340-346. doi: 10.1016/j.redox.2013.05.003

26. Yegiazaryan A, Abnousian A, Alexander LJ, Badaoui A, Flaig B, Sheren N, et al. Recent developments in the understanding of immunity, pathogenesis and management of COVID-19. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(16): 9297. doi: 10.3390/ijms23169297

27. Rahman I, Biswas SK, Jimenez LA, Torres M, Forman HJ. Glutathione, stress responses, and redox signaling in lung inflammation. *Antioxid Redox Signal.* 2005; 7(1-2): 42-59. doi: 10.1089/ars.2005.7.42

28. Al-Hakeim HK, Al-Rubaye HT, Al-Hadrawi DS, Almulla AF, Maes M. Long-COVID post-viral chronic fatigue and affective symptoms are associated with oxidative damage, lowered antioxidant defenses and inflammation: A proof of concept and mechanism study. *Mol Psychiatry.* 2023; 28(2): 564-578. doi: 10.1038/s41380-022-01836-9

29. Sharafati-Chaleshtori R, Shirzad H, Rafieian-Kopaei M, Soltani A. Melatonin and human mitochondrial diseases. *J Res Med Sci.* 2017; 22: 2. doi: 10.4103/1735-1995.199092

30. Camp OG, Bai D, Gonullu DC, Nayak N, Abu-Soud HM. Melatonin interferes with COVID-19 at several distinct ROS-related steps. *J Inorg Biochem.* 2021; 223: 111546. doi: 10.1016/j.jinorgbio.2021.111546

31. Polonikov A. Endogenous deficiency of glutathione as the most likely cause of serious manifestations and death in COVID-19 patients. *ACS Infect Dis.* 2020; 6: 1558-1562. doi: 10.1021/acscinfdis.0c00288

32. Basi Z, Turkoglu V. *In vitro* effect of oxidized and reduced glutathione peptides on angiotensin converting enzyme purified from human plasma. *J Chromatogr B*. 2019; 1104: 190-195. doi: 10.1016/j.jchromb.2018.11.023

33. Esmaeili-Nadimi A, Imanparast F, Alizadeh S, Vatannejad A, Mohaghegh P, Seyedmehdi SM, et al. Total antioxidant capacity and total oxidant status and disease severity in a cohort study of COVID-19 patients. *Clin Lab*. 2023; 69(2). doi: 10.7754/Clin.Lab.2022.220416

34. Aykac K, Ozsurekci Y, Yayla BCC, Gurlevik SL, Oygur PD, Bolu NB, et al. Oxidant and antioxidant balance in patients with COVID-19. *Pediatr Pulmonol*. 2021; 56(9): 2803-2810. doi: 10.1002/ppul.25549

35. Çakırca G, Damar Çakırca T, Üstünel M, Torun A, Koyuncu İ. Thiol level and total oxidant/antioxidant status in patients with COVID-19 infection. *Ir J Med Sci*. 2022; 191(4): 1925-1930. doi: 10.1007/s11845-021-02743-8

Information about the authors

Natalya V. Semenova – 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>

Ekaterina V. Vyrupeva – Postgraduate, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: goliafm@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7954-9570>

Sergey I. Kolesnikov – Dr. Sc. (Med.), Member of RAS, Chief Scientific Officer, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: sikolesnikov2012@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2124-6328>

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>

Elizaveta A. Novikova – Clinical Research Assistant at the Laboratory of Biomedical Microecology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: yelizaveta_novikova_2001@bk.ru, <https://orcid.org/0009-0001-1207-3309>

Alla G. Petrova – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Infectology and Immunoprophylaxis in Pediatrics, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: rudial75@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-7965-8061>

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

Lyubov I. Kolesnikova – Dr. Sc. (Med.), Professor, Member of 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>

Сведения об авторах

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>

Вырупева Екатерина Викторовна – аспирант, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: goliafm@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7954-9570>

Колесников Сергей Иванович – доктор медицинских наук, академик РАН, главный научный сотрудник, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: sikolesnikov2012@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2124-6328>

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

Новикова Elizaveta Анатольевна – лаборант-исследователь лаборатории биомедицинской микроэкологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: yelizaveta_novikova_2001@bk.ru, <https://orcid.org/0009-0001-1207-3309>

Петрова Алла Германовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией инфектологии и иммунопрофилактики в педиатрии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: rudial75@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-7965-8061>

Орлова Elizaveta Андреевна – младший научный сотрудник Института эпидемиологии и микробиологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: elizaveta.a.orlova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2169-0242>

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>

КЛЕТОЧНЫЙ ИММУНИТЕТ У ЖЕНЩИН 20–40 ЛЕТ, ПРОЖИВАЮЩИХ В РАЗНЫХ КЛИМАТОГЕОГРАФИЧЕСКИХ РЕГИОНАХ

Щёголева Л.С.,
Шашкова Е.Ю.,
Сергеева Т.Б.

ФГБУН Федеральный исследовательский
центр комплексного изучения Арктики
имени академика Н.П. Лаверова
УрО РАН (163020, г. Архангельск,
просп. Никольский, 20, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Шашкова Елизавета Юрьевна,
e-mail: eli1255@ua.ru

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Выявить фенотипические особенности адаптивных клеточных иммунных реакций у молодых женщин, проживающих в разных климатогеографических регионах.

Материалы и методы исследования. Обследовано 63 практически здоровых женщины, в том числе 25 жительниц п. Совполье Архангельской области (Арктический регион) и 38 жительниц г. Цхинвал (Республика Южная Осетия) в возрасте 20–40 лет. Изучено содержание лимфоцитов, их фенотипов CD4⁺, CD8⁺, CD3⁺, CD5⁺, CD16⁺, CD10⁺, CD71⁺, CD25⁺, HLA-DR⁺ и CD95⁺, гликопротеина РЭА (раково-эмбриональный антиген), цитокинов интерлейкин (IL) 6 и IL-10. Фенотипирование лимфоцитов проводили методом непрямой иммунопероксидазной реакции с использованием моноклональных антител («МедБиоСпектр», г. Москва) на препаратах лимфоцитов типа «высушенная капля» с использованием пероксидазного конъюгата и окрашиванием раствором хромогена для анализа в иммерсионной микроскопии (Nicon 50i, Япония). Содержание гликопротеина РЭА и цитокинов определяли методом иммуноферментного анализа.

Результаты. У северянок дефицит содержания клеток CD5⁺, CD3⁺, CD10⁺, CD95⁺, CD71⁺, CD25⁺, HLA-DR⁺, концентраций РЭА и IL-6 ассоциирован с высокими концентрациями CD8⁺ и IL-10. У южанок незначительный дефицит клеток CD5⁺, CD8⁺, CD95⁺ ассоциирован с высокими концентрациями РЭА, IL-6, IL-10 и клеток CD10⁺, CD16⁺ и HLA-DR⁺.

Заключение. У жителей разных климатических регионов особенности формирования адаптивных иммунных реакций определяются разным количественным и качественным составом фенотипов лимфоцитов и цитокинов. Сокращение резервных возможностей иммунного гомеостаза выявлено в 3 раза чаще у северянок.

Ключевые слова: арктический регион, южный регион, адаптивный иммунитет, цитокины, резервные возможности иммунного гомеостаза

Статья поступила: 27.06.2023
Статья принята: 11.04.2024
Статья опубликована: 31.05.2024

Для цитирования: Щёголева Л.С., Шашкова Е.Ю., Сергеева Т.Б. Клеточный иммунитет у женщин 20–40 лет, проживающих в разных климатогеографических регионах. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(2): 120–129. doi: 10.29413/ABS.2024-9.2.12

CELLULAR IMMUNITY IN WOMEN AGED 20–40 LIVING IN DIFFERENT CLIMATIC AND GEOGRAPHIC REGIONS

Shchegoleva L.S.,
Shashkova E.Yu.,
Sergeeva T.B.

N. Laverov Federal Center for Integrated
Arctic Research, Ural Branch
of the Russian Academy of Sciences
(Nikolsky Ave. 20, Arkhangelsk 163020,
Russian Federation)

Corresponding author:
Elizaveta Yu. Shashkova,
e-mail: Eli1255@ya.ru

ABSTRACT

The aim. To identify phenotypic features of adaptive cellular immune responses in young women living in different climatic and geographic regions.

Materials and methods. We examined 63 apparently healthy women, including 25 residents of Sovpolye settlement, Arkhangelsk region (Arctic region) and 38 residents of Tskhinvali (Republic of South Ossetia) aged 20–40. The content of lymphocytes, their phenotypes CD4⁺, CD8⁺, CD3⁺, CD5⁺, CD16⁺, CD10⁺, CD71⁺, CD25⁺, HLA-DR⁺ and CD95⁺, CEA (carcinoembryonic antigen) glycoprotein, and interleukin (IL) 6 and IL-10 cytokines was studied. Lymphocytes phenotyping was performed by indirect immunoperoxidase reaction using monoclonal antibodies (MedBioSpektr, Moscow) on “dried drop” lymphocyte sample with peroxidase conjugate and chromogen solution staining for immersion microscopy analysis (Nikon 50i, Japan). The content of CEA glycoprotein and cytokines was determined using ELISA.

Results. In women living in Arctic region, a deficiency of CD5⁺, CD3⁺, CD10⁺, CD95⁺, CD71⁺, CD25⁺, HLA-DR⁺ cells, CEA and IL-6 concentrations is associated with high concentrations of CD8⁺ and IL-10. In women living in Southern region, a slight deficiency of CD5⁺, CD8⁺ and CD95⁺ cells is associated with high concentrations of CEA, IL-6, IL-10 and CD10⁺, CD16⁺ and HLA-DR⁺ cells.

Conclusion. In inhabitants of different climatic regions, the features of formation of adaptive immune reactions are determined by different quantitative and qualitative composition of lymphocytes and cytokines phenotypes. Reduction of reserve capabilities of immune homeostasis is detected 3 times more often in inhabitants of the Arctic region.

Key words: Arctic region, southern region, adaptive immunity, cytokines, reserve capabilities of immune homeostasis

Received: 27.06.2023
Accepted: 11.04.2024
Published: 31.05.2024

For citation: Shchegoleva L.S., Shashkova E.Yu., Sergeeva T.B. Cellular immunity in women aged 20–40 living in different climatic and geographic regions. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(2): 120-129. doi: 10.29413/ABS.2024-9.2.12

ВВЕДЕНИЕ

Состояние здоровья населения является индикатором среды обитания. Именно человеческий ресурс способен обеспечить реализацию широкомасштабных планов Российской Федерации. Совершенно очевидно, что необходимо в полном объёме учитывать своеобразие климатогеографических особенностей той территории, на которой проживает и осуществляет трудовую деятельность население. Необходимо отметить, что до настоящего времени остаётся нерешённой проблема определения унифицированных критериев оценки влияния на организм дискомфортных факторов окружающей среды. На данный момент нет аналогичных сведений по иммунологической устойчивости организма и формированию адаптивного иммунного ответа среди жителей как северных, так и южных территорий. Изучение механизмов иммунологической адаптации людей, резервных и компенсаторных возможностей иммунного гомеостаза в различных климатогеографических зонах позволит прогнозировать характер здоровья будущих поколений и наметить пути и средства его оптимизации в зависимости от региона проживания. Знание региональных особенностей иммунологической реактивности может обеспечить рациональную специфику лечебно-профилактических мер для предотвращения осложнений и хронизации возможных патологических процессов, предупредить развитие вторичных экологически зависимых иммунных дисбалансов. Выявление общих закономерностей изменения иммунологической реактивности жителей разных климатических регионов позволит оценить их резервные возможности иммунного гомеостаза, необходимые при формировании адаптивного иммунного ответа.

Комплекс различных неблагоприятных факторов среды вызывает изначально однотипные иммунные реакции с риском формирования дефицита Т-лимфоцитов, иммуноглобулинов и фагоцитарной защиты [1, 2]. На данный момент установлено, что физиологическая роль иммунной системы заключается в её цензорной функции за счёт подвижных клеток, медиаторов и других факторов. Российская Федерация (РФ) – одна из самых холодных стран в мире. Практически 70 % территории РФ является зоной вечной мерзлоты. На Женевской конференции Всемирной организации здравоохранения (1964) по проблемам Арктики и Антарктиды приняты рекомендации о том, что все территории, лежащие к северу от 66°33' с. ш. следует обозначать как «высокие широты». В России указанные районы имеют официальную терминологию: «Крайний Север», «Заполярье», «Арктический регион»; территории, лежащие южнее Полярного круга, называются приполярными [3]. Архангельская область характеризуется экстремальными климатоэкологическими условиями: среднегодовая температура 0 °С; наличие целлюлозно-бумажного комбината (г. Новодвинск), военно-промышленного комплекса (г. Северодвинск), космодрома «Плесецк», – что оказывает влияние на проживающее население, в том числе работающее в условиях экстремальных профессий [4–6].

В Республике Южная Осетия (РЮО) климатические условия относятся к горному климату, похожему на климат кавказских республик Российской Федерации, характеризуются снижением атмосферного давления, высоким уровнем ультрафиолетового излучения, довольно благоприятного для человека [7, 8]. Как показала в своём обзоре А.Д. Лисенкова, горные условия (низкое барометрическое давление, перепады ночных и дневных температур) способствуют усилению гемопозитических функций костного мозга, стимулированию иммунной системы, в результате чего организм способен повышать скорость обмена веществ и усиливать борьбу с имеющимися хроническими болезнями [7]. Однако некоторые проведённые в горных условиях исследования иммунной системы показывают, что активность естественных киллеров и гуморального иммунитета либо не изменяется, либо усиливается. Нарушение опосредованной Т-клетками адаптивной иммунной реакции при проживании в горных высотах, возможно, является вероятной причиной, ответственной за увеличение заболеваемости в этих условиях [9]. Важно отметить, что среди достаточного количества публикаций о состоянии здоровья населения разных регионов информация о состоянии иммунного гомеостаза женского населения репродуктивного возраста практически отсутствует или представлена отрывочными сведениями о гормонах и иммуноглобулинах у практически здоровых женщин и женщин с коморбидным фоном [10–12]. Рост негативных тенденций в состоянии здоровья трудоспособного населения страны, в том числе молодых женщин, связанный с неблагоприятными климатоэкологическими факторами, определяет задачу сохранения и укрепления здоровья людей как одну из наиболее важных проблем оздоровления общества [13–15].

Всё вышеизложенное определило актуальность комплексного изучения фенотипических особенностей адаптивных клеточных иммунных реакций у женщин репродуктивного возраста (20–40 лет), проживающих в разных климатогеографических регионах. Полученные данные могут быть использованы для профилактики вторичных экологически зависимых иммунодефицитов, которые лежат в основе развития различной хронической патологии [16].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявить фенотипические особенности адаптивных клеточных иммунных реакций у молодых женщин, проживающих в разных климатогеографических регионах.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 63 практически здоровых (по данным медкарты местной поликлиники, где указывалось отсутствие хронической патологии в анамнезе) взрослых женщины в возрасте 20–40 лет, из них: 25 женщин, проживающих в п. Совполье (Мезенский район, Архангель-

ская область, Арктический регион) и 38 женщин, проживающих в г. Цхинвал (РЮО, Южный регион). На момент забора венозной крови добровольцы не имели ни острых, ни хронических заболеваний по заключению врача участковой поликлиники. Материал для исследования собран в экспедиционных условиях с проведением первичного анализа на месте и с доставкой зафиксированных мазков крови, мазков, выделенных в фиколл-верогафине лейкоцитарной взвеси, на стёклах и сыворотки в эппендорфах для иммуноферментного анализа в лабораторию физиологии иммунокомпетентных клеток Института физиологии природных адаптаций ФГБУН Федерального исследовательского центра комплексного изучения Арктики имени академика Н.П. Лаверова УрО РАН (ФГБУН ФИЦКИА УрО РАН). Экспедиции проводились в зимний период (в январе – феврале – в Южный регион, где средняя температура воздуха -1°C ; в марте – в Арктический регион, где средняя температура воздуха $-6 \div -10^{\circ}\text{C}$). Критерии исключения из исследования: наличие хронической патологии в анамнезе; беременность; ВИЧ-инфекция; туберкулёз. Критерии включения в исследование: возраст 20–40 лет; отсутствие хронической патологии в анамнезе; отсутствие острых респираторных вирусных инфекций на момент обследования. Комплекс иммунологического обследования людей включал изучение фенотипов лимфоцитов CD3+, CD5+, CD4+, CD8+, CD16+, CD10+, CD71+, CD25+, HLA-DR+, CD95+; раково-эмбрионального антигена (РЭА), интерлейкина (IL) 6, IL-10. Кровь для исследования брали из локтевой вены в объёме 6 мл утром натощак. Фенотипирование лимфоцитов и определение их содержания проводили методом непрямой иммунопероксидазной реакции с использованием моноклональных антител («МедБиоСпектр», г. Москва) на препаратах лимфоцитов типа «высушенная капля» с использованием пероксидазного конъюгата и с окрашиванием раствором хромогена для анализа в иммерсионной микроскопии. Считали число клеток с коричневатой зернистостью, опустив объектив микроскопа $\times 90$ в иммерсионное масло (Nikon Eclipse 50i, Япония). Количественное содержание цитокинов IL-6 и IL-10 и гликопротеина РЭА определяли иммуноферментным набором фирмы eBioscience® (Вена, Австрия). Выполнено государственное задание «Физиологическая значимость особенностей иммунного гомеостаза, функциональной и рецепторной активности иммунокомпетентных клеток у людей в экстремальных меняющихся условиях среды с учётом профессионального статуса и социально-значимых заболеваний у жителей Приарктического региона» (№ государственной регистрации 122011700267-5). Весь комплекс обследований проводился с соблюдением норм и правил биомедицинской этики, представленных в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения медицинских исследований (2013 г.). Для проведения исследования получено заключение этического комитета ФГБУН ФИЦКИА УрО РАН (протокол № 4 от 10.02.2022). Статистическую обработку результатов исследования проводили в программе Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Проверка нормально-

го распределения проведена с помощью критерия Шапиро – Уилка. Для анализа статистически значимых различий использовали t-критерий Стьюдента. Поскольку данные имели нормальное распределение, результаты представлены в виде среднего арифметического и стандартной ошибки среднего ($M \pm m$). Проведён корреляционный анализ; использовали коэффициент линейной корреляции r Пирсона для проверки наличия корреляционных связей. Различия между группами считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Уровень дисбалансов иммунологических показателей рассчитывался по данным частоты регистрации повышенных и пониженных их концентраций относительно нормативных пределов физиологических колебаний.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Дискомфортные условия жизни за счёт сочетания неблагоприятных природных и экологических факторов обуславливают напряжение иммунной системы с детства, могут тормозить возрастное формирование иммунной системы у девочек, способствовать формированию экологически зависимых иммунодефицитов у взрослых женщин и ускорять процессы биологического старения иммунной системы. Получение этих сведений необходимо для определения приоритетных региональных направлений иммунодиагностики, иммунопрофилактики – как самостоятельных, так и в комплексе общих и индивидуальных профилактических и лечебных мероприятий.

Анализ показал, что содержание в периферической венозной крови зрелых функционально активных Т-клеток с маркером CD3+ у женщин Арктического региона ниже среднего физиологического значения ($0,89 \pm 0,03 \times 10^9/\text{л}$) у 100 % обследуемых. У 97,34 $\pm$ 2,61 % жительниц южного региона содержание зрелых функционально активных Т-клеток с маркером CD3+ находится в пределах нормы и составляет $1,00 \pm 0,01 \times 10^9/\text{л}$, дефицит их содержания встречается только в 2,63 $\pm$ 0,02 % случаев (табл. 1).

Концентрации всей Т-клеточной популяции (CD5+) у женщин как Арктического, так и южного региона в среднем крайне низкие ($0,49 \pm 0,04$ и $0,75 \pm 0,05 \times 10^9/\text{л}$ соответственно), при этом у северянок средние значения указанной популяции в 1,5 раза ниже, чем у южанок.

Изучение соотношения хелперных клеток к цитотоксическим (CD4+/CD8+) показало, что содержание лимфоцитов CD4+ в обеих группах женщин находится в пределах физиологической нормы и составляет в среднем $0,50 \pm 0,04$ и $0,60 \pm 0,04 \times 10^9/\text{л}$ соответственно. Содержание цитотоксических клеток CD8+ крайне высокое у 76,00 $\pm$ 8,54 % северянок ($0,50 \pm 0,04 \times 10^9/\text{л}$), что в 2,5 раза выше установленной физиологической нормы содержания указанного параметра и в 2,5 раза выше, чем у женщин горно-южного региона ($0,25 \pm 0,04 \times 10^9/\text{л}$). Дефицит содержания клеток CD8+ у северянок не встречался, в то время как у южанок дефицит указанных клеток фиксирова-

ли в $26,31 \pm 1,13$ % случаев. Таким образом, коэффициент соотношения хелперных клеток к цитотоксическим (k) у северянок равен 1 за счёт высокой иммуносупрессии, которая способствует высокому напряжению в системе иммунитета и сокращению резервных возможностей; у южанок $k = 2,4$ (при норме $k = 2$), что определяется низкой иммуносупрессией ($CD8^+$) и характеризует сохранение резервных возможностей адаптивных клеточных иммунных реакций.

Уровень содержания естественных киллеров $CD16^+$ в обеих группах обследуемых – в пределах нормы, в среднем ближе к верхней границе физиологических концентраций: $0,39 \pm 0,03$ и $0,49 \pm 0,03 \times 10^9/\text{л}$ соответственно. Следует отметить, что дефицит содержания естественных киллеров выявлен у $40,00 \pm 2,17$ % женщин Арктического региона и только у $23,68 \pm 6,90$ % женщин горно-южного региона.

Представляло интерес изучение уровня активности процессов лимфопролиферации путём определения содержания клеток с рецепторами к $CD10^+$. Так, в нашем исследовании содержание клеток $CD10^+$ определено как пониженное у северянок и повышенное у южанок: $0,39 \pm 0,03$ и $0,61 \pm 0,05 \times 10^9/\text{л}$ соответственно. При этом пониженный уровень лимфопролиферации выявлен в $44,00 \pm 9,93$ % случаев у женщин п. Совполье, Архангельской области и только у $21,05 \pm 6,61$ % женщин г. Цхинвал, Республика Южная Осетия.

Анализ содержания клеток с рецептором к $CD95^+$, отражающих активность процессов апоптоза, показал, что у северянок концентрация указанных клеток в среднем является пониженной и составляет $0,44 \pm 0,04 \times 10^9/\text{л}$ против $0,55 \pm 0,04 \times 10^9/\text{л}$ у южанок.

Представляло интерес изучение фоновой активности адаптивных иммунных реакций у женщин в обследуемых группах. Анализ показал, что содержание Т-клеток с рецептором к IL-2 ($CD25^+$) как у северянок,

так и у южанок находится на нижней границе общепринятых физиологических норм и составляет $0,50 \pm 0,01$ и $0,54 \pm 0,03 \times 10^9/\text{л}$ соответственно. Средние концентрации клеток-активаторов $CD71^+$, $HLA-DR^+$ у жителей п. Совполье в 1,5 и 2 раза ниже, чем у жителей г. Цхинвала (соответственно $0,41 \pm 0,03$ и $0,63 \pm 0,03 \times 10^9/\text{л}$ ($CD71^+$), $0,45 \pm 0,04$ и $0,81 \pm 0,04 \times 10^9/\text{л}$ ($HLA-DR^+$)) в 50–67 % случаев. Важно отметить, что выраженный дефицит клеток $CD71^+$ распространён в $92,00 \pm 0,01$ % случаев среди северянок. Дефицит клеток с антигенным маркером $HLA-DR$ выявлен в $88,00 \pm 6,50$ % случаев среди женщин Арктической зоны проживания, в то время как у жителей южного региона указанный дефицит встречался не чаще чем в $2,00 \pm 0,05$ % случаев.

Изучение содержания РЭА у молодых женщин позволяет оценить его влияние на активность адаптивных иммунных реакций. Известно, что РЭА может стимулировать выработку цитокинов в норме и при патологии [17–19].

В связи с этим интересно было определить его влияние на возможную стимуляцию или отсутствие таковой на уровне лимфопролиферации, дифференцировки, апоптоза и цитокинов у обследуемых лиц. В работе получены данные о его среднем содержании в количестве $0,08 \pm 0,04$ пг/мл у северянок и $2,08 \pm 0,05$ пг/мл у южанок, что находится в пределах допустимой физиологической нормы (табл. 2).

Цитокины определяют развитие местных защитных реакций в тканях с участием как различных типов клеток крови, так и эндотелия, эпителия и соединительной ткани; кроме того, цитокины регулируют последовательно все этапы развития воспаления и формируют адаптивный иммунный ответ на внедрение патогена [20–22]. Содержание IL-6 у женщин-северянок составляет $3,26 \pm 0,36$ пг/мл (нижняя граница физиологических норм), у южанок – $11,23 \pm 1,36$ пг/мл, что расположено

ТАБЛИЦА 1

СРЕДНИЕ ДАННЫЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУННОГО СТАТУСА У ЖЕНЩИН АРКТИЧЕСКОЙ ЗОНЫ (п. СОВПОЛЬЕ, МЕЗЕНСКИЙ РАЙОН, АРХАНГЕЛЬСКАЯ ОБЛАСТЬ) И ЮЖНОГО РЕГИОНА (г. ЦХИНВАЛ, РЕСПУБЛИКА ЮЖНАЯ ОСЕТИЯ), $M \pm m$

TABLE 1

AVERAGE VALUES OF IMMUNE STATUS INDICATORS IN WOMEN LIVING IN THE ARCTIC REGION (SOVPOLYE SETTLEMENT, MEZENSKY DISTRICT, ARKHANGELSK REGION) AND IN THE SOUTHERN REGION (TSKHINVALI, REPUBLIC OF SOUTH OSSETIA), $M \pm m$

Показатели	Женщины, проживающие в п. Совполье ($n = 25$)	Женщины, проживающие в г. Цхинвал ($n = 38$)	Референсные значения
$CD3^+, \times 10^9/\text{л}$	$0,89 \pm 0,03$	$1,00 \pm 0,01$	1,0–2,0
$CD4^+, \times 10^9/\text{л}$	$0,50 \pm 0,04$	$0,63 \pm 0,05^{***}$	0,4–0,8
$CD5^+, \times 10^9/\text{л}$	$0,49 \pm 0,04$	$0,75 \pm 0,05^{***}$	1,0–2,0
$CD8^+, \times 10^9/\text{л}$	$0,50 \pm 0,04$	$0,25 \pm 0,04^{***}$	0,2–0,4
$CD10^+, \times 10^9/\text{л}$	$0,47 \pm 0,03$	$0,61 \pm 0,05^{**}$	0,05–0,6
$CD16^+, \times 10^9/\text{л}$	$0,39 \pm 0,03$	$0,49 \pm 0,03^{***}$	0,03–0,5
$CD95^+, \times 10^9/\text{л}$	$0,44 \pm 0,04$	$0,55 \pm 0,04^{***}$	0,5–1,12

Примечание. Различия статистически значимы при: *** – $p < 0,001$; ** – $p < 0,01$.

ТАБЛИЦА 2

СРЕДНЕЕ СОДЕРЖАНИЕ КЛЕТОК-АКТИВАТОРОВ, РАКОВО-ЭМБРИОНАЛЬНОГО АНТИГЕНА И ЦИТОКИНОВ У ЖЕНЩИН АРКТИЧЕСКОЙ ЗОНЫ (п. Совполье, МЕЗЕНСКИЙ РАЙОН, АРХАНГЕЛЬСКАЯ ОБЛАСТЬ) И ЮЖНОГО РЕГИОНА (г. ЦХИНВАЛ, РЕСПУБЛИКА ЮЖНАЯ ОСЕТИЯ), $M \pm m$

TABLE 2

AVERAGE CONTENT OF ACTIVATOR CELLS, CARCINOEMBRYONIC ANTIGEN AND CYTOKINES IN WOMEN LIVING IN THE ARCTIC REGION (SOVPOLYE SETTLEMENT, MEZENSKY DISTRICT, ARKHANGELSK REGION) AND IN THE SOUTHERN REGION (TSKHINVALI, REPUBLIC OF SOUTH OSSETIA), $M \pm m$

Показатели	Женщины, проживающие в п. Совполье ($n = 25$)	Женщины, проживающие в г. Цхинвал ($n = 38$)	Референсные значения
CD25 ⁺ , $\times 10^9/\text{л}$	$0,50 \pm 0,01$	$0,54 \pm 0,03$	$0,50 \pm 1,5$
CD71 ⁺ , $\times 10^9/\text{л}$	$0,41 \pm 0,03$	$0,63 \pm 0,03$	0,5–1,0
HLA-DR ⁺ , $\times 10^9/\text{л}$	$0,45 \pm 0,04$	$0,81 \pm 0,04^{***}$	0,5–0,9
РЭА, пг/мл	$0,08 \pm 0,04$	$2,08 \pm 0,05$	до 5,0
IL-6, пг/мл	$3,26 \pm 0,36$	$11,23 \pm 1,36$	1,0–20,0
IL-10, пг/мл	$10,93 \pm 0,54$	$7,85 \pm 0,46$	1,0–10,0

Примечание. Различия статистически значимы при: *** – $p < 0,001$.

ближе к верхней границе физиологических норм. Повышенные значения указанного показателя отмечены исключительно у женщин южного региона в $10,53 \pm 4,98$ % случаев.

Известно, что IL-10 индуцирует дифференциацию Т-хелперов в Т-хелперы 2-го типа (Th-2). [23]. Th-2 регулируют иммунные ответы, продуцируя противовоспалительные цитокины: IL-4, IL-5, IL-9 и IL-13. Кроме того, IL-10 может участвовать в предотвращении альтерации тканей [24–26].

Содержание IL-10 у обследуемых лиц в среднем составляет $10,93 \pm 0,54$ пг/мл у женщин на Севере при норме 1,0–10,0 пг/мл, что практически в 1,5 раза выше, чем у южанок ($7,85 \pm 0,46$ пг/мл). При этом частота дисбалансов в сторону избыточного содержания IL-10 встречается у $28,00 \pm 8,98$ % женщин на севере и у $18,42 \pm 6,29$ % женщин на юге.

Важно подчеркнуть, что среди обследуемых лиц независимо от места проживания соотношение процессов лимфопродукции (CD10⁺) и апоптоза (CD95⁺) взаимосвязано с ростом концентрации цитокинов, при этом формируется механизм иммунологической компенсации через увеличение рецепторно-антигенного аппарата клеточных популяций, отражающих уровни апоптоза CD95⁺ и цитотоксической активности CD8⁺, что превалирует над лимфопродукцией CD10⁺ и понижает иммунорегуляторный индекс (хелперно-супрессорный коэффициент (k) < 2 ($p < 0,01$ между содержанием клеток CD10⁺ и цитокинов IL-6 и IL-10; $p < 0,01$ между концентрацией клеток CD95⁺ и содержанием цитокинов IL-6 и IL-10).

Выявленный механизм компенсации фактически неэффективен, чем усугубляет дефицит концентрации общей Т-клеточной популяции (CD5⁺). Важно указать, что у обследуемых женщин независимо от региона проживания регистрируемый рост цитотоксической активности и выраженное напряжение в системе иммуните-

та являются предикторами сокращения резервных возможностей иммунного гомеостаза, проявляющегося формированием вторичных экологически зависимых иммунодефицитов, что может быть в дальнейшем фоном для развития хронической патологии.

Корреляционный анализ показал, что количество сильных корреляционных взаимосвязей значительно многообразнее с клетками-активаторами HLA-DR⁺ и клетками с рецепторами к трансферрину (CD71⁺) среди жителей Арктического региона: наибольшие коэффициенты корреляции обнаружены между клетками с рецепторами к трансферрину CD71⁺, лимфопродукции CD10⁺ и CD16⁺ ($r = 0,76–0,82$; $p < 0,01$). Между содержанием клеток-активаторов HLA-DR⁺ наибольшие по силе связи выявлены с концентрациями клеток CD10⁺, CD16⁺, CD95⁺ и зрелыми функционально активными клетками CD3⁺ ($r = 0,79–0,98$). В то же время выявлены слабые взаимосвязи между концентрациями РЭА, клетками-активаторами с маркерами CD25⁺, CD71⁺, HLA-DR⁺ и цитокинами IL-6, IL-10 ($r = 0,49–0,51$). Складывается впечатление, что низкая активность клеток-активаторов и их дефицит ассоциированы с низкой концентрацией РЭА.

Обращает на себя внимание, что среди жителей г. Цхинвала между клетками-активаторами CD25⁺, CD71⁺, HLA-DR⁺ и достаточно высоким содержанием РЭА определены жёсткие и сильные взаимосвязи ($r = 0,79–0,98$). Скорее всего, именно этот факт косвенно определяет достаточную активность указанных клеток и не позволяет развиваться выраженному Т-клеточному иммунодефициту.

На наш взгляд, формирование дефицита Т-клеток, определяющее в конечном итоге сокращение резервных возможностей иммунного гомеостаза, происходит за счёт снижения способности механизмов активации иммунокомпетентных клеток CD25⁺, CD71⁺, HLA-DR⁺; более того, выявленные крайне низкие уровни содержания клеток, отражающих процессы лимфопродукции (CD10⁺) и апоптоза (CD95⁺), на фоне повышен-

ной клеточно-опосредованной цитотоксичности (CD8⁺) ($r = 0,76-0,82$) не могут компенсировать Т-клеточный дефицит у северян.

Наиболее часто встречающиеся иммунные дисбалансы у северян характеризуются дефицитом зрелых функционально активных Т-клеток (CD3⁺) и клеток-активаторов на фоне повышенной цитотоксической активности до $76,00 \pm 8,54$ % случаев ($p < 0,001$). В то же время указанные дисбалансы не характерны для жителей южных районов.

Повышенное содержание клеток с рецепторами к CD25⁺, CD71⁺, HLA-DR⁺, РЭА связано с минимальным количеством иммунных дисбалансов (г. Цхинвал). Низкая фоновая активность указанных клеток до $70,00 \pm 0,03$ % случаев взаимосвязана с выраженным иммунодефицитом зрелых функционально активных клеток (CD3⁺) и высокой концентрацией цитотоксических лимфоидных популяций (CD8⁺) (п. Совполье). Полученные данные свидетельствуют о том, что развитие адаптивного клеточного иммунного ответа взаимосвязано с соотношением активности клеток CD71⁺, HLA-DR, РЭА и концентраций дифференцированных Т-клеток (CD3⁺), клеток, отвечающих за апоптоз (CD95⁺), что отражает состояние резервных возможностей иммунного гомеостаза.

Фактически выявленные дисбалансы являются манифестными формами сердечно-сосудистых, бронхолегочных, мочеполовых и других заболеваний [26–28]. Совокупность выявленных иммунных дисбалансов как манифестных форм групп заболеваний у 16–88 лиц настораживает и требует дополнительного исследования в целях профилактики развития сердечно-сосудистой, мочеполовой и других патологий у обследуемых женщин на Севере.

Представленные в данной работе факты демонстрируют экологическую зависимость иммунологической реактивности у обследуемых женщин. Характер реактивных сдвигов у северянок на различные неблагоприятные факторы вначале однотипен: это повышенный уровень активизации иммунной системы за счёт клеток (CD8⁺) и повышенной концентрации интерлейкина (IL-10). Такая продолжительная активизация иммунной системы сокращает резервные и компенсаторные возможности женского организма, что проявляется снижением содержания функционально активных Т-лимфоцитов (CD3⁺). Длительное сохранение такого высокого функционального уровня адаптивных клеточных иммунных реакций в дальнейшем может быть опасно развитием дисбаланса соотношений цитокиновой активности и иммунокомпетентных клеток, что влечёт за собой истощение резервных возможностей иммунного гомеостаза и проявляется изменением количественных показателей иммунного статуса, увеличением частоты регистрации дефектов иммунной защиты, неполноценностью формирования или отставанием развития иммунитета в возрастном аспекте [29, 30].

Формирование иммунного гомеостаза у женщин, родившихся и проживающих на Севере, происходит при комплексном воздействии неблагоприятных климатоэкологических факторов, сопровождается развитием

хронического антигенного стресса, что способствует систематической активации системы иммунитета и создаёт фон для развития аутосенсibilизации. Длительная систематическая активация иммунной системы, проявляющаяся большой частотой распространения повышенных концентраций цитотоксических клеток (CD8⁺), подтверждает физиологическую роль клеточно-опосредованных реакций иммуносупрессии в компенсаторно-приспособительном механизме адаптации организма человека в экстремальных условиях Севера. Указанные выше процессы создают риск сокращения резервных и компенсаторных возможностей поддержания иммунного гомеостаза [31, 32]. Иными словами, длительное активированное состояние клеточного звена иммунитета у лиц Арктического региона вызывает напряжение в иммунной системе путём роста концентраций лимфоидных популяций (CD8⁺) на фоне выраженного дефицита зрелых Т-клеток (CD3⁺), снижения активности клеток с рецепторами к антигенам гистосовместимости II класса (HLA-DR⁺) и подавления активности процессов лимфопролиферации (CD10⁺). Длительное некомпенсируемое напряжение в системе иммунитета способствует развитию вторичных экологически зависимых иммунных дисбалансов, проявляющихся вероятным ростом частоты заболеваемости жителей и хронизацией патологических процессов. Пониженное содержание клеток-активаторов (CD25⁺, CD71⁺, HLA-DR⁺) и РЭА в сочетании с высокими концентрациями цитотоксических клеток (CD8⁺, CD16⁺) является критерием риска развития манифестных форм вторичных экологически зависимых иммунодефицитов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Фенотипической особенностью адаптивных клеточных иммунных реакций у молодых женщин Арктического региона (п. Совполье, Мезенский район, Архангельская область) является выраженный дефицит содержания всей Т-клеточной популяции (CD5⁺), зрелых функционально активных Т-клеток (CD3⁺), клеток, отражающих уровень активности процессов лимфопролиферации (CD10⁺), апоптоза (CD95⁺), клеток-активаторов (CD71⁺, CD25⁺, HLA-DR⁺), концентрации РЭА и IL-6 на фоне крайне высокой клеточно-опосредованной цитотоксической активности (CD8⁺) и IL-10.

Выявленные иммунные дисбалансы (от 40 % до 100 % в зависимости от показателя) свидетельствуют о риске формирования вторичных экологически зависимых иммунодефицитов, чреватых сокращением резервных возможностей иммунного гомеостаза, раннего биологического старения и склонностью развития различной хронической патологии.

Фенотипические особенности адаптивных клеточных иммунных реакций у молодых женщин южного региона проживания (г. Цхинвал, Республика Южная Осетия) характеризуются умеренно пониженным содержанием всей Т-клеточной популяции (CD5⁺), клеточно-опосредованной цитотоксической активности (CD8⁺) и клеток,

отражающих уровни апоптоза (CD95⁺), на фоне повышенных концентраций РЭА, IL-6, IL-10 и крайне высоких уровней содержания клеток, отражающих лимфопролиферативную (CD10⁺), киллерную (CD16⁺) активность, и В-клеточных активаторов (HLA-DR⁺) – от 2,6 % до 52,6 % в зависимости от показателя.

Умеренное иммунодефицитное состояние (с полным отсутствием выраженных экологически зависимых иммунодефицитов) у обследуемых женщин южного региона встречается только по 3 показателям против 9 показателей у северянок, что способствует сохранению резервных возможностей иммунного гомеостаза.

Полученные в исследовании адаптивного клеточного иммунного ответа данные могут быть использованы для разработки путей профилактики сокращения резервных возможностей иммунного гомеостаза у практически здоровых людей с учётом региона проживания.

Финансирование

Исследование выполнено при финансовой поддержке госзадания «Физиологическая значимость особенностей иммунного гомеостаза, функциональной и рецепторной активности иммунокомпетентных клеток у людей в экстремальных меняющихся условиях среды с учётом профессионального статуса и социально-значимых заболеваний у жителей Приарктического региона» (№ государственной регистрации 122011700267-5).

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Shen DT, Ma JS, Mather J, Vukmanovic S, Radoja S. Activation of primary T lymphocytes results in lysosome development and polarized granule exocytosis in CD4⁺ and CD8⁺ subsets, whereas expression of lytic molecules confers cytotoxicity to CD8⁺ T cells. *J Leukoc Biol*. 2006; 80(4): 827-837. doi: 10.1189/jlb.0603298
2. Добродеева Л.К., Сергеева Е.В. *Состояние иммунной системы в процессе старения*. Екатеринбург: РИО УрО РАН; 2014. [Dobrodeeva LK, Sergeeva EV. *The state of the immune system during aging*. Yekaterinburg; 2014. (In Russ.).]
3. Максимов А.Л. (ред.). *Человек на Севере: системные механизмы адаптации: сборник трудов, посвящённый 20-летию НИЦ «Арктика» ДВО РАН*. Магадан: СВНЦ ДВО РАН; 2011; (2). [Maksimov AL (ed.). *Man in the North: Systemic mechanisms of adaptation: Proceedings to the 20th anniversary of the Research Center "Arktika" of the Far East Branch of the Russian Academy of Science*. Magadan; 2011; (2). (In Russ.).]
4. Аликина В.А., Типисова Е.В., Елфимова А.Э. Выявление групп риска напряжения эндокринной системы при работе на целлюлозно-бумажном комбинате Архангельской области. *Авиакосмическая и экологическая медицина*. 2023; 57(4): 87-96. [Alikina VA, Tipisova EV, Elfimova AE. Identification of the groups of risk of endocrine system overstraining among employees at a pulp and paper mill in the Arkhangelsk oblast. *Aerospace*

and Environmental Medicine. 2023; 57(4): 87-96. (In Russ.). doi: 10.21687/0233-528X-2023-57-4-87-96

5. Молодовская И.Н., Типисова Е.В., Елфимова А.Э., Аликина В.А., Зябишева В.Н. Взаимосвязь показателей гипоталамус-гонадной оси и дофамина с метеорологическими факторами у здоровых мужчин, проживающих в Субарктике. *Якутский медицинский журнал*. 2023; 3(83): 93-97. [Molodovskaya IN, Tipisova EV, Elfimova AE, Alikina VA, Zyabisheva VN. The relationship of parameters of the pituitary-gonadal axis and dopamine with meteorological factors in healthy men living in the Subarctic. *Yakut Medical Journal*. 2023; 3(83): 93-97. (In Russ.). doi: 10.25789/YMJ.2023.83.23

6. Типисова Е.В., Елфимова А.Э., Аликина В.А., Молодовская И.Н., Зябишева В.Н. Активность системы гипоталамус-гипофиз-гонады у мужчин Европейского Севера в разные фотопериоды. *Проблемы репродукции*. 2023; 29(2): 101-109. [Tipisova EV, Elfimova AE, Alikina VA, Molodovskaya IN, Zyabisheva VN. Activity of the hypothalamic-pituitary-gonadal system in men of the European North under different photoperiods. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2023; 29(2): 101-109. (In Russ.). doi: 10.17116/repro202329021101

7. Лисенкова А.Д. Влияние климата на здоровье человека. *Материалы IX Международной студенческой научной конференции «Студенческий научный форум»*. М.; 2017. [Lisenkova AD. The influence of climate on human health. *Proceedings of the IX International Student Scientific Conference "Student Scientific Forum"*. Moscow; 2017. (In Russ.). URL: <https://scienceforum.ru/2017/article/2017029647> [дата доступа: 05.02.2020].

8. De Martel C, Plummer M, Vignat J, Franceschi S. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *Int J Cancer*. 2017; 141(4): 664-670. doi: 10.1002/ijc.30716

9. Цаболова З.Т. Признаки дисфункции иммунной системы у школьников с дисмикрозлементозами в РСО-Алания. *Медицинский вестник Юга России*. 2014; 1: 98-101. [Tsabolova ZT. Signs of immune system's dysfunction among schoolchildren with dismicroelementose in Republic North Ossetia Alania. *Medical Herald of the South of Russia*. 2014; 1: 98-101. (In Russ.).]

10. Гойда Н.Г., Моисеев Р.О., Майструк Г.М. Основні досягнення виконання Державної програми «Репродуктивне здоров'я нації» за 2005–2015 рр. *Здоров'я жінки*. 2016; 4: 14-16. [Hoyda NG, Moiseyenko RO, Maistruk HM. The main achievements of the State program "Reproductive health of the nation" for 2005–2015. *Women's Health*. 2016; 4: 14-16. (In Ukrainian)]. doi: 10.15574/HW.2016.110.14

11. Недомолкина С.А., Великая О.В., Золотодов В.И. Цитокиновый статус у пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких и сахарным диабетом 2-го типа. *Казанский медицинский журнал*. 2017; 98(2): 222-226. [Nedomolkina SA, Velikaya OV, Zoloedov VI. Cytokine status of patients with chronic obstructive pulmonary disease and type 2 diabetes mellitus. *Kazan Medical Journal*. 2017; 98(2): 222-226. (In Russ.). doi: 10.17750/KMJ2017-222

12. Паневина А.С., Сметнева Н.С., Василенко А.М., Шестакова М.В. Влияние менопаузальной гормональной терапии на содержание провоспалительных цитокинов и иммуноглобулинов при коморбидности сахарного диабета 2-го типа и хронической обструктивной болезни легких в период перименопаузы. *Терапевтический архив*. 2018; (10): 79-83. [Panevina AS, Smetneva NS, Vasilenko AM, Shestakova MV. The effects

of menopausal hormone therapy on proinflammatory cytokines and immunoglobulins in perimenopausal patients with type 2 diabetes mellitus and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Terapevticheskii arkhiv*. 2018; (10): 79-83. (In Russ.). doi: 10.26442/terarkh2018901079-83

13. Захарова Т.Г., Петрова М.М., Кашина М.А. Здоровье женщин малочисленных коренных народов Крайнего Севера в зависимости от уклада жизни. *Профилактическая медицина*. 2012; 3: 40-42. [Zakharova TG, Petrova MM, Kashina MA. The health of indigenous women in the Far North depending on their lifestyle. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2012; 15(3): 40-42. (In Russ.)]

14. Jones BG, Penkert RR. Matters of life and death: How estrogen and estrogen receptor binding to the immunoglobulin heavy chain locus may influence outcomes of infection, allergy, and autoimmune disease. *Cell Immunol*. 2019; 346: 103996. doi: 10.1016/j.cellimm.2019.103996

15. Oliver SJ, Macdonald SJ, Harper Smith AD, Lawley JS, Gallagher CA, Di Felice U, et al. Altitude impairs *in vivo* immunity in humans. *High Alt Med Biol*. 2013; 14(2): 144-149. doi: 10.1089/ham.2012.1070

16. Аутеншлюс А.И., Кунц Т.А., Карпухина К.В., Михайлова Е.С., Вараксин Н.А., Маринкин И.О. Влияние раково-эмбрионального антигена на продукцию цитокинов иммунокомпетентными клетками крови у больных с опухолями молочной железы. *Бюллетень сибирской медицины*. 2018; 17(3): 5-12. [Autenshlyus AI, Kunts TA, Karpukhina KV, Mikhailova ES, Varaksin NA, Marinkin IO. The effect of cancerembryonic antigen on cytokine production by immunocompetent blood cells in patients with breast cancer. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2018; 17(3): 5-12. (In Russ.)]. doi: 10.20538/1682-0363-2018-3-5-12

17. Zendejdel M, Niakan B, Keshtkar A, Rafiei E, Salamat F. Subtypes of benign breast disease as a risk factor for breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Iran J Med Sci*. 2018; 43(4): 355-364.

18. Liu CC, Yang H, Zhang R, Rafiei E, Salamat F. Tumour-associated antigens and their anti-cancer applications. *Eur J Canc Care*. 2017; 26(5): 1-2. doi: 10.1111/ecc.12446

19. Bates JP, Derakhshandeh R, Jones L, Webb TJ. Mechanisms of immune evasion in breast cancer. *BMC Cancer*. 2018; 18(1): 556. doi: 10.1186/s12885-018-4441-3

20. Gulati K, Guhathakurta S, Joshi J, Rai N, Ray A. Cytokines and their role in health and disease: A brief overview. *MOJ Immunol*. 2016; 4(2): 00121. doi: 10.15406/moji.2016.04.00121

21. Kany S, Vollrath JT, Relja B. Cytokines in inflammatory disease. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(23): 6008. doi: 10.3390/ijms20236008

22. Патракеева В.П. Цитокиновая регуляция пролиферативной активности клеток периферической крови. *Экология человека*. 2015; 12: 28-33. [Patrakeeva VP. Cytokine regulation of proliferative activity of peripheral blood cells. *Human Ecology*. 2015; 12: 28-33. (In Russ.)]. doi: 10.17816/humeco16962

23. Chang CF, D'Souza WN, Ch'en IL, Pages G, Pouyssegur J, Hedrick SM. Polar opposites: Erk direction of CD4 T-cell subsets. *J Immunol*. 2012; 189(2): 721-731. doi: 10.4049/jimmunol.1103015

24. Николаева А.М., Бабушкина Н.П., Рябов В.В. Некоторые про- и противовоспалительные цитокины, полиморфные варианты их генов и постинфарктное ремоделирование сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2020; 25(10): 4007. [Nikolaeva AM, Babushkina NP, Ryabov VV. Some pro- and anti-inflammatory cytokines, their genetic polymorphism and postin-

farct cardiac remodeling. *Russian Journal of Cardiology*. 2020; 25(10): 4007. (In Russ.). doi: 10.15829/1560-4071-2020-4007

25. Autenshlyus AI, Davletova KI, Studenikina AA, Mikhaylova ES, Varaksin NA, Zhurakovskiy IP, et al. Cytokine production by blood immune cells, tumor and its microenvironment, characteristics of extracellular matrix in patients with invasive ductal carcinoma of no special type. *Biochem Moscow Suppl Ser B*. 2020; (14): 44-51. doi: 10.1134/S1990750820010059

26. Autenshlyus AI, Davletova KI, Mikhaylova ES, Proskura AV, Varaksin NA, Bogachuk AP, et al. Influence of internal and external factors on the production of cytokines by peripheral blood cells in breast cancer. *Dokl Biochem Biophys*. 2020; (493): 178-180. doi: 10.1134/S1607672920040031

27. Аутеншлюс А.И., Жураковский И.П., Давлетова К.И., Богачук А.П., Ляхович В.В., Липкин В.М. Влияние фактора дифференцировки HLDF *in vitro* на инвазивную карциному молочной железы неспецифического типа. *Доклады Российской академии наук. Науки о жизни*. 2020; 495(1): 598-601. [Autenshlyus AI, Zhurakovskiy IP, Davletova KI, Bogachuk AP, Lyakhovich VV, Lipkin VM. Influence of differentiation factor HLDF on nonspecific invasive breast carcinoma *in vitro*. *Reports of the Russian Academy of Sciences. Life Sciences*. 2020; 495(1): 598-601. (In Russ.)]. doi: 10.31857/S2686738920060037

28. Щёголева Л.С., Некрасова М.В., Филиппова О.Е., Бобров В.А. Способ раннего прогнозирования сердечно-сосудистой патологии у мужчин, работающих вахтовым методом в арктическом регионе: Патент № 2687067 Рос. Федерация; МПК G01N 33/53; заявитель и патентообладатель ФГБУН ФИЦКИА РАН. № 2017118892; заявл. 30.05.2017; опубл. 07.05.2019. Бюл. № 13. [Shchegoleva LS, Nekrasova MV, Filippova OE, Bobrov VA. A method for early prediction of cardiovascular pathology in men working on a rotational basis in the Arctic region: Patent No. 2687067 of the Russian Federation. 2019; (13). (In Russ.)].

29. Гудков А.Б., Попова О.Н., Пашченко А.В. Физиологические реакции человека на локальное холодное воздействие. Архангельск: СГМУ; 2012. [Gudkov AB, Popova ON, Pashchenko AV. *Physiological human responses to local cold exposure*. Arkhangelsk; 2012. (In Russ.)].

30. Филиппова О.Е., Поповская Е.В., Шашкова Е.Ю., Щёголев В.Е., Щёголева Л.С. Способ прогнозирования сокращения резервных возможностей иммунного гомеостаза у людей со стажем проживания и работы в условиях Арктики более 10 лет: Патент № 2757749 Рос. Федерация; МПК G01N 33/48; заявитель и патентообладатель ФГБУН ФИЦКИА УрО РАН. № 2020124878; заявл. 17.07.2020; опубл. 21.10.2021. Бюл. № 30. [Filippova OE, Popovskaya EV, Shashkova EYu, Shchegolev VE, Shchegoleva LS. A method for predicting the reduction of the reserve capacity of immune homeostasis in people with more than 10 years of experience living and working in the Arctic: Patent No. 2757749 of the Russian Federation. 2021; (30). (In Russ.)].

31. Добродеева Л.К., Патракеева В.П. Влияние миграционных и пролиферативных процессов лимфоцитов на состояние иммунного фона человека, проживающего в условиях высоких широт. Екатеринбург: УрО РАН; 2018. [Dobrodeeva LK, Patrakeeva VP. *Influence of migratory and proliferative processes of lymphocytes on the state of the immune background of a person living in high latitudes*. Yekaterinburg; 2018. (In Russ.)].

32. Некрасова М.В., Шашкова Е.Ю., Поповская Е.В. Адаптивные иммуно-гормональные реакции у мужчин в экстремаль-

ных климатических и профессиональных условиях Севера. *Российский иммунологический журнал*. 2016; 2-1(19): 29-31. [Nekrasova MV, Shashkova EYu, Popovskaya EV. Adaptive immuno-

hormonal reactions in men in extreme climatic and professional conditions of the North. *Russian Journal of Immunology*. 2016; 2-1(19): 29-31. (In Russ.)]

Сведения об авторах

Щёголева Любовь Станиславовна – доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник, заведующая лабораторией физиологии иммунокомпетентных клеток, ФГБУН Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики имени академика Н.П. Лаверова УрО РАН, e-mail: shchegoleva60@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4900-4021>

Шашкова Елизавета Юрьевна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории физиологии иммунокомпетентных клеток, ФГБУН Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики имени академика Н.П. Лаверова УрО РАН, e-mail: eli1255@ya.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1735-6690>

Сергеева Татьяна Борисовна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории физиологии иммунокомпетентных клеток, ФГБУН Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики имени академика Н.П. Лаверова УрО РАН, e-mail: tanya--86@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0745-3099>

Information about the authors

Liubov S. Shchegoleva – Dr. Sc. (Biol.), Professor, Chief Research Officer, Head of the Laboratory of Physiology of Immune Competent Cells, N. Laverov Federal Center for Integrated Arctic Research, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, e-mail: shchegoleva60@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4900-4021>

Elizaveta Yu. Shashkova – Cand. Sc. (Biol.), Senior Research Officer at the Laboratory of Physiology of Immune Competent Cells, N. Laverov Federal Center for Integrated Arctic Research, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, e-mail: eli1255@ya.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1735-6690>

Tatyana B. Sergeeva – Cand. Sc. (Biol.), Senior Research Officer at the Laboratory of Physiology of Immune Competent Cells, N. Laverov Federal Center for Integrated Arctic Research, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, e-mail: tanya--86@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0745-3099>

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА СТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ПРОСТАТЫ В УСЛОВИЯХ ВЫПОЛНЕНИЯ БИПОЛЯРНОЙ ПЛАЗМЕННОЙ И ТУЛИЕВОЙ ЛАЗЕРНОЙ ЭНУКЛЕАЦИИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Нотов И.К.^{1,2},
Залавина С.В.¹,
Машак С.В.¹,
Бгатова Н.П.³,
Позднякова С.В.¹,
Савченко С.В.¹,
Нотов К.Г.^{1,2}

¹ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (630091, г. Новосибирск, ул. Красный проспект, 52, Россия)

² ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» г. Новосибирск» (630003, г. Новосибирск, ул. Владимирский спуск, 2а, Россия)

³ 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:
Нотов Иван Константинович,
e-mail: notovivan@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) – распространённое заболевание пожилых мужчин. Трансуретральная хирургия ДГПЖ – «золотой стандарт» лечения, однако методы различаются используемой энергией. Учитывая разные механизмы действия биполярной плазменной и тулиевой волоконной лазерной энергии на ткани простаты, изучение структурных изменений при их воздействии является актуальным. **Цель исследования.** Изучить особенности структурных изменений простаты в условиях выполнения биполярной плазменной и тулиевой лазерной энуклеаций доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

Методы. 31 пациент с ДГПЖ разделены на две группы. 1-й группе (n = 17) выполнена трансуретральная плазменная энуклеация простаты; 2-й группе (n = 14) – трансуретральная тулиевая волоконная лазерная энуклеация. Интраоперационно забирали фрагменты хирургической капсулы простаты, которые обрабатывали по стандартным схемам для исследования методами световой и электронной микроскопии. Учитывали ширину коагуляционного некроза, рельеф линии воздействия, степень выраженности деструкции клеток и межклеточного матрикса простаты.

Результаты. Исследования показали клиническую и функциональную периперационную гомологичность сравниваемых методов хирургического лечения ДГПЖ. Данные световой и электронной микроскопии предстательной железы показали большее повреждающее действие биполярной плазменной энергии, что проявляется большей шириной зоны коагуляционного некроза, разорванным и рельефным видом линии рассечения, выраженными нарушениями целостности клеточных элементов и компонентов межклеточного матрикса. При лазерном воздействии изменения проявляют себя в меньшей степени, что свидетельствует о более щадящем действии тулиевого волоконного лазера на компоненты простаты.

Заключение. Полученные результаты микроскопии свидетельствуют о том, что интраоперационное действие тулиевого волоконного лазера менее травматично для клеток и межклеточного матрикса хирургической капсулы простаты по сравнению с биполярным плазменным воздействием.

Ключевые слова: предстательная железа, структура, световая микроскопия, трансмиссионная электронная микроскопия, тулиевый волоконный лазер, биполярное плазменное воздействие, энуклеация простаты

Для цитирования: Нотов И.К., Залавина С.В., Машак С.В., Бгатова Н.П., Позднякова С.В., Савченко С.В., Нотов К.Г. Сравнительная оценка структурных изменений простаты в условиях выполнения биполярной плазменной и тулиевой лазерной энуклеации доброкачественной гиперплазии предстательной железы. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(2): 130-140. doi: 10.29413/ABS.2024-9.2.13

Статья поступила: 26.12.2023

Статья принята: 08.04.2024

Статья опубликована: 31.05.2024

COMPARATIVE ASSESSMENT OF STRUCTURAL CHANGES IN THE PROSTATE AFTER BIPOLAR PLASMA AND THULIUM FIBER LASER ENUCLEATION OF BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA

Notov I.K.^{1,2},
Zalavina S.V.¹,
Mashak S.V.¹,
Bgatova N.P.³,
Pozdnyakova S.V.¹,
Savchenko S.V.¹,
Notov K.G.^{1,2}

¹ Novosibirsk State Medical University
(Krasny Ave. 52, Novosibirsk 630091,
Russian Federation)

² Clinical Hospital "RZD-Medicine"
of Novosibirsk (Vladimirovskiy spusk 2a,
Novosibirsk 630003, Russian Federation)

³ Research Institute of Clinical
and Experimental Lymphology –
Branch of the Institute of Cytology
and Genetics, Siberian Branch
of Russian Academy of Sciences
(Timakova str. 2, Novosibirsk 630060,
Russian Federation)

Corresponding author:
Ivan K. Notov,
e-mail: notovivan@mail.ru

ABSTRACT

Background. Benign prostatic hyperplasia (BPH) is a common disease in older men. Transurethral surgery in BPH is the gold standard for treatment, but the techniques differ in the energy used. Considering the different mechanisms of action of bipolar plasma and thulium fiber laser energy on prostate tissue, the study of structural changes under their influence is relevant.

The aim. To study the features of structural changes in the prostate during bipolar plasma and thulium fiber laser enucleation of benign prostatic hyperplasia.

Methods. Thirty one patients with BPH were divided into two groups. Group 1 (n = 17) underwent transurethral plasma enucleation of the prostate; Group 2 (n = 14) underwent transurethral thulium fiber laser enucleation. Fragments of the surgical prostate capsule were collected intraoperatively and were processed according to standard examination protocols using light and electron microscopy. The width of coagulation necrosis, the relief of the dissection line, the severity of cell and the prostate intercellular matrix destruction were taken into account.

Results. Studies have shown the clinical and functional perioperative homology of the compared methods of surgical treatment of BPH. Data from light and electron prostate microscopy showed a greater damaging effect of bipolar plasma energy, which is manifested by a larger width of the zone of coagulation necrosis, a torn and raised appearance of the dissection line, and pronounced integrity violations of cellular elements and intercellular matrix components. Laser exposure causes less pronounced changes, which indicates a more gentle effect of the thulium fiber laser on the prostate components.

Conclusion. The obtained microscopy results indicate that the intraoperative action of a thulium fiber laser is less traumatic for the cells and intercellular matrix of the surgical prostate capsule compared to bipolar plasma exposure.

Keywords: prostate gland, structure, light microscopy, transmission electron microscopy, thulium fiber laser, bipolar plasma exposure, prostate enucleation

Received: 26.12.2023
Accepted: 08.04.2024
Published: 31.05.2024

For citation: Notov I.K., Zalavina S.V., Mashak S.V., Bgatova N.P., Pozdnyakova S.V., Savchenko S.V., Notov K.G. Comparative assessment of structural changes in the prostate after bipolar plasma and thulium fiber laser enucleation of benign prostatic hyperplasia. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(2): 130-140. doi: 10.29413/ABS.2024-9.2.13

ОБОСНОВАНИЕ

Среди заболеваний предстательной железы доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) является одним из наиболее распространённых [1]. Изучение факторов инициации и прогрессии данного заболевания проводится в течение многих десятилетий. Среди основных причин ведущую роль отводят гормональным перестройкам [2], возрастным [3], алиментарным и метаболическим влияниям, избыточной массой тела [4–6], а также сосудистым повреждениям, вызывающим гипоксию тканей, на фоне которых в предстательной железе происходит пролиферация эпителия концевых отделов желез и/или стромальных клеток транзиторной зоны [7].

В связи с ростом продолжительности жизни мужчин распространённость ДГПЖ растёт, что приводит к увеличению количества пациентов, требующих выполнения оперативного лечения этого заболевания. В настоящее время среди вариантов хирургического лечения ДГПЖ оптимальными являются трансуретральные вмешательства (резекция, вапоризация и другие). Методики трансуретральной энуклеации в качестве оперативного лечения ДГПЖ выходят на лидирующие позиции при выборе хирургической тактики, поскольку обладают высоким профилем безопасности, высокой степенью эффективности как в раннем послеоперационном, так и в отдалённом периодах [8–10]. В последнее время проводится немало исследований, посвящённых сравнительному изучению эффективности трансуретральной энуклеации в сравнении с другими методами хирургического лечения, а также сравнению действия на клеточные и тканевые структуры простаты различных источников энергии, которые используются для энуклеации при ДГПЖ. Биполярная плазменная энуклеация и различные виды лазерных энуклеаций являются самыми обсуждаемыми. Среди технологий лазерной энуклеации выделяются гольмиевая энуклеация (HoLEP, holmium laser enucleation of the prostate) и её современные модификации (технология MOSES), тулиевая (ThuLEP, thulium laser enucleation of the prostate) и одна из самых «молодых» технологий – тулиевая волоконная (ThuFLEP, thulium fiber laser enucleation of the prostate) энуклеация [11]. Сравнение методов лазерной энуклеации показало, что они обладают незначительными различиями по длительности оперативного лечения, степени кровопотери, времени стояния мочевого катетера и наличию осложнений в операционном и послеоперационном периодах, а при оценке отдалённых функциональных и клинических результатов демонстрировали гомологичные показатели при сравнении симптоматики, параметров струи мочи и объёма предстательной железы [12–14], что позволяет считать различные лазерные энуклеации равнозначными методами хирургического лечения. Описанные незначительные отличия (продолжительность операции, интраоперационная кровопотеря, длительность стояния катетера), зарегистрированные в исследованиях, вероятнее всего,

связаны с опытом хирургов и различными аспектами оказания хирургической помощи в разных стационарах, которые нивелируются метаанализом результатов исследований [15, 16].

Механизм биополярного плазменного воздействия заключается в нагревании электрода при повышении мощности тока в нём и увеличении сопротивления. На фоне ирригационного раствора хлорида натрия формируется газ вокруг электрода, а электроны петли преобразуются в высокоионизированные частицы. Это приводит к появлению плазменной дуги вокруг электрода, которая при взаимодействии с тканями разрушает межмолекулярные связи [17].

Применение тулиевого волоконного лазерного излучения в качестве рабочей энергии при энуклеации основано на превращении электромагнитного излучения в тепловую энергию, при котором излучение поглощается хромофорами тканей простаты. Поглощённая тепловая энергия вызывает локальное повышение температуры в облучённой ткани, что позволяет достигать эффекта вапоризации, коагуляции или резекции. Тулиевый волоконный лазер имеет длину волны 1940 нм, что близко к пику абсорбции водой в ближнем инфракрасном диапазоне при 22 °C [18] с оптической глубиной проникновения в воду в 77 мкм [19], что в разы меньше других лазеров. Благодаря этим параметрам лазерное воздействие на ткани показывает наиболее поверхностные изменения, которые проявляются в тонком (до 50 мкм) слое карбонизации, за которым следует слой клеточной вакуолизации (до 100 мкм) с последующим слоем термокоагуляции (500–2000 мкм) [20], что является самым поверхностным проникновением лазерного воздействия из применяемых в урологической практике медицинских лазеров (ниодимовый, диодный, гольмиевый, тулиевый). Это позволяет обеспечить хорошие режущие свойства, малую зону теплового повреждения и хорошую коагуляцию при ThuFLEP. Однако на сегодня нет исследований, посвящённых сравнению структурных и ультраструктурных изменений в компонентах предстательной железы при действии биополярной плазменной и тулиевой волоконной энергии при трансуретральной энуклеации простаты. Данные о сравнении повреждающего воздействия различных видов энергии на ткани предстательной железы в процессе оперативного лечения ДГПЖ, во-первых, могут быть использованы для выбора предпочтительного способа лечения ДГПЖ; во-вторых, послужат основой для развития и совершенствования существующих методик на основе анализа их недостатков; в-третьих, могут явиться основой для разработки комплекса лечебных мероприятий по реабилитации пациентов после хирургического лечения гиперплазии простаты.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить особенности структурных изменений простаты в условиях выполнения биополярной плазменной

и тулиевой лазерной энуклеации доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

МЕТОДЫ

Объектом исследования явились фрагменты предстательной железы от 31 пациента в возрасте $65,26 \pm 6,26$ года. Материал забирался интраоперационно при проведении хирургического вмешательства по поводу ДГПЖ; при этом иссекали дополнительные фрагменты из хирургической капсулы простаты (периферической, центральной и передней фибромускулярной зоны простаты, которые не вовлекаются в гиперпластический процесс) [21]. 17 пациентам выполнена трансуретральная биполярная плазменная энуклеация предстательной железы (ТУЭП) – 1-я группа; у 14 мужчин проведена трансуретральная тулиевая волоконная лазерная энуклеация простаты – 2-я группа. На край фрагмента предстательной железы, обращенный к плазменному или лазерному воздействию, наносилась чёрная тушь. Для морфометрии толщины слоя коагуляционного некроза на поверхности удалённого фрагмента простаты использовалась программа ImageJ 1.54d (США).

Для световой микроскопии фрагменты предстательной железы фиксировали в 10%-м забуференном формалине и выполняли стандартную проводку и заливку в гистомикс.

Изготавливали срезы толщиной 5 мкм. Цифровые микрофотографии фрагментов простаты получали на микроскопе PrimoStar (Zeiss, Германия) при помощи CCD-камеры AxioCam 512 Color (Zeiss, Германия) и программного обеспечения ZEN 2.3 (Zeiss, Германия), на которых изучали рельеф края удалённого фрагмента предстательной железы, взятого при ТУЭП или ThuFLEP.

Для проведения трансмиссионной электронной микроскопии фрагменты предстательной железы фиксировали в 4%-м растворе параформальдегида (изготовленном на среде Хенкса), дофиксировали в течение 1 часа в 1%-м растворе OsO_4 на фосфатном буфере ($\text{pH} = 7,4$), обезвоживали в этиловом спирте возрастающей концентрации, после чего заключали в эпон (Serva, Германия). Из полученных блоков на ультрамикротоме Leica EM UC7 (Leica Microsystems, Германия) изготавливали полутонкие срезы толщиной 1 мкм, окрашивали их толудиновым синим. Их изучали под световым микроскопом Leica DME (Leica Microsystems, Германия), выбирая необходимые участки для исследования в электронном микроскопе. Для исследования ультраструктурных изменений в компонентах простаты при выполнении ТУЭП или ThuFLEP из отобранных фрагментов изготавливали ультратонкие срезы толщиной 70–100 нм, контрастировали насыщенным водным раствором уранилацетата и цитратом свинца. Микрофотографии изготавливали с использованием электронного микроскопа JEM 1400 (JEOL, Япония) в ЦКП микроскопического анализа биологических объектов СО РАН.

Статистический анализ выполняли при помощи программных пакетов MS Excel 2016 (Microsoft Corp., США) и SPSS 22.0 (IBM Corp., США). Данные представлены как среднее (M) и ошибка среднего (m); сравнение проводили с использованием t -критерия Стьюдента для непарных выборок.

Исследование проведено в соответствии с Федеральным законом Российской Федерации от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», а также с требованиями Федерального закона от 27.07.2006 № 152-ФЗ (ред. от 21.07.2014) «О персональных данных» (с изменениями и дополнениями, вступившими в силу с 01.09.2015), а также с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека». На проведение исследования получено разрешение биоэтического комитета ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России № 129 от 30.11.2020. Каждый пациент ознакомлен с исследованием и подписал письменное согласие на участие в нём.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Перед оперативным вмешательством все пациенты проходили стандартную подготовку профилактики тромбозомболических осложнений (однократное введение низкомолекулярных гепаринов за 12 часов до оперативного вмешательства, использование компрессионного белья); также всем выполнялась антибиотикопрофилактика. Оперативное лечение выполнялось под спинномозговой анестезией. Трансуретрально, при помощи резектоскопа, выполнялась последовательная энуклеация гиперплазированной переходной зоны простаты при помощи биполярной петли или лазерного волокна с одновременной коагуляцией сосудов по краю остающейся части предстательной железы, называемой хирургической капсулой простаты. Вылущенную ткань измельчали и эвакуировали при помощи морцеллятора. Для проведения морфологического исследования из хирургической капсулы простаты в конце операции забирали дополнительный фрагмент размерами до $12 \times 6 \times 5$ мм. После операции уретральный катетер Фолея устанавливался на 2–3 суток. В течение первых суток выполнялось орошение мочевого пузыря физиологическим раствором. После удаления мочевого катетера и восстановления самостоятельного мочеиспускания пациентам назначалась стандартная терапия.

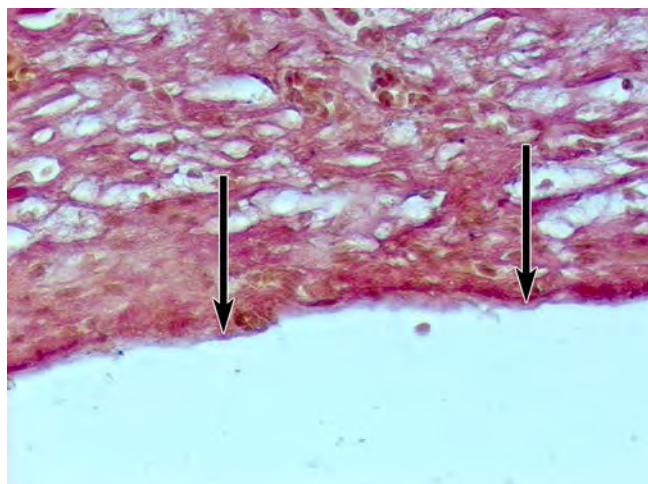
Пациенты, принявшие участие в исследовании, не различались по возрасту ($65,81 \pm 7,30$ года в 1-й группе и $64,67 \pm 5,11$ года во 2-й группе) так же, как и по индексу массы тела (ИМТ), который составлял в 1-й группе $28,76 \pm 3,75$ против $27,48 \pm 3,25$ во 2-й группе. Средний объем предстательной железы, по данным трансректального ультразвукового исследования, составил

68,59 ± 28,63 и 81,14 ± 25,55 мл в 1-й и 2-й группах соответственно.

При межгрупповом сравнении длительности оперативного лечения статистически значимой разницы не выявлено. Длительность энуклеации в среднем составила 100,94 ± 57,74 мин в 1-й группе против 81,00 ± 25,01 мин во 2-й группе, что не превышает длительности подобных эндоскопических оперативных вмешательств, описанных в литературе [10, 12, 22, 23].

Объём удалённой ткани во время оперативного лечения составил 70,00 ± 59,84 мл в 1-й группе против

71,47 ± 26,99 мл во 2-й группе. В послеоперационный период мочевого катетер удалялся на 3,00 ± 0,82 суток после проведённой ThuFLEP и на 2,93 ± 0,80 суток после ТУЭП. У пациентов послеоперационных осложнений не зарегистрировано. Таким образом, при сравнении клинических показателей, а именно возраста, ИМТ, объёма простаты до оперативного вмешательства, объёма удалённого фрагмента органа во время операции, длительности проведения оперативного лечения, длительности стояния мочевого катетера после операции, а также длительности госпитализации, нами не выявляе-



a

РИС. 1.

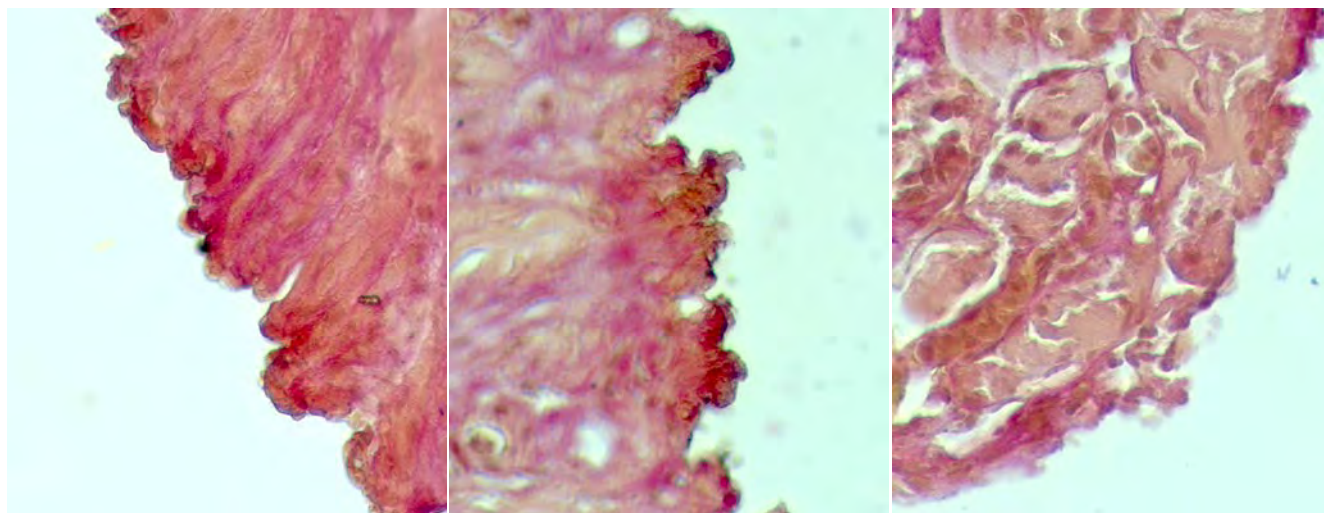
Края фрагментов предстательной железы со стороны плазменного воздействия (а) и при лазерном воздействии (б) при проведении энуклеации простаты: стрелки по линии коагуляционного некроза. Окраска пикрофуксином по Ван-Гизону; увеличение × 400



б

FIG. 1.

Edges of prostate fragments in plasma exposure (a) and laser exposure (b) during prostate enucleation: arrows are along the line of coagulation necrosis. Van Gieson's picro-fuchsin staining, magnification × 400



a

б

в

РИС. 2.

Край предстательной железы по линии воздействия тугиевым волоконным лазером, представленный поперечно (а, б) и продольно рассечённой (в) гладкой мышечной тканью. Окраска пикрофуксином по Ван-Гизону; увеличение × 400

FIG. 2.

The edge of the prostate gland tissue after thulium fiber laser exposure: а, б – transversely dissected smooth muscle tissue; в – longitudinally dissected smooth muscle tissue. Van Gieson's picro-fuchsin staining, magnification × 400

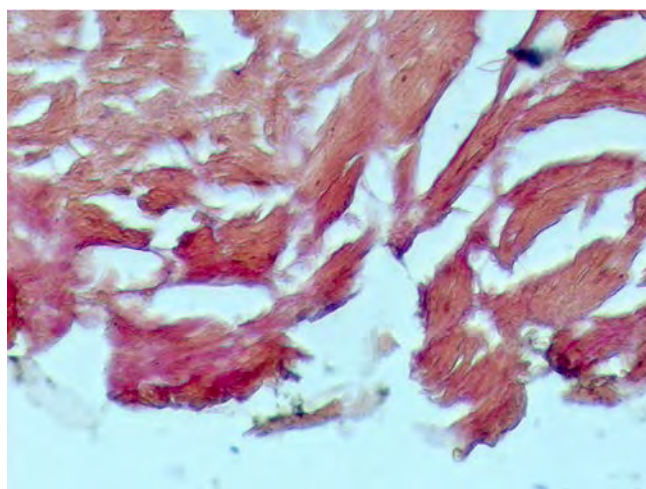
но статистически значимых различий, что свидетельствует о равнозначности методов с клинической точки зрения.

Ширина линии коагуляционного некроза по краю удалённого фрагмента предстательной железы при действии плазмы составила $4,571 \pm 0,153$ мкм, что статистически значимо больше показателя при воздействии тулиевым волоконным лазером (рис. 1), где ширина некроза составила $2,034 \pm 0,151$ мкм.

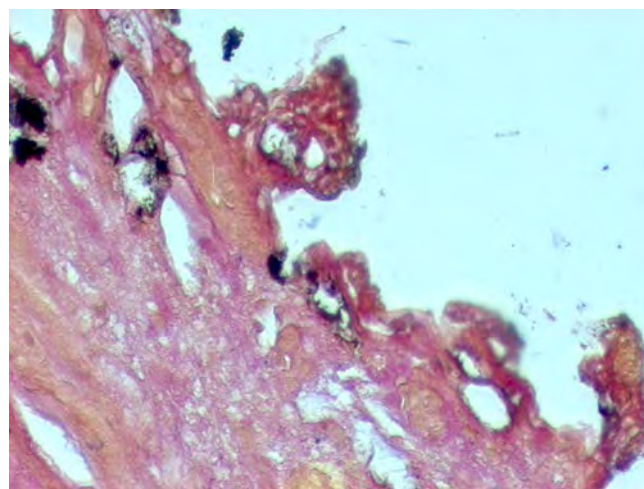
При анализе рельефа линии рассечения по краю воздействия выявлено, что при прохождении лазера (рис. 2) наблюдается меньшее разволокнение структур, и линия рассечения имеет менее рельефный и раз-

зорванный вид по сравнению с картиной при плазменном воздействии (рис. 3). Это наблюдается как при поперечном (рис. 2а, б), так и при продольном рассечении гладкой мышечной ткани (рис. 2в) и рыхлой клетчатки в составе простаты при действии лазера (рис. 1б).

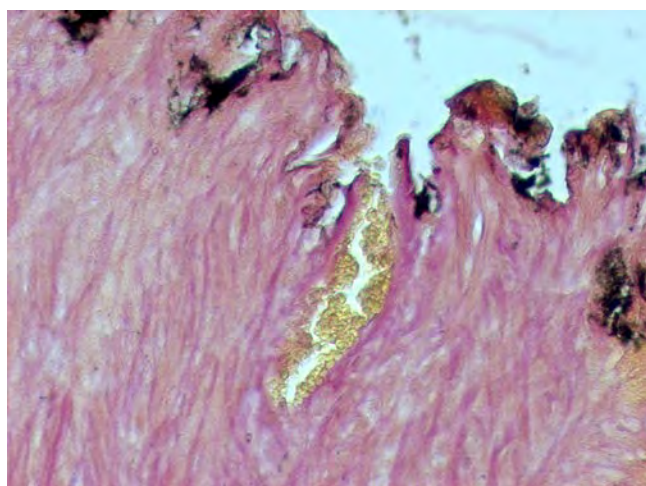
При сравнении электронограмм, выполненных на фрагментах предстательной железы, полученных интраоперационно, выявлены более грубые повреждения тканевых и клеточных структур под воздействием ТУЭП, чем после ThuFLEP. При плазменном воздействии выявлялись крупные очаги деструкции цитоплазмы гладких миоцитов. Наблюдаемая повер-



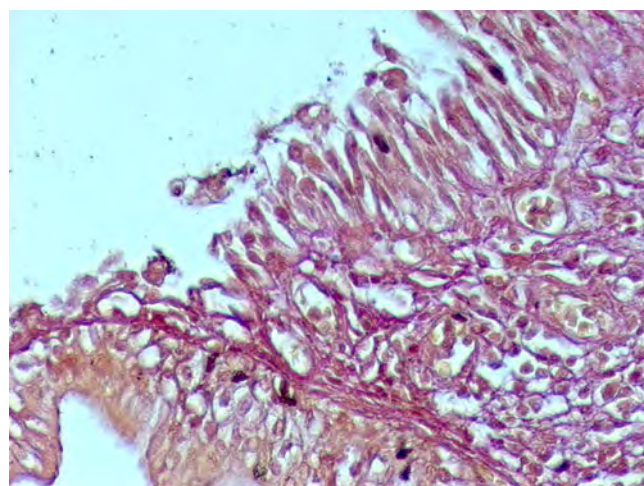
а



б



в



г

РИС. 3.

Край предстательной железы по линии биполярного плазменного воздействия, представленный поперечно (**а, б**) и продольно рассечёнными (**в**) гладкими миоцитами, а также эпителиальной выстилкой концевых отделов желёз (**г**): видимые чёрные образования по краю структур предстательной железы – частицы туши, которая наносилась со стороны плазменного воздействия на фрагмент простаты, взятый для исследования. Окраска пикрофуксином по Ван-Гизону, увеличение $\times 400$

FIG. 3.

The edge of the prostate gland tissue after bipolar plasma exposure: **а, б** – transversely dissected smooth myocytes; **в** – longitudinally dissected smooth myocytes; **г** – epithelial lining of the terminal sections of the glands: visible black formations along the edges of the prostate structures are the particles of ink that was applied from the side of plasma exposure to the prostate fragment taken for research. Van Gieson's picro-fuchsin staining, magnification $\times 400$

ность разрушений была обширной, охватывая площадь от одной трети до тотального повреждения всей цитоплазмы, что сопровождалось разрушением ядер гладкомышечных клеток (рис. 4, 5), межклеточного матрикса в стромально-мышечном компоненте предстательной железы. Эти масштабные разрушения зачастую не позволяли идентифицировать клетку. Нередкой находкой было выявление нарушений цитоскелета гладких миоцитов в виде неравномерного уплотнения, разрежения и фрагментации участков цитоплазмы (рис. 4, 6). Часто в межклеточном матриксе выявлялись фрагменты повреждённых миоцитов (рис. 7).

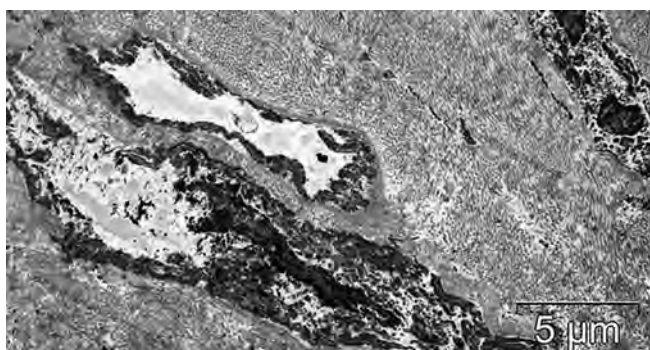


РИС. 4.
Гладкие миоциты стромально-мышечного компонента предстательной железы; биполярное плазменное воздействие. Увеличение $\times 3000$

FIG. 4.
Smooth myocytes of the stromal muscular prostate component; bipolar plasma exposure. Magnification $\times 3000$

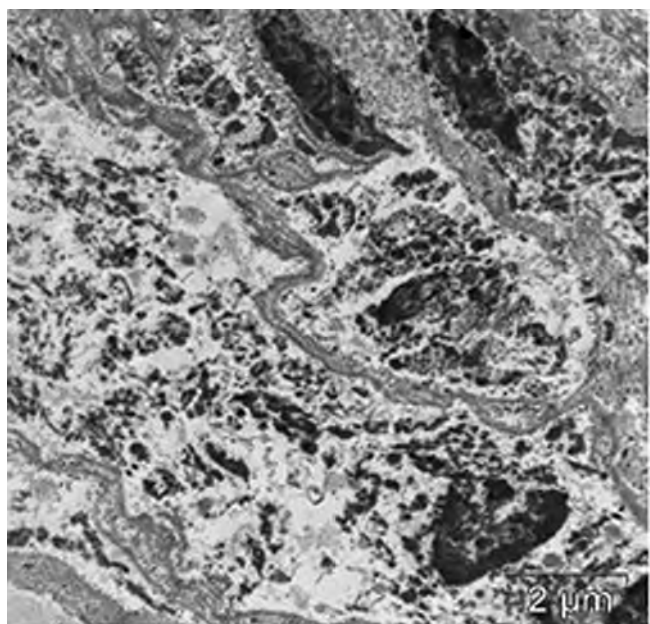


РИС. 5.
Обширные очаги деструкции в стромально-мышечном компоненте простаты, расположенном со стороны биполярного плазменного воздействия. Увеличение $\times 7500$

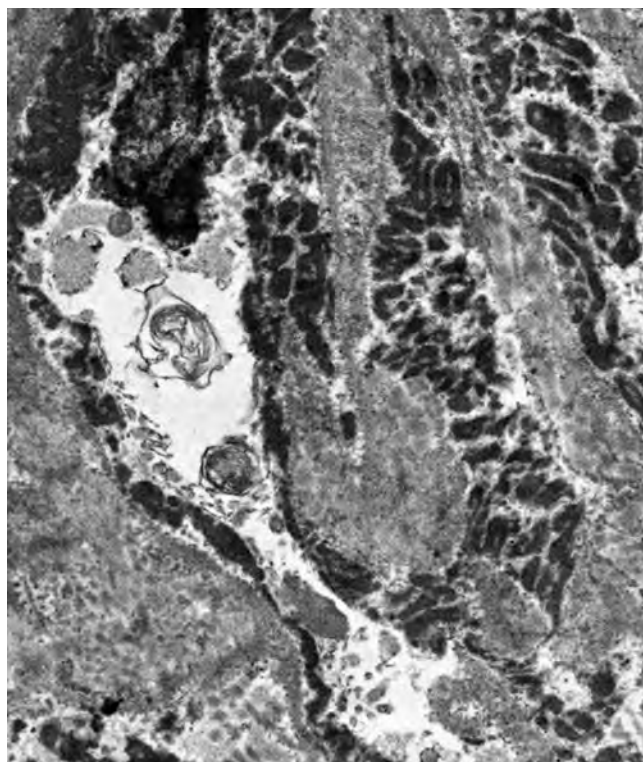


РИС. 6.
Нарушение цитоскелета гладких миоцитов в виде неравномерного уплотнения, разрежения и фрагментации участков цитоплазмы; биполярное плазменное воздействие. Увеличение $\times 3000$

FIG. 6.
Violation of the smooth myocytes cytoskeleton in the form of uneven condensation, rarefaction and fragmentation of cytoplasm sites; bipolar plasma exposure. Magnification $\times 3000$

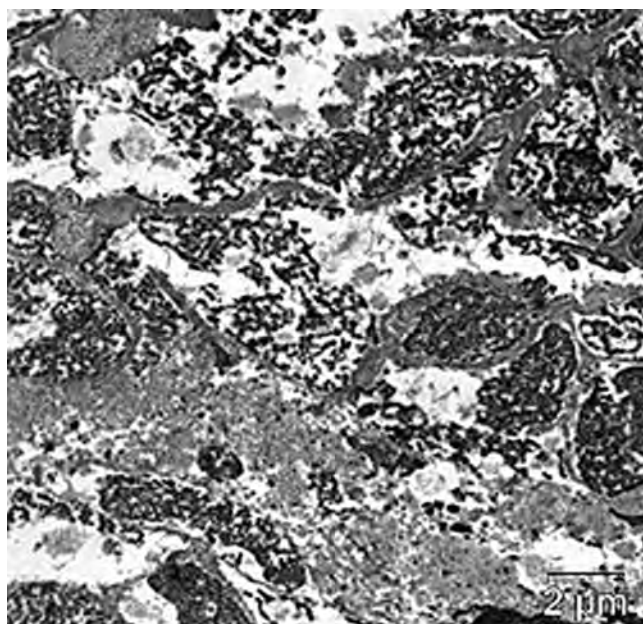
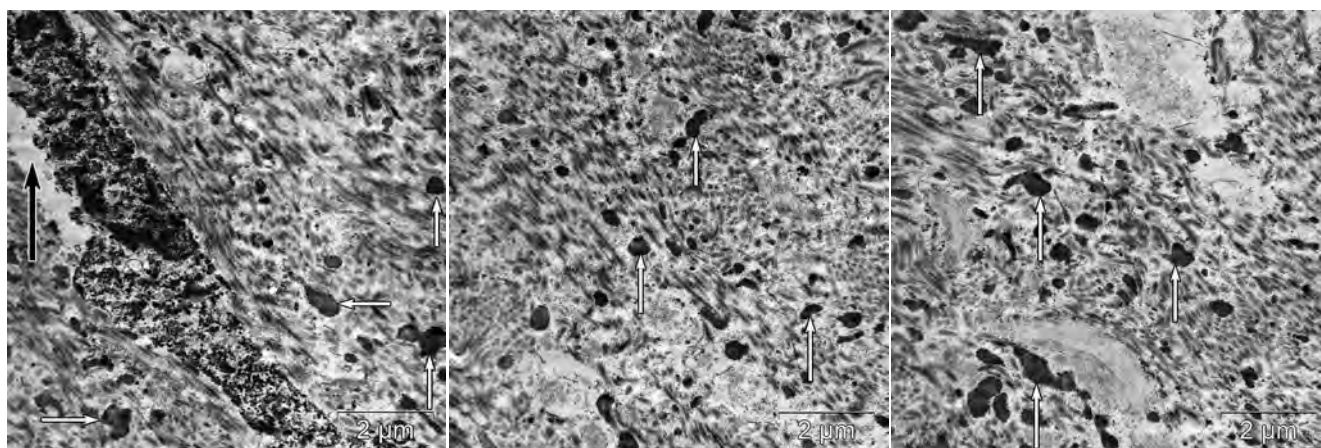


FIG. 5.
Extensive destruction foci in the stromal muscular prostate component, located on the side of bipolar plasma exposure. Magnification $\times 7500$



а

б

в

РИС. 7.

Нарушение структуры гладкого миоцита (**а**) (чёрная стрелка). Локальные уплотнения участков цитоплазмы гладких миоцитов (белые стрелки) (**а, б, в**). Биполярное плазменное воздействие. Увеличение $\times 7500$

FIG. 7.

Destruction focus in the cytoplasm of a smooth myocyte (**а**) (black arrow). Local condensation fragments of the smooth myocyte cytoplasm (white arrows) (**а, б, в**). Bipolar plasma exposure. Magnification $\times 7500$

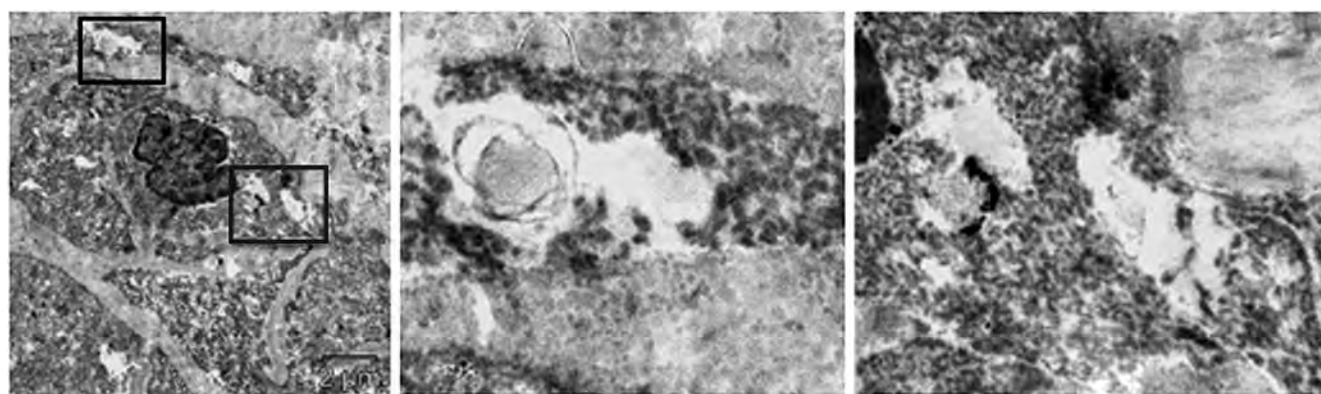


РИС. 8.

Очаги разрушения гладких миоцитов мышечно-соединительнотканного модуля простаты. Фрагментация цитоскелета гладких миоцитов. Биполярное плазменное воздействие. Увеличение $\times 7500$

FIG. 8.

Destruction foci in smooth myocytes of the muscular connective-tissue module of the prostate. Cytoskeleton fragmentation of smooth myocytes. Bipolar plasma exposure. Magnification $\times 7500$

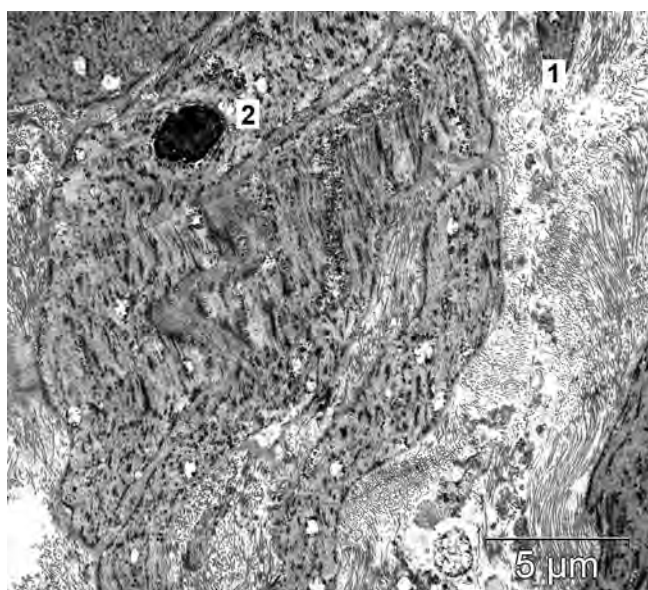


РИС. 9.

Неповреждённые фибробласт (**1**) и гладкий миоцит (**2**) в мышечно-соединительнотканном модуле простаты рядом с зоной воздействия тулиевого волоконного лазера. Увеличение $\times 3000$

FIG. 9.

Intact fibroblast (**1**) and smooth myocyte (**2**) in the muscular connective-tissue module of the prostate near the area of the thulium fiber laser exposure. Magnification $\times 3000$

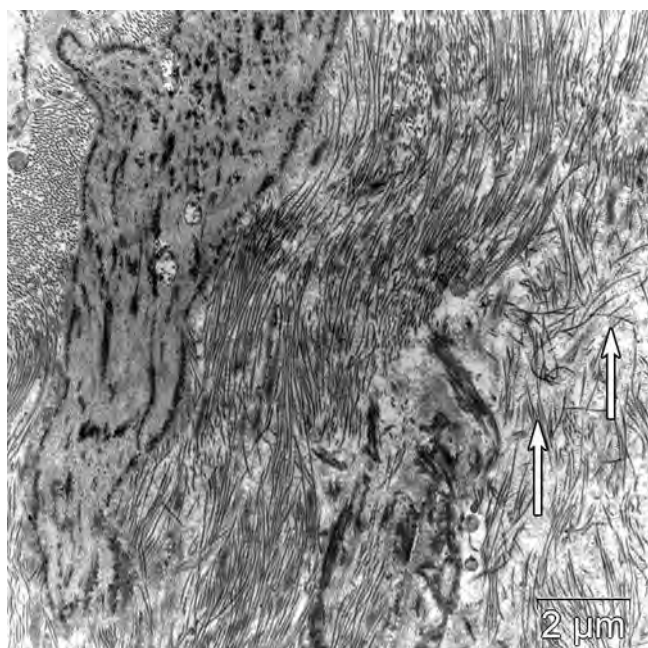


РИС. 10.
Дезорганизация (стрелки) и участок разрыва коллагеновых волокон в строме мышечно-соединительнотканного модуля простаты при воздействии тулиевым волоконным лазером. Увеличение $\times 7500$

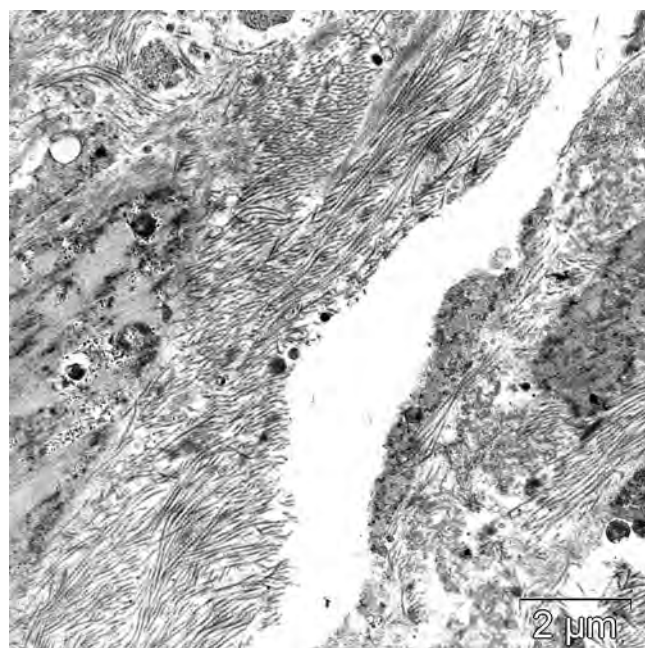


FIG. 10.
Disorganization (arrows) and area of collagen fibers rupture in the stroma of the muscular connective-tissue module of the prostate on exposure to thulium fiber laser. Magnification $\times 7500$

При выполнении лазерной энуклеации отмечали участки деструкции гладких миоцитов с фрагментацией цитоплазмы, которые имели ограниченный и локальный вид (рис. 8). Большинство полей зрения со стороны лазерного воздействия демонстрировали неповреждённые фибробласты и гладкие миоциты (рис. 9).

Участки повреждения волокнистого компонента межклеточного матрикса проявлялись в локальной дезорганизации коллагеновых волокон и ограниченных участков их разрыва (рис. 10).

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты исследования позволяют сравнить два вида эндоскопического хирургического лечения ДГПЖ, которые, с клинической точки зрения, признаны равнозначными. В настоящее время все исследования результатов этих методов лечения проводятся с учётом лишь их клинической эффективности и без учёта тканевых и ультраструктурных изменений.

Полученные нами данные говорят о более грубых интраоперационных изменениях при проведении ТУЭП, что проявляется более глубоким проникновением в ткани энергии плазменного воздействия и выраженными повреждениями компонентов простаты. Это подтверждается данными световой и электронной микроскопии. Поскольку механизм плазматической вапоризации заключается в том, что при нагревании электрода петли происходят испарение, ионизация физиологического раствора и превращение его в плазму вокруг пет-

ли. Электроны сплава петли преобразовываются в высокоионизированные частицы, которые разрывают межмолекулярные связи тканей простаты. Кроме того, плазменное воздействие вызывает вапоризирующий эффект, приводящий к обезвоживанию тканей простаты [17], что связано с выпариванием внутриклеточной и внеклеточной жидкости, а также с денатурацией белков.

В то же время тулиевое волоконное лазерное воздействие оказывает меньшее повреждение сохраняемых тканей простаты, поскольку физические свойства лазера позволяют обеспечить минимальное его проникновение в ткани. Механизм действия тулиевого волоконного лазера основан на превращении электромагнитного излучения в тепловую энергию, при котором излучение поглощается хромофорами внутриклеточной и внеклеточной жидкости тканей простаты [19], что обеспечивает высокий коэффициент поглощения теми тканями, на которые оказывается непосредственное излучение.

Объём возникших разрушений клеток и межклеточного матрикса, прилежащих к зоне воздействия, как в фиброзно-мышечном модуле, так и в железистом компоненте предстательной железы при проведении ТУЭП или ThuFLEP создают основу для понимания скорости и характера восстановления этих структур после операции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведённые нами клинические исследования свидетельствуют о клинической и функциональной перио-

перационной гомологичности двух сравниваемых методов хирургического лечения ДГПЖ.

В то же время полученные нами данные при проведении световой и электронной микроскопии предстательной железы в условиях воздействия тулиевой волоконной лазерной или биполярной плазменной энергии показали признаки большего повреждающего действия последней на ткани предстательной железы. В частности, при выполнении биполярной плазменной энуклеации отмечена большая ширина зоны коагуляционного некроза, линия рассечения имеет разорванный и рельефный вид, ультраструктурные повреждения проявляются выраженным нарушением целостности клеточных элементов и компонентов межклеточного матрикса. При лазерной энуклеации все эти изменения проявляют себя в меньшей степени, что свидетельствует о более щадящем действии тулиевого волоконного лазера на компоненты простаты.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Egan KB. The epidemiology of benign prostatic hyperplasia associated with lower urinary tract symptoms: Prevalence and incident rates. *Urol Clin North Am*. 2016; 43: 289-297. doi: 10.1016/j.ucl.2016.04.001
2. Золотухин О.В., Есин А.В., Мадькин Ю.Ю. Патогенетическое обоснование использования ингибиторов 5-альфа редуктазы в лечении доброкачественной гиперплазии предстательной железы. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2022; 15(3): 94-101. [Zolotukhin OV, Esin AV, Madykin YuYu. Pathogenetic justification of the use of 5-alpha reductase inhibitors in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Experimental and Clinical Urology*. 2022; 15(3): 94-101. (In Russ.)]. doi: 10.29188/2222-8543-2022-15-3-94-101
3. Аляев Ю.Г., Глыбочко П.В., Пушкарь Д.Ю. *Урология. Российские клинические рекомендации*. М.: Медфорум; 2017. [Alyayev YuG, Glybochko PV, Pushkar DYU. *Urology. Russian clinical guidelines*. Moscow: Medforum; 2017. (In Russ.)].
4. De Nunzio C, Giglio S, Baldassarri V, Cirombella R, Malles G, Nacchia A, et al. Impairment of autophagy may represent the molecular mechanism behind the relationship between obesity and inflammation in patients with BPH and LUTS. *Minerva Urol Nephrol*. 2021; 73(5): 631-637. doi: 10.23736/S2724-6051.20.03992
5. Xue B, Wu S, Sharkey C, Tabatabaei S, Wu CL, Tao Z, et al. Obesity-associated inflammation induces androgenic to estrogenic switch in the prostate gland. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2020; 23(3): 465-474. doi: 10.1038/s41391-020-0208-4
6. Тюзиков И.А., Калинин С.Ю. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы как системное гормонально-метаболическое заболевание: время изменить парадигмы патогенеза и фармакотерапии. *Эффективная фармакотерапия*. 2016; 33(4): 32-53. [Tyuzikov IA, Kalinchenko SYU. Benign prostatic hyperplasia as a systemic hormone-metabolic disease: Time to change paradigm of pathogenesis and drug therapy. *Effective Pharmacotherapy*. 2016; 33(4): 32-53. (In Russ.)].
7. Панферов А.С., Котов С.В., Юсуфов А.Г., Елагин В.В., Бекреев Е.А., Бадакба Г.В., и др. Лапароскопическая трансвезикулярная аденомэктомия при крупных и гигантских размерах предстательной железы. *Экспериментальная и клиническая урология* 2022; 15(1): 102-110. [Panferov AS, Kotov SV, Yusufov AG, Elagin VV, Bekreev EA, Badakba GV, et al. Laparoscopic transvesicular adenomectomy for large and giant prostate gland. *Experimental and Clinical Urology*. 2022; 15(1): 102-110. (In Russ.)]. doi: 10.29188/2222-8543-2022-15-1-102-110
8. Gafarov RR. Minimally invasive technologies in the surgical treatment of benign prostatic hyperplasia. *Journal of Biomedicine and Practice*. 2023; 8(3): 423-429. doi: 10.5281/zenodo.8166070
9. Гиясов Ш.И., Гафаров Р.Р. Сравнительный анализ методик электрохирургической и лазерной энуклеации доброкачественной гиперплазии предстательной железы. *Журнал биомедицины и практики*. 2021; 6(4): 151-159. [Giyasov SI, Gafarov RR. Comparative analysis of electrosurgical and laser enucleation methods of benign prostatic hyperplasia. *Journal of Biomedicine and Practice*. 2021; 6(4): 151-159. (In Russ.)]. doi: 10.26739/2181-9300-2021-4-22
10. Филимонов В.Б., Васин Р.В., Собенников И.С., Ананьин Б.А., Широбакина Е.Ю. Сравнительная характеристика современных методов хирургического лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы (литературный обзор). *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2021; 9(2): 313-325. [Filimonov VB, Vasin RV, Sobennikov IS, Ananin BA, Shirobakina EYu. Comparative characteristics of modern methods of surgical treatment of benign prostate hyperplasia (literature review). *Science of the Young (Eruditio Juvenium)*. 2021; 9(2): 313-325. (In Russ.)]. doi: 10.23888/HMJ202192313-325
11. Еникеев Д.В., Лаухтина Е.А., Аршиев М.Р., Тараткин М.С., Аляев Ю.Г., Рапопорт Л.М., и др. Лазеры в урологии. *Вестник РАМН*. 2020; 75(2): 162-168. [Enikeev DV, Laukhina EA, Arshiev MR, Taratkin MS, Alyaev YuG, Rapoport LM, et al. The lasers in urology. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2020; 75(2): 162-168. (In Russ.)]. doi: 10.15690/vramn1196
12. Hartung FO, Kowalewski KF, von Hardenberg J, Worst TS, Kriegmair MC, Nuhn P, et al. Holmium versus thulium laser enucleation of the prostate: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Urol Focus*. 2022; 8(2): 545-554. doi: 10.1016/j.euf.2021.03.024
13. Gauhar V, Nedbal C, Castellani D, Fong KY, Sofer M, Socarras MR, et al. Comparison between thulium fiber laser and high-power holmium laser for anatomic endoscopic enucleation of the prostate: A propensity score-matched analysis from the REAP registry. *Eur Urol Focus*. 2023; S2405-4569(23): 00150-00155. doi: 10.1016/j.euf.2023.06.009
14. Bozzini G, Berti L, Maltagliati M, Besana U, Micali S, Roche JB, et al. Thulium: YAG vs continuous-wave thulium fiber laser enucleation of the prostate: Do potential advantages of thulium fiber lasers translate into relevant clinical differences? *World J Urol*. 2023; 41(1): 143-150. doi: 10.1007/s00345-022-04201-1
15. Feng L, Zhang D, Tian Y, Song J. Thulium laser enucleation versus plasmakinetic enucleation of the prostate: A randomized trial of a single center. *J Endourol*. 2016; 30(6): 665-670. doi: 10.1089/end.2015.0867
16. Patard PM, Roumiguie M, Sanson S, Beauval JB, Huyghe E, Soulie M, et al. Endoscopic enucleation for prostate larger

than 60 mL: Comparison between holmium laser enucleation and plasmakinetic enucleation. *World J Urol.* 2021; 39(6): 2011-2018. doi: 10.1007/s00345-020-03382-x

17. Семёнычев Д.В., Володин М.А. Применение трансуретральной плазматической вапоризации простаты в хирургическом лечении ДГПЖ у пациентов с повышенным риском кровотечения. *Оригинальные исследования.* 2017; 4: 37-44. [Semenychev DV, Volodin MA. The use of transurethral plasma prostate vaporessection in the surgical treatment of BPH in patients with an increased risk of bleeding. *Original Research Journal.* 2017; 4: 37-44. (In Russ.)].

18. Jansen ED, van Leeuwen TG, Motamedi M, Borst C, Welch AJ. Temperature dependence of the absorption coefficient of water for midinfrared laser radiation. *Lasers Surg Med.* 1994; 14(3): 258-268. doi: 10.1002/lsm.1900140308

19. Kronenberg P, Traxer O. The laser of the future: Reality and expectations about the new thulium fiber laser – A systematic review. *Transl Androl Urol.* 2019; 8(Suppl 4): S398-S417. doi: 10.21037/tau.2019.08.01

20. Fried NM, Murray KE. High-power thulium fiber laser ablation of urinary tissues at 1.94 microm. *J Endourol.* 2005; 19(1): 25-31. doi: 10.1089/end.2005.19.25

21. Xu H, Wan X, Gu M, Chen Y, Shi Q, Chen Q, et al. Surgical treatment for benign prostatic hyperplasia: Holmium laser enucleation of the prostate (HoLEP). *J Vis Exp.* 2018; (133): 56683. doi: 10.3791/56683

22. Ma Y, Lin L, Luo Z, Jin T. Network meta-analysis of the treatment safety and efficacy of different lasers in prostate enucleation. *J Endourol* 2022; 36(12): 1613-1624. doi: 10.1089/end.2022.0282

23. Gu C, Zhou N, Gurung P, Kou Y, Luo Y, Wang Y, et al. Lasers versus bipolar technology in the transurethral treatment of benign prostatic enlargement: A systematic review and meta-analysis of comparative studies. *World J Urol.* 2020; 38(4): 907-918. doi: 10.1007/s00345-019-02852-1

Сведения об авторах

Нотов Иван Константинович – аспирант кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии им. проф. М. Я. Субботина, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; врач-уролог урологического центра, ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» г. Новосибирск», e-mail: notovivan@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6622-4232>

Залавина Светлана Васильевна – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой гистологии, эмбриологии и цитологии им. проф. М.Я. Субботина, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: zalavinasv@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3405-5993>

Машак Светлана Владимировна – доктор медицинских наук, профессор кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии им. проф. М. Я. Субботина, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: man4949@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4450-8300>

Бгатова Наталья Петровна – доктор биологических наук, профессор, заведующая лабораторией ультраструктурных исследований, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН», e-mail: n.bgatova@nsu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4507-093X>

Позднякова Светлана Васильевна – доктор биологических наук, профессор кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: svetpozdneyakova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2038-5131>

Савченко Сергей Владимирович – доктор медицинских наук, профессор кафедры судебной медицины, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: dr.serg62@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8525-5883>

Нотов Константин Геннадьевич – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры урологии, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; заведующий урологическим центром, ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» г. Новосибирск», e-mail: notov@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8433-6577>

Information about the authors

Ivan K. Notov – Postgraduate at the Department of Histology, Embryology and Cytology named after Professor M.Ya. Subbotin, Novosibirsk State Medical University; Urologist at the Urological Center, Clinical Hospital “RZD-Medicine” of Novosibirsk, e-mail: notovivan@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6622-4232>

Svetlana V. Zalavina – Dr. Sc. (Med.), Head of the Department of Histology, Embryology and Cytology named after Professor M.Ya. Subbotin, Novosibirsk State Medical University, e-mail: zalavinasv@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3405-5993>

Svetlana V. Mashak – Dr. Sc. (Med.), Professor at the Department of Histology, Embryology and Cytology named after Professor M.Ya. Subbotin, Novosibirsk State Medical University, e-mail: man4949@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4450-8300>

Nataliya P. Bgatova – Dr. Sc. (Biol.), Professor, Head of the Laboratory of Ultrastructural Research, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, e-mail: n.bgatova@nsu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4507-093X>

Svetlana V. Pozdneyakova – Dr. Sc. (Biol.), Professor at the Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Novosibirsk State Medical University, e-mail: svetpozdneyakova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2038-5131>

Sergey V. Savchenko – Dr. Sc. (Med.), Professor at the Department of Forensic Medicine, Novosibirsk State Medical University, e-mail: dr.serg62@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8525-5883>

Konstantin G. Notov – Cand. Sc. (Med.), Teaching Assistant at the Department of Urology, Novosibirsk State Medical University; Head of the Urological Center, Clinical Hospital “RZD-Medicine” of Novosibirsk, e-mail: notov@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8433-6577>

НЕВРОЛОГИЯ И НЕЙРОХИРУРГИЯ NEUROLOGY AND NEUROSURGERY

НЕВРАЛГИЯ ТРОЙНИЧНОГО НЕРВА НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ: ВОПРОСЫ ПАТОФИЗИОЛОГИИ, КЛАССИФИКАЦИИ, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Журкин А.Н.¹,
Семенов А.В.^{1,2},
Шурыгина И.А.¹,
Лозовская Е.А.¹,
Сорокоиков В.А.^{1,2},
Самойлов Е.П.²

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

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

Автор, ответственный за переписку:
Журкин Артём Николаевич,
e-mail: cpike@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Заболеваемость невралгией тройничного нерва (НТН) составляет 4–5 случаев на 100 000 населения в год, а распространенность – около 20–50 на 100 000 населения. Согласно современной классификации, различают следующие виды НТН: классическая, симптоматическая, идиопатическая. Причиной классической НТН является нейроваскулярный конфликт, симптоматической – новообразования петрокливальной области, сосудистые аномалии, рассеянный склероз и др. При отсутствии достоверного этиологического фактора НТН считают идиопатической. Патогенез НТН остаётся одной из самых сложных тем в неврологии. Сегодня существует множество теорий и гипотез, касающихся периферических и центральных механизмов НТН. Самой популярной является теория нейроваскулярного конфликта, возникающего между тройничным нервом и сосудами головного мозга, однако эта теория не единственная. Известно, что даже после выполнения микроваскулярной декомпрессии у пациентов могут сохраняться лицевые боли. Поэтому обсуждаются и другие патогенетические механизмы: теория коротких связей, мультинейрональный механизм, аллергически-иммунная гипотеза, воротная теория, гипотеза биорезонанса, тригеминальная конвергенционно-проекционная теория, гипотеза «воспаменения» и патология ионных каналов. НТН является клиническим диагнозом, и для его постановки необходимы определённые критерии, предложенные Международным обществом головной боли. Использование инструментальных методов исследования, а именно магнитно-резонансной томографии головного мозга, необходимо для дифференциальной диагностики классической и симптоматической НТН, а результаты визуализации всегда следует интерпретировать в сочетании с клиническими данными для правильного принятия решения о дальнейшей тактике лечения.

Ключевые слова: невралгия тройничного нерва, этиопатогенез, нейроваскулярная теория, классическая невралгия тройничного нерва, симптоматическая невралгия тройничного нерва, идиопатическая невралгия тройничного нерва, магнитно-резонансная томография

Статья поступила: 29.03.2023

Статья принята: 24.04.2024

Статья опубликована: 31.05.2024

Для цитирования: Журкин А.Н., Семенов А.В., Шурыгина И.А., Лозовская Е.А., Сорокоиков В.А., Самойлов Е.П. Невралгия тройничного нерва на современном этапе: вопросы патофизиологии, классификации, диагностики и лечения (обзор литературы). *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(2): 141-151. doi: 10.29413/ABS.2024-9.2.14

TRIGEMINAL NEURALGIA AT THE PRESENT STAGE: PATHOPHYSIOLOGY, CLASSIFICATION, DIAGNOSIS AND TREATMENT (LITERATURE REVIEW)

Zhurkin A.N.¹,
Semenov A.V.^{1,2},
Shurygina I.A.¹,
Lozovskaya E.A.¹,
Sorokovikov V.A.^{1,2},
Samoylov E.P.²

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

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

Corresponding author:
Artem N. Zhurkin,
e-mail: cpike@mail.ru

ABSTRACT

The incidence of trigeminal neuralgia (TN) is 4–5 cases per 100,000 population per year, and the prevalence is about 20–50 cases per 100,000 population. According to the modern classification, the following types of TN are distinguished: classical, symptomatic and idiopathic. The cause of classical TN is a neurovascular conflict, of symptomatic TN – neoplasms in the petroclival area, vascular anomalies, multiple sclerosis, etc. In the absence of a reliable etiological factor, TN is considered idiopathic. TN pathogenesis remains one of the most challenging topics in neuroscience. Today, there are many theories and hypotheses regarding the peripheral and central mechanisms of trigeminal neuralgia. The most popular theory is the neurovascular conflict that occurs between the trigeminal nerve and the cerebral vessels, but this theory is not the only one. It is known that even after microvascular decompression, patients may continue to experience facial pain. Therefore, other pathogenetic mechanisms are discussed: short circuit theory, multineuronal mechanism, allergic and immune hypothesis, gate theory, bioresonance hypothesis, trigeminal convergence projection theory, “ignition” hypothesis and ion channel pathology. TN is a clinical diagnosis, and its establishing requires certain criteria proposed by the International Headache Society. Using instrumental research methods, namely magnetic resonance imaging of the brain, is necessary for the differential diagnosis of classical and symptomatic TN, and imaging results should always be interpreted in combination with clinical data to make correct decisions on further treatment tactics.

Key words: trigeminal neuralgia, etiopathogenesis, neurovascular theory, classical trigeminal neuralgia, symptomatic trigeminal neuralgia, idiopathic trigeminal neuralgia, magnetic resonance imaging

Received: 29.03.2023
Accepted: 24.04.2024
Published: 31.05.2024

For citation: Zhurkin A.N., Semenov A.V., Shurygina I.A., Lozovskaya E.A., Sorokovikov V.A., Samoylov E.P. Trigeminal neuralgia at the present stage: Pathophysiology, classification, diagnosis and treatment (literature review). *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(2): 141–151. doi: 10.29413/ABS.2024-9.2.14

ВВЕДЕНИЕ

С точки зрения общей патологии, любая болезнь человека начинается после воздействия этиологического фактора, приводящего к последовательным и параллельным патологическим изменениям в его организме. Эти изменения нередко обладают свойством взаимного отягощения и замыкаются в патологический порочный круг (рис. 1) (*circulus vitiosus*) [1, 2].

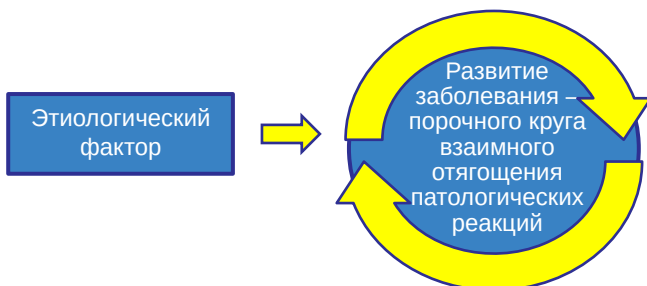


РИС. 1.

Представления о развития заболевания в общей патологии

FIG. 1.

Scheme of pathogenic pathway

Всестороннее исследование этиопатогенеза невралгии тройничного нерва (НТН) на современном этапе позволяет рассмотреть возможность присутствия в нём тех же закономерностей.

Сегодня известно множество синдромов лицевой боли, включая НТН, которые представлены в двух наиболее популярных классификациях.

I. Классификация J.L. Eller и соавт. (2005) [3]:

1. Тип 1 – НТН с кратковременными характерными приступами и периодами ремиссии.
2. Тип 2 – НТН, при которой боли занимают более 50 % времени, являются непрерывными, с короткими периодами ремиссии.
3. Тригеминальная нейропатическая боль после случайной травмы или хирургического воздействия.
4. Тригеминальная деафферентационная боль в результате намеренного повреждения периферических ветвей, ганглиолизиса, ризотомии.
5. Симптоматическая НТН у пациентов с рассеянным склерозом (РС).
6. Постгерпетическая НТН вследствие кожных высыпаний *herpes zoster*, *herpes simplex virus 1* в зонах иннервации тройничного нерва (ТН).
7. Атипичная лицевая боль – вторичная при соматоформных болевых расстройствах.

II. Классификация орофациальной боли (ICOP, International Classification of Orofacial Pain; 2020, версия 1) [4]:

1. Орофациальная боль, связанная с нарушением зубочелюстных и анатомически связанных структур (стоматологическая патология).
2. Миофасциальная орофациальная боль (первичная и вторичная).

3. Патология височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС) (первичная и вторичная).

4. Орофациальная боль, связанная с поражением или заболеванием черепных нервов, к которой относятся:

- 1) невралгия тройничного нерва:
 - классическая (первичная) тригеминальная невралгия (нейроваскулярный конфликт);
 - симптоматическая (вторичная) тригеминальная невралгия (РС, объёмные образования и др.);
 - идиопатическая тригеминальная невралгия.
- 2) нейропатическая тригеминальная боль (связанная с *herpes zoster*, *herpes simplex virus 1*; постгерпетическая; посттравматическая; связанная с другими причинами (заболеваниями)).

5. Орофациальные боли, напоминающие первичные головные боли: мигрень, головная боль напряжения, вегетативная орофасциальная боль; нервно-сосудистая орофасциальная боль.

6. Идиопатическая орофасциальная боль: синдром жжения во рту; стойкая идиопатическая лицевая боль; стойкая идиопатическая зубочелюстная боль; постоянная односторонняя лицевая боль с дополнительными приступами.

ЭТИОЛОГИЯ

По данным литературы выделяют следующие этиологические факторы НТН [5, 6]:

- 1) компрессия тройничного нерва;
- 2) очаговое влияние бляшек рассеянного склероза;
- 3) воспалительные процессы челюстно-лицевой области;
- 4) поражение вирусом герпеса;
- 5) сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) (гипертоническая болезнь (ГБ), атеросклероз и др.);
- 6) сахарный диабет (СД).

Нейроваскулярный конфликт (НВК) чаще встречается в зоне входа тройничного нерва в ствол головного мозга. Давление на нерв могут оказывать: верхняя мозжечковая артерия – в 79,6 %; передняя нижняя мозжечковая артерия – в 8,8 %; базилярная артерия – в 1,6 % случаев [7, 8]. Согласно патологоанатомическим исследованиям, среди умерших пациентов без НТН в анамнезе при жизни близкое расположение сосудов к нерву выявляется в 13–32 % случаев, а непосредственное давление на тройничный нерв – в 8–10 % [9]. Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга у пациентов без НТН показывает близкое расположение сосудов по отношению к тройничному нерву в 46 % случаев, явный контакт в зоне входа корешка и в области цистерны – в 44 %, достоверную деформацию зоны входа корешка – в 2 % [10].

При симптоматической НТН компрессия корешка может быть вызвана артериовенозной мальформацией, аневризмой, вестибулярной шванномой, менингиомой задней черепной ямки, эпидермоидной кистой, туберкулемой и другими новообразованиями, арахно-

идитом, аномалиями краниовертебрального перехода [2]. Ещё одной причиной НТН может являться сужение костных каналов на выходе соответствующих ветвей тройничного нерва [11].

Одним из этиологических факторов НТН считается рассеянный склероз (РС). У пациентов с первично диагностированным РС НТН выявляется в 0,9–4,5 % случаев, а у пациентов с первично диагностированным НТН РС обнаруживается в 1,7–15 % случаев [12]. НТН является первым симптомом РС в 9–14 % случаев [12]. Тем не менее, доказательств того, что РС является основной причиной НТН, недостаточно, так как нельзя исключить и наличие НВК у этих пациентов [12].

В литературе обсуждается значение воспаления и иммунных реакций в этиологии заболевания при стоматологической и оториноларингологической патологии, при которых обнаружены иммунные комплексы, откладывающиеся в периферической части тройничного нерва и способствующие развитию НТН [13]. Воспаление провоцируется и вирусом герпеса. Постгерпетическая НТН связана с реактивацией вирусов простого герпеса 1-го типа и ветряной оспы, персистирующих в ганглии тройничного нерва, после первичной контаминации. Тройничный нерв является наиболее часто поражаемым черепно-мозговым нервом при герпесе – 18–22 % от общего числа случаев [14]. На значимость фактора воспаления в патогенезе НТН косвенно указывается и наш опыт регистрации обращений к нейрохирургу 365 пациентов с НТН в Иркутской области (с резко континентальным климатом) в течение 13 лет (рис. 2).

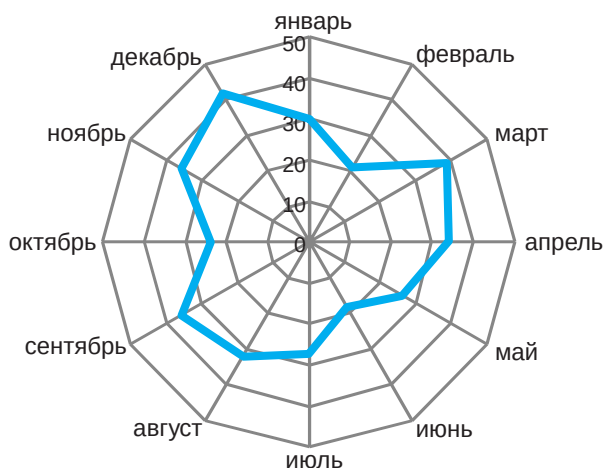


РИС. 2.

Сезонность обращений 365 пациентов с невралгией тройничного нерва в нейрохирургическое отделение Иркутской городской клинической больницы № 3 за 13 лет

FIG. 2.

Seasonal pattern of visits of 365 patients with trigeminal neuralgia to the neurosurgical department of the Irkutsk Regional Clinical Hospital No. 3 over 13 years

Пациенты, страдающие НТН, нередко имеют ССЗ (атеросклероз, ГБ и др.) и/или СД, в связи с чем обсужда-

ется значение этих факторов в этиологии НТН [2]. Обнаружены морфологические и функциональные нарушения в кровеносных сосудах, кровоснабжающих периферические [15] и центральные [16] части тройничного нерва.

О неблагоприятном влиянии диабетической полинейропатии и ангиопатии на развитие НТН [17] свидетельствует то, что электрофизиологическими методами установлено нарушение нервной проводимости тройничного нерва при СД и НТН.

Однако среди умерших пациентов без НТН в анамнезе также имеют место морфологические изменения кровеносных сосудов, питающих тройничный нерв [18]. В литературных источниках не найдено доказательств того, что ССЗ и СД могут являться причиной НТН, однако обсуждается их влияние на патогенез заболевания.

Таким образом, по литературным данным сегодня сформировалось представление о сложности этиопатогенеза НТН. Ряд авторов защищают теорию полиэтиологичности этого заболевания, согласно которой каждый отдельный фактор не способен его вызвать, но различные их комбинации приводят к демиелинизации и дистрофии нерва, прогрессированию НТН [5, 6].

ПАТОГЕНЕЗ

F.W. Kerr и соавт. (1966) показали наличие у пациентов с НТН морфологических изменений в тройничном нерве, типичных для интерстициального неврита: демиелинизации нервных волокон, периневрального и эндоневрального склероза [18]. Эти данные подтвердились другими исследователями, что предопределило возникновение нескольких теорий патогенеза НТН.

Нейроваскулярная теория. Сосудистая компрессия приводит к морфологическим и структурным изменениям тройничного нерва, способствующим развитию НТН. Зона REZ (root entry zone, или Obersteiner – Redlich zone) – это граница перехода между центральным миелином олигодендроцитов и периферическим миелином шванновских клеток на уровне входа тройничного нерва в ствол головного мозга. Длина зоны REZ составляет примерно 1–2,5 мм [18]. В ней чаще всего возникают патологические изменения (демиелинизация, патологическая импульсация) в результате механического повреждения тригеминальной системы на уровне аксонов первого нейрона. Поэтому тактильная информация, поступающая по дендритам первого нейрона, искажается в месте конфликта, а изменённый патологический импульс достигает тела второго нейрона (ядра спинального тракта тройничного нерва) в новом качестве – как пароксизм боли. В поддержку этой гипотезы были изучены гистологические препараты, полученные из области компрессии, в которых обнаружены процессы демиелинизации, ремиелинизации и аппозиции демиелинизированных аксонов [19]. В экспериментальных исследованиях, проведённых S. Love и H.B. Coakham в 2002 г., было показано, что увеличение количества А-волокон с разрушенной миелиновой оболочкой становится причиной эктопической генерации спонтанных нервных импуль-

сов и их эфалгического распространения, то есть образования искусственных синапсов (эфалгов) между отдельными волокнами тройничного нерва, в которых возникает «короткое замыкание» и раздражение афферентных волокон [19]. Демиелинизированные афференты, как правило, становятся сверхвозбудимыми и способны генерировать эктопические импульсы, проявляющиеся как невралгическая боль.

Также некоторые авторы отмечают, что чем острее угол между тройничным нервом и стволом головного мозга, тем выше вероятность развития нейроваскулярного конфликта [20].

Прекращение болевых приступов сразу после пробуждения от наркоза после микроваскулярной декомпрессии (МВД), по мнению авторов, происходит в результате разъединения демиелинизированных волокон, прекращения постоянной пульсирующей компрессии и спонтанной генерации импульсов и их эфалгического распространения. Но очаговая демиелинизация в области соприкосновения с сосудом наблюдается не у всех людей [9]. Следовательно, некоторые учёные считают, что должна быть индивидуальная предрасположенность к развитию очаговой демиелинизации в зоне REZ.

Также возникновение классической НТН у лиц пожилого возраста обусловлено возрастным видоизменением сосудов с утратой ими эластических свойств вследствие атеросклероза, уплотнения стенок сосудов, в результате чего сила пульсовой волны расходуется не на увеличение диаметра сосуда, а на разгибание артериальной петли, дистальное плечо которой с каждой систолой наносит удары по корешку ТН, запуская механизм демиелинизации [21]. В свою очередь повышению ригидности сосудистой стенки вследствие атеросклеротического видоизменения сосудов способствует эндотелиальная дисфункция [21]. Постоянное присутствие болевого приступа, возможно, обусловлено конфликтом корешка ТН одновременно с артериальным и венозным сосудами (феномен «сэндвича»). При этом отмечается переполнение в горизонтальном положении верхней каменной вены кровью, что приближает его к конфликтующей артерии и усиливает при каждой систоле механическое воздействие артериального сосуда на корешок ТН.

Теория коротких связей. В этой теории, в отличие от предыдущей, предполагаются демиелинизация и перекрёстное возбуждение, преимущественно в тонких миелинизированных ноцицептивных волокнах (А-дельта), приводящие к эктопической генерации спонтанных нервных импульсов и аномальной несинаптической передаче их соседним волокнам [22].

Мультинейрональный рефлекс. С.Ф. List и J.R Williams (1957) впервые описали атаку НТН в виде мультинейронального рефлекса с вовлечением различных структур головного мозга – таламуса, ретикулярной формации, ядер тройничного нерва и проекционных участков коры [23]. Предполагается, что афферентная стимуляция рецепторов тройничного нерва вызывает пароксизмальное возбуждение в этих структурах, генерирующее эфферентные импульсы на периферию в виде приступа боли [24].

Аллергически-иммунная гипотеза. Согласно этой гипотезе, под влиянием воспалительных заболеваний, таких как острые респираторные вирусные инфекции, тонзиллит, ринит, гайморит и прочие, в челюстно-лицевой области провоцируется локальный иммунный ответ [25]. В результате увеличивается секреция IgE, которые прикрепляются к специфическим рецепторам тучных клеток, продуцирующим биологически активные вещества (БАВ) – гистамин, серотонин, брадикинин, – которые накапливаются в области ветвей тройничного нерва [26]. Гистамин является активным регулятором функциональной активности нервных структур и болевых реакций [26]. При микроскопическом иммунолюминесцентном исследовании периферической части тройничного нерва у пациентов с НТН во время приступа выявлено множество дегранулирующих тучных клеток, которые в период ремиссии отсутствуют. Также установлено повышение уровня гистамина в крови и слюне в остром периоде НТН [26]. Выделение и накопление БАВ в тройничном нерве способствует развитию невралгии [26].

Гипотеза биорезонанса. D.Z. Jia и G. Li (2010) описали гипотезу биорезонанса, согласно которой частота вибрации окружающих структур тройничного нерва становится близкой к его собственной частоте. В результате возникает резонанс, повреждающий волокна и нарушающий трансмиссию импульсов, приводящих к приступу боли [27].

Воротная теория. Воротная теория, предложенная R. Melzack и P.D. Wall (1965), предполагает наличие связи клеток спинального ядра тройничного нерва как с тонкими немиелинизированными, так и с толстыми миелинизированными волокнами корешка, которые по-разному влияют на силу болевого приступа. Тонкие волокна облегчают передачу импульсации (открывают «ворота» болевой импульсации), а толстые тормозят передачу (закрывают «ворота»). Уменьшение количества толстых миелинизированных волокон под влиянием каких-либо факторов и постоянное ритмическое соприкосновение немиелинизированных и аксонов с разрушенной миелиновой оболочкой ведут к возникновению в тригеминальных ядрах первичного генератора возбуждения, представляющего собой популяцию гиперактивных нейронов, продуцирующих усиленный поток импульсов к следующим нейронам вплоть до коры головного мозга [28].

Гипотеза «воспаменения». M. Devor и соавт. (2002) выдвинули гипотезу «воспаменения», согласно которой НТН является результатом специфических аномалий афферентных нейронов в корешке или ганглии тройничного нерва, приводящих к гипервозбуждению аксонов или их тел. Гипервозбудимые афференты вызывают болевые пароксизмы как результат постразгрузочной активности [29].

Тригеминальная конвергенционно-проекционная теория. Продолжительное или повторное действие ноцицептивного импульса от головы и шеи конвергируется на спинальном ядре V нерва (*subnucleus caudatus*), где высвобождаются и повышаются нейротрансмиттеры (серотонин, ацетилхолин и др.), в результате чего сни-

жаются порог возбудимости нейронов второго порядка, получающих импульсы не от рецепторов тройничного нерва, а из других источников. Эти сигналы с возбуждённых нейронов второго порядка могут транслироваться в таламус, лимбическую систему, соматосенсорный кортекс и интерпретироваться как боль [30].

Патология ионных каналов. S.R. Siqueira и соавт. (2009) изучили патологию потенциал-зависимых натриевых каналов Nav1.7, Nav1.3, Nav1.8. Они выявили снижение экспрессии Nav1.7, Nav1.8 у пациентов с НТН [30]. W. Xu и соавт. выполнили экспериментальное исследование на крысах, используя модель CCI-ION (chronic constriction injury of the rat's infraorbital nerve). Они определили, что у оперированных животных наблюдаются более высокая экспрессия Nav1.3 ($p < 0,01$) и значительное снижение Nav1.7 ($p < 0,05$), Nav1.8 ($p < 0,01$), чем у группы сравнения, при этом клинически у подопытных животных снижался болевой порог [31]. C.A. Smith и соавт. исследовали влияние калиевых каналов Kir4.1 на развитие НТН. Они считали, что снижение функциональности канала Kir4.1 способствует увеличению внеклеточного уровня калия, что приводит к деполяризации и гипервозбудимости близлежащих нейронов. В эксперименте они показали, что экспрессия Kir4.1 снижается до 40 % [32]. C.A. Smith и соавт. изучали роль таламуса в нейропатической боли тройничного нерва путём исследования кальциевых каналов T-типа Cav3.1. На экспериментальной модели они обследовали таламокортикальную область, где выявили снижение функции кальциевых каналов, что приводило к гиперчувствительности нейронов этой области [32].

Двухкомпонентный механизм (табл. 1). В.И. Шмырев и А.С. Рыбаков (2006) предложили двухкомпонентную концепцию патогенеза НТН. Периферический компонент представлен сосудистой компрессией корешка с очаговой демиелинизацией его волокон в месте конфликта с формированием периферического эктопического пейсмекера. Далее происходит распространение возбуждения на болевые немиелинизированные волокна и его генерализация в виде болевого раздражения в центральном компоненте – ноцицептивной системе [33]. В остром периоде НТН преобладает дистрофия нервных волокон, а в подостром – процессы пролиферации и репарации [18]. Нервные волокна, не подлежащие восстановлению, заменяются соединительной тканью. Склеротические изменения волокон тройничного нерва способствуют развитию гипоксии из-за нарушения кровоснабжения и накоплению продуктов метаболизма, приводящим к дистрофии нервных волокон. Условия для регенерации тройничного нерва ухудшаются после каждого обострения заболевания формируя «порочный патогенетический круг». В первую очередь дистрофические изменения развиваются в периферических ветвях тройничного нерва, распространяясь ретроградно, вовлекая все ветви. По мере прогрессирования заболевания дистрофия развивается не только в периферических ветвях, но и во внутричерепном отделе. Периферический механизм развития НТН основан на прогрессирующей дистрофии нервных волокон тройничного нерва, вызывающей длительный афферентный патологический импульс [2].

Большая роль в развитии боли отводится нейроглии, а именно шванновским клеткам (ШК). J.Y. Liao и соавт. (2020) отмечают, что в результате сдавления или воспаления происходит дегенерация и демиелинизация аксонов тройничного нерва с последующей активацией ШК, которые поглощают фрагменты миелиновой оболочки, обнажая аксон, и секретируют БАВ (CGRP (кальцитонин-ген связанный пептид), ИЛ-1 β , вещество P). Они снижают болевой порог, в результате чего незначительные раздражения периферических ветвей тройничного нерва приводят к болевому синдрому, а также возбуждают соседние нейроны и стимулируют глиальные клетки к выработке ещё большего количества БАВ в тройничном ганглии, что приводит к возникновению патологического очага возбуждения. Помимо этого, ШК синтезируют нейротрофические факторы, такие как фактор роста нервов и нейротрофический фактор мозга. Они способствуют восстановлению повреждённых аксонов. В результате ШК могут способствовать как развитию, так и купированию болевого синдрома [34].

В.А. Карлов (1980) описал центральный механизм развития НТН, поскольку тройничный нерв способен оказывать тормозное действие на сегментарные и надсегментарные образования [35]. Нарушение ингибирующего действия тройничного нерва способствует формированию устойчивого очага раздражения пароксизмального типа, расположенного в центральной нервной системе (ЦНС). Эта теория была дополнена К.Д. Smith и W.I. McDonald (1982) [36]. Они экспериментально доказали, что демиелинизация может быть источником эктопических импульсов, вызывающих функциональные нарушения с последующим формированием доминирующего болевого очага в сегментарном аппарате ствола головного мозга и в надсегментарных отделах. Таким образом, прогрессирующая дистрофия тройничного нерва индуцирует центральный механизм НТН.

Г.Н. Крыжановский и соавт. (1994) ввели понятие генератора патологически усиленного возбуждения. Авторы предполагают, что подобный «генератор» может превращаться в самостоятельное функциональное образование, работа которого не зависит от поступающей патологической импульсации [37]. Импульсы из триггерных зон поступают на основные нейроны «генератора» и активируют его. Он в свою очередь активирует ретикулярную формацию, структуры среднего мозга, ядра лимбической системы и кору головного мозга с формированием патологической афферентной системы (табл. 1).

Более поздние исследования подтверждают гипотезу о демиелинизации волокон корешка тройничного нерва в месте НВК как основу патогенеза классической НТН [2]. Y.H. Tsai и соавт. (2017) приходят к заключению о том, что такие области мозга, как таламус, могут не только быть вовлечены в обработку болевых раздражителей, но и иметь важное значение для развития НТН [38]. По мнению авторов, левое полушарие может быть доминирующим в процессе обработки и модуляции болевого сигнала ТН. Формирование первичного очага патологического возбуждения и его генерализация на супrasegmentарные отделы алгической системы подчёр-

ТАБЛИЦА 1

СХЕМА ПАТОГЕНЕЗА НЕВРАЛГИИ ТРОЙНИЧНОГО НЕРВА [6]

TABLE 1

PATHOGENESIS OF TRIGEMINAL NEURALGIA [6]

Периферический патологический механизм	Патологическая импульсация	Центральный патологический механизм
Дистрофия периферической части тройничного нерва в результате различных причин (компрессия и т. д.)		Формирование альгогенной системы в центральной нервной системе

кивают общность приступа невралгии тройничного нерва с генерализованным эпилептическим припадком.

Несомненно, для проявления этих патогенетических механизмов в организме должны быть соответствующие условия. Атеросклероз и другие возрастные изменения ослабляют комплекс нейрогуморального барьера, от которого зависит надёжность адаптивных и компенсаторных реакций. В результате этого создаются более благоприятные условия для формирования патогенетических механизмов НТН у пожилых людей.

ДИАГНОСТИКА

НТН – это клинический диагноз, для постановки которого необходимы определённые критерии, предложенные Международным обществом головной боли (ICHD, International Classification of Headache Disorders) [4]:

А. Рецидивирующая односторонняя лицевая боль, распространяющаяся по одной или более ветвям тройничного нерва, без иррадиации за их пределы иннервации (не меньше 3 приступов), и включающая в себя критерии Б и В.

Б. Боль имеет следующие характеристики:

- 1) длительность от нескольких секунд до 2 минут;
- 2) выраженная интенсивность;
- 3) характер боли – «электроудар», острая, режущая, стреляющая.

В. Приступ вызывается безболевыми раздражителями в области иннервации тройничным нервом.

Г. Исключены другие причины лицевой боли.

Для оценки интенсивности тригеминальных болей используется шкала Института неврологии Бэрроу (BNIPS, Barrow Neurological Institute Pain Scale), где выделяют 5 классов: 1 – нет тригеминальной боли; 2 – эпизодические боли, не требующие медикаментозного лечения; 3 – периодические боли, адекватно контролируемые медикаментозно; 4 – периодические боли, плохо (неадекватно) контролируемые медикаментозно; 5 – тяжёлые боли без периодов ремиссии, не купируемые медикаментозно.

Тригеминальные вызванные потенциалы. Метод включает в себя электрическую стимуляцию ветвей тройничного нерва с последующим измерением ответа с помощью аппарата электромиографии. Регистрируются рефлекторные ответы при стимуляции следующих вет-

вей тройничного нерва: первой ветви (*n. ophthalmicus*) с круговой мышцы глаза (*m. orbicularis oculi*); второй ветви (*n. maxillaries*) с круговой мышцы рта (*m. orbicularis oris*); третьей ветви (*n. mandibularis*) с жевательной мышцы (*m. mentalis*). Рефлекторная дуга тройничного нерва включает в себя афференты – ветви тройничного нерва, эфференты лицевого нерва, а также ретикулярную формацию. Эта методика позволяет оценить общее состояние проводящих путей тройничного нерва.

Магнитно-резонансная томография. МРТ (рис. 3), применяется для идентификации классической и симптоматической НТН. Комбинация трёх последовательных режимов: T2-weighted, 3D time of flight (TOF), 3D FIESTA MR-angiography, – вместе с T1-weighted используется для определения сосудистого конфликта при классической НТН. МРТ позволяет оценить смещения, вдавления или атрофии в области тройничного нерва [39].

При использовании разных режимов МРТ возможно оценить состояние миелиновой оболочки и признаки центральных механизмов НТН. С помощью воксель-ориентированной морфометрии определено, что у больных с НТН уменьшается объём серого вещества в первичном соматосенсорном, орбитофронтальном и вторичном соматосенсорном кортексе, таламусе, островке, мозжечке, дорсолатеральном префронтальном кортексе; кроме того, в передней поясной извилине (кортексе), парагиппокампе, височной доле изменение объёма серого вещества коррелирует с продолжительностью болезни, что отражает адаптационный механизм к хронической боли и нейропластичность [40]. Для изучения микроструктурных тканевых изменений в тройничном нерве у пациентов с односторонней невралгией, Y. Liu и соавт. [41] использовали МР-ангиографию в режиме TOF и жидкость-нивелирующую инверсионно взвешенную последовательную томографию с трактографией и выявили, что на вовлечённой стороне определяются снижение фракционной анизотропии и увеличение радиальной диффузности, что указывает на демиелинизацию без значительного аксонального повреждения тройничного нерва [42].

По данным нейровизуализации НВК делят на три степени: контакт, смещение, атрофию. Контакт характеризуется только контактом сосуда с тройничным нервом без смещения и атрофии. При смещении наблюдаются перемещение, искажение, деформация тройничного нерва в месте конфликта. Атрофия характеризуется уменьшением объёма тройничного нерва [43].

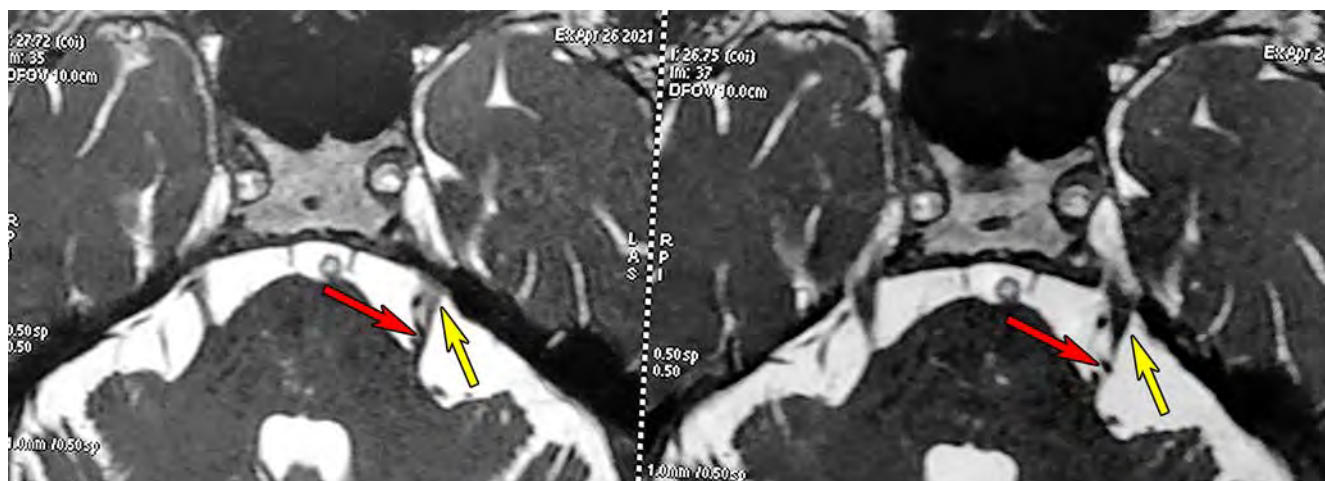


РИС. 3.

MPT в режиме 3D FIESTA нервно-сосудистого конфликта левого тройничного нерва: жёлтая стрелка – тройничный нерв; красная стрелка – компрессирующий сосуд

FIG. 3.

3D FIESTA MRI of the neurovascular conflict of the left trigeminal nerve: yellow arrow – trigeminal nerve; red arrow – compression vessel

MPT может показать тесную взаимосвязь между соседними сосудами и корешком тройничного нерва у людей без невралгии или на бессимптомной стороне у пациентов с невралгией [43, 44]. Компрессия тройничного нерва сосудом или контакт с ним наблюдаются без клиники НТН в 10 и 67,5 % случаев соответственно [45]. Иногда у пациентов с клиникой классической НТН без MPT-признаков нейроваскулярного конфликта последний обнаруживается при хирургическом вмешательстве [46]. Чувствительность и специфичность MPT-верификации нейроваскулярного конфликта в режиме T2 FIESTA и FLAIR VISTA составляет 77,8–97 % и 50–71,4 % соответственно [47, 48]. Во многих публикациях подчёркиваются высокие чувствительность и специфичность MPT высокого разрешения для обнаружения НТН [44, 45, 49]. Тем не менее, сегодня мы не можем объявить пациенту однозначно, что причиной его страданий является именно нейроваскулярный конфликт, встречающийся, по литературным данным, в 68,7–96 % случаев НТН [45, 50].

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

В настоящее время применяются следующие хирургические методы лечения: открытый – МВД; деструктивные – радиочастотная деструкция (РД), глицериновая ризотомия (ГР), баллонная микрокомпрессия (БК) и радиохирurgia (РХ) [2, 6].

МВД направлена на устранение компрессии тройничного нерва сосудом с последующей установкой тefлонового протектора. По данным больницы университета Питтсбурга, где было пролечено 1185 пациентов с 1972 по 1991 г., эффективность лечения составила 82 %, а при 10-летнем наблюдении рецидив был выявлен у 32 % пациентов [2, 51]. МВД является операцией выбора в лечении классической НТН.

Деструктивные методы воздействуют на сам тройничный нерв, приводя к замедлению или полному прекраще-

нию проведения нервных импульсов, в том числе патологических. Из всех деструктивных способов РД имеет более длительный безболевого период и является более точным методом воздействия на ганглий тройничного нерва, но рецидив наблюдается у 25 % пациентов. ГР и БК являются малоинвазивными, безопасными, простыми и экономически не затратными методами лечения НТН. Рецидивы болевого синдрома выявляются у пациентов до 32 % случаев. РХ представляет собой неинвазивное воздействие на ганглий тройничного нерва по сравнению с другими методами. Рецидив болей отмечается у 36 % пациентов [2, 51].

Трактотомия тройничного нерва – это процедура абляции волокон тройничного нерва в области продолговатого мозга. Данная процедура выполняется либо открытым доступом, либо чрескожной пункцией под контролем компьютерной томографии. S.S. Gurbani и соавт. (2021) прооперировали 4 пациентов данным методом. Три пациента отметили улучшение в виде купирования болевого синдрома. Опасность данной процедуры обусловлена тем, что оперативное вмешательство проводится на стволе головного мозга, что требует технического оснащения и высокой квалификации хирурга [52].

Деструктивные методы можно рассматривать в качестве патогенетического метода лечения, который позволяет добиться стойкой ремиссии болевого синдрома при фармакорезистентных формах большинства вариантов НТН.

Для применения каждого метода лечения необходимо определение вида невралгии тройничного нерва, соответствия классификациям, показаниям, противопоказаниям, оснащённости и опыту специалистов нейрохирургического отделения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

НТН является полиэтиологическим заболеванием с монопатогенетическим механизмом развития. В нача-

ле болезни поражается периферическая нервная система с последующим развитием «порочного круга» и вовлечением центральных структур, которые способствуют развитию резистентной часто рецидивирующей формы заболевания.

МВД применяется при классической НТН и направлена на устранение этиологического фактора – воздействия пульсирующей стенки сосуда на нерв, – что сопоставимо с устранением факторов компрессии тройничного нерва при симптоматической НТН. По сути МВД является этиотропным методом лечения НТН, который эффективен при нейроваскулярном конфликте и неэффективен при его отсутствии.

Деструктивные методы (радиочастотная деструкция, лучевая хирургия, глицериновая ризотомия и баллонная компрессия) воздействуют на сам тройничный нерв. Это приводит к замедлению или полному прекращению проведения нервных импульсов, в том числе патологических. Так разрывается цепь патогенетических реакций в тройничном нерве, которая на поздних сроках заболевания может приобретать самостоятельное значение даже после устранения этиологического фактора при классической и симптоматической НТН. Деструктивные методы можно рассматривать в качестве патогенетического метода лечения, который позволяет добиться стойкой ремиссии болевого синдрома при фармакорезистентных формах большинства вариантов НТН (рис. 4).



РИС. 4.

Схема развития заболевания

FIG. 4.

Extended version of the scheme of pathogenic pathway

Финансирование

Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. *Robbins and Cotran pathologic basis of disease*; 8th ed. 2009: 2-35.
2. Rath GP. *Handbook of trigeminal neuralgia*; 1st ed. 2019. doi: 10.1007/978-981-13-2333-1
3. Eller JL, Raslan AM, Burchiel KJ. Trigeminal neuralgia: Definition and classification. *Neurosurg Focus*. 2005; 18(5): E3. doi: 10.3171/foc.2005.18.5.4
4. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The international classification of headache disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018; 38: 1-211.
5. Besi E, Zakrzewska JM. Trigeminal neuralgia and its variants. Management and diagnosis. *Oral Surg*. 2019; 13(4): 404-414. doi: 10.1111/ors.12464
6. Sabalys G, Juodzbalys G, Wang H-L. Aetiology and pathogenesis of trigeminal neuralgia: Comprehensive review. *J Oral Maxillofac Res*. 2012; 3(4): e2. doi: 10.5037/jomr.2012.3402
7. Yoshino N, Akimoto H, Yamada I, Nagaoka T, Tetsumura A, Kurabayashi T, et al. Trigeminal neuralgia: Evaluation of neuralgic manifestation and site of neurovascular compression with 3D CISS MR imaging and MR angiography. *Radiology*. 2003; 228(2): 539-545. doi: 10.1148/radiol.2282020439
8. Cole CD, Liu JK, Apfelbaum RI. Historical perspectives on the diagnosis and treatment of trigeminal neuralgia. *Neurosurg Focus*. 2005; 18(5): E4. doi: 10.3171/foc.2005.18.5.5
9. Ruiz-Juretschke F, González-Quarante LH, García-Leal R, Martínez de Vega V. Neurovascular relations of the trigeminal nerve in asymptomatic individuals studied with high-resolution three-dimensional magnetic resonance imaging. *Anat Rec (Hoboken)*. 2019; 302(4): 639-645. doi: 10.1002/ar.23818
10. Majoie CB, Hulsmans FJ, Verbeeten B Jr, Castelijns JA, van Beek EJ, Valk J, et al. Trigeminal neuralgia: Comparison of two MR imaging techniques in the demonstration of neurovascular contact. *Radiology*. 1997; 204(2): 455-460. doi: 10.1148/radiology.204.2.9240535
11. Sicard A. Bernard Pierson 1925–1978. *Arch Anat Cytol Pathol*. 1978; 26(2): 79-80. (In French).
12. Rushton JG, Olafson RA. Trigeminal neuralgia associated with multiple sclerosis: Report of 35 cases. *Arch Neurology*. 1965; 13(4): 383-386. doi: 10.1001/archneur.1965.00470040049007
13. Cui W, Yu X, Zhang H. The serotonin transporter gene polymorphism is associated with the susceptibility and the pain severity in idiopathic trigeminal neuralgia patients. *J Headache Pain*. 2014; 15(1): 42. doi: 10.1186/1129-2377-15-42
14. Kaur R, Rani P, Malhotra D, Kaur R, Dass PK. A rare case report and appraisal of the literature on spontaneous tooth exfoliation associated with trigeminal herpes zoster. *Oral Maxillofac Surg*. 2016; 20(3): 331-336. doi: 10.1007/s10006-016-0561-6
15. Marinković S, Todorović V, Gibo H, Budec M, Drndarević N, Pesić D, et al. The trigeminal vasculature pathology in patients with neuralgia. *Headache*. 2007; 47(9): 1334-1339. doi: 10.1111/j.1526-4610.2007.00933.x
16. Bonica JL. *The management of pain*; 2nd ed. Malvern, PA: Lea and Febiger; 1990.
17. Urban PP, Forst T, Lenfers M, Koehler J, Connemann BJ, Beyer J. Incidence of subclinical trigeminal and facial nerve involvement in diabetes mellitus. *Electromyogr Clin Neurophysiol*. 1999; 39(5): 267-272.

18. Kerr FW. Pathology of trigeminal neuralgia: Light and electron microscopic observations. *J Neurosurgery*. 1967; 26(1 Suppl): 151-156. doi: 10.3171/jns.1967.26.1part2.0151
19. Love S, Coakham HB. Trigeminal neuralgia: Pathology and pathogenesis. *Brain*. 2001; 124(Pt 12): 2347-2360. doi: 10.1093/brain/124.12.2347
20. Pang H, Sun H, Fan G. Correlations between the trigeminal nerve microstructural changes and the trigeminal-pontine angle features. *Acta Neurochir (Wien)*. 2019; 161(12): 2505-2511. doi: 10.1007/s00701-019-04099-6
21. Балязина Е.В. Классическая невралгия тройничного нерва. Новочеркасск: Лик; 2015. [Balyazina EV. *Classic trigeminal neuralgia*. Novocherkassk: Lik; 2015. (In Russ.)].
22. Dotti NM. Facial pain. *Proc Royal Soc Med*. 1951; (44): 1034.
23. List CF, Williams JR. Pathogenesis of trigeminal neuralgia; A review. *AMA Arch Neurol Psychiatry*. 1957; 77(1): 36-43. doi: 10.1001/archneurpsyc.1957.02330310046006
24. Боголепов Н.К., Ерохина Л.Г. Приступы типичной невралгии тройничного нерва как мультиневральный процесс. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 1969; 69(4): 433-443. [Bogolepov NK, Erokhina LG. An attack of typical trigeminal neuralgia as a typical multineuronal reflex. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 1969; 69(4): 433-443. (In Russ.)].
25. Fromm GH, Graff-Radford SB, Terrence CF, Sweet WH. Pre-trigeminal neuralgia. *Neurology*. 1990; 40(10): 1493-1495. doi: 10.1212/wnl.40.10.1493
26. Smith FM, Haskelberg H, Tracey DJ, Moalem-Taylor G. Role of histamine H3 and H4 receptors in mechanical hyperalgesia following peripheral nerve injury. *Neuroimmunomodulation*. 2007; 14(6): 317-325. doi: 10.1159/000125048
27. Jia DZ, Li G. Bioresonance hypothesis: A new mechanism on the pathogenesis of trigeminal neuralgia. *Med Hypotheses*. 2010; 74(3): 505-507. doi: 10.1016/j.mehy.2009.09.056
28. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: A new theory. A gate control system modulates sensory input from the skin before it evokes pain perception and response. *J Science*. 1965; 150: 971-979. doi: 10.1126/science.150.3699.971
29. Devor M, Amir R, Rappaport ZH. Pathophysiology of trigeminal neuralgia: The ignition hypothesis. *Clin J Pain*. 2002; 18(1): 4-13. doi: 10.1097/00002508-200201000-00002
30. Siqueira SR, Teixeira MJ, Siqueira JT. Clinical characteristics of patients with trigeminal neuralgia referred to neurosurgery. *Eur J Dent*. 2009; 3(3): 207-212. 30. Bonica JL. *The management of pain*; 2nd ed. Malvern, PA: Lea and Febiger; 1990.
31. Xu W, Zhang J, Wang Y, Wang L, Wang X. Changes in the expression of voltage-gated sodium channels Nav1.3, Nav1.7, Nav1.8, and Nav1.9 in rat trigeminal ganglia following chronic constriction injury. *Neuroreport*. 2016; 27(12): 929-934. doi: 10.1097/WNR.0000000000000632
32. Smith CA, Paskhover B, Mammis A. Molecular mechanisms of trigeminal neuralgia: A systematic review. *Clin Neurol Neurosurg*. 2021; 200: 106397. doi: 10.1016/j.clineuro.2020.106397
33. Шмырев В.И., Рыбаков А.С. Современная концепция патогенеза тригеминальной невралгии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2006; 106(3): 64-74. [Shmyrev VI, Rybakov AS. The modern concept of the pathogenesis of trigeminal neuralgia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2006; 106(3): 64-74. (In Russ.)].
34. Liao JY, Zhou TH, Chen BK, Liu ZX. Schwann cells and trigeminal neuralgia. *Mol Pain*. 2020; 16: 1744806920963809. doi: 10.1177/1744806920963809
35. Karlov VA. Principal features of the pathogenesis and pathogenetic treatment of certain neurologic syndromes of the facial region. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 1980; 80(5): 676-679.
36. Smith KJ, McDonald WI. Spontaneous and evoked electrical discharges from a central demyelinating lesion. *J Neurol Sci*. 1982; 55(1): 39-47. doi: 10.1016/0022-510X(82)90168-X
37. Крыжановский Г.Н., Долгих В.Г., Решетняк В.К. Спонтанная активность и вызванные потенциалы в каудальном тригеминальном ядре, вентробазальном таламусе и коре головного мозга у крыс с нейропатической тригеминальной невралгией. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1994; 117(1): 26-29. [Kryzhanovsky GN, Dolgikh VG, Reshetnyak VK. Spontaneous activity and evoked potentials in the caudal trigeminal nucleus, ventrobasal thalamus and core brain in rats with neuropathic trigeminal neuralgia. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 1994; 117(1): 26-29. (In Russ.)].
38. Tsai YH, Nattiv R, Dedhia PH, Nagy MS, Chin AM, Thomson M, et al. In vitro patterning of pluripotent stem cell-derived intestine recapitulates in vivo human development. *Development*. 2017; 144(6): 1045-1055. doi: 10.1242/dev.138453
39. Leal PR, Hermier M, Souza MA, Cristino-Filho G, Froment JC, Sindou M. Visualization of vascular compression of the trigeminal nerve with high-resolution 3T MRI: A prospective study comparing preoperative imaging analysis to surgical findings in 40 consecutive patients who underwent microvascular decompression for trigeminal neuralgia. *Neurosurgery*. 2011; 69(1): 15-25; discussion 26. doi: 10.1227/NEU.0b013e318212bafa
40. Obermann M, Rodriguez-Raecke R, Naegel S, Holle D, Mueller D, Yoon MS, et al. Gray matter volume reduction reflects chronic pain in trigeminal neuralgia. *Neuroimage*. 2013; 74: 352-358. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.02.029
41. Liu Y, Li J, Butzkueven H, Duan Y, Zhang M, Shu N, et al. Microstructural abnormalities in the trigeminal nerves of patients with trigeminal neuralgia revealed by multiple diffusion metrics. *Eur J Radiol*. 2013; 82(5): 783-786. doi: 10.1016/j.ejrad.2012.11.027
42. Miller J, Acar F, Hamilton B, Burchiel K. Preoperative visualization of neurovascular anatomy in trigeminal neuralgia. *J Neurosurg*. 2008; 108(3): 477-482. doi: 10.3171/JNS/2008/108/3/0477
43. Zeng C, Zhang C, Li YH, Feng X, Zhang MJ, Xiao RH, et al. Recent advances of magnetic resonance neuroimaging in trigeminal neuralgia. *Curr Pain Headache Rep*. 2021; 25(6): 37. doi: 10.1007/s11916-021-00957-0
44. Burchiel KJ. Trigeminal neuralgia. *J Neurosurg*. 2016; (63): 52-55. doi: 10.1227/neu.0000000000001276
45. Chen J, Guo ZY, Yang G, Wang X, Tang QY, Cheng YQ, et al. Characterization of neurovascular compression in facial neuralgia patients by 3D high-resolution MRI and image fusion technique. *Asian Pac J Trop Med*. 2012; 5(6): 476-479. doi: 10.1016/S1995-7645(12)60082-0
46. Lang E. Neurovascular relationship at the trigeminal root entry zone in persistent idiopathic facial pain: Findings from MRI 3D visualization. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005; 76(11): 1506-1509. doi: 10.1136/jnnp.2005.066084

47. Cha J, Kim ST, Kim HJ, Choi JW, Kim HJ, Jeon P, et al. Trigeminal neuralgia: Assessment with T2 VISTA and FLAIR VISTA fusion imaging. *Eur Radiol*. 2011; 21(12): 2633-2639. doi: 10.1007/s00330-011-2216-1
48. Brinzeu A, Drogba L, Sindou M. Reliability of MRI for predicting characteristics of neurovascular conflicts in trigeminal neuralgia: Implications for surgical decision making. *J Neurosurg*. 2018 Apr 1: 1-11. doi: 10.3171/2017.8.JNS171222
49. Anderson VC, Berryhill PC, Sandquist MA, Ciaverella DP, Nesbit GM, Burchiel KJ. High-resolution three-dimensional magnetic resonance angiography and three-dimensional spoiled gradient-recalled imaging in the evaluation of neurovascular compression in patients with trigeminal neuralgia: A double-blind pilot study. *Neurosurgery*. 2006; 58(4): 666-673; discussion 666-673. doi: 10.1227/01.NEU.0000197117.34888.DE
50. Cruccu G, Finnerup NB, Jensen TS, Scholz J, Sindou M, Svensson P, et al. Trigeminal neuralgia: New classification and diagnostic grading for practice and research. *Neurology*. 2016; 87(2): 220-228. doi: 10.1212/WNL.0000000000002840
51. Quiñones-Hinojosa A. *Schmidke & Sweet operative neurosurgical techniques: Indications, methods, and results*; 6th ed. China: Elsevier Saunders; 2012. doi: 10.1016/C2011-1-05132-9
52. Gurbani SS, Brandman DM, Reeves C, Boulis NM, Weinberg BD. Percutaneous trigeminal tractotomy for trigeminal neuralgia: Postoperative MRI findings. *J Neuroimaging*. 2022; 32(1): 57-62. doi: 10.1111/jon.12925

Сведения об авторах:

Журкин Артём Николаевич – аспирант, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», e-mail: cpike@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6910-1729>

Семенов Александр Валерьевич – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-клинического отдела нейрохирургии, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»; доцент кафедры травматологии, ортопедии и нейрохирургии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, e-mail: 7enov2001@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2547-7812>

Шурыгина Ирина Александровна – доктор медицинских наук, профессор РАН, заместитель директора по науке, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», e-mail: irinashurygina@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3980-050X>

Лозовская Евгения Александровна – кандидат ветеринарных наук, старший научный сотрудник научного отдела экспериментальной хирургии с виварием, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», e-mail: molodegny31@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3851-128X>

Сорокочиков Владимир Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор, директор, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»; заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и нейрохирургии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, e-mail: vasorokovikov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9008-6383>

Самойлов Егор Павлович – ординатор кафедры травматологии, ортопедии и нейрохирургии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, e-mail: samoilov1996@mail.ru

Information about the authors

Artem N. Zhurkin – Postgraduate, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, e-mail: cpike@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6910-1729>

Aleksandr V. Semenov – Cand. Sc. (Med), Senior Research Officer at the Clinical Research Department of Neurosurgery, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology; Associate Professor at the Department of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, e-mail: 7enov2001@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2547-7812>

Irina A. Shurygina – Dr. Sc. (Med.), Professor of RAS, Deputy Director for Science, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, e-mail: irinashurygina@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3980-050X>

Evgeniya A. Lozovskaya – Cand. Sc. (Vet.), Senior Research Officer at the Research Department of Experimental Surgery with Vivarium, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, e-mail: molodegny31@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3851-128X>

Vladimir A. Sorokovikov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Director, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology; Head of the Department of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, e-mail: vasorokovikov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9008-6383>

Egor P. Samoylov – Clinical Resident at the Department of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, e-mail: samoilov1996@mail.ru

Вклад авторов

Журкин А.Н. – обзор литературы, написание статьи.

Семенов А.В. – разработка дизайна исследования, научное редактирование статьи.

Шурыгина И.А. – научное редактирование статьи.

Лозовская Е.А. – обзор публикаций по теме статьи.

Сорокочиков В.А. – разработка дизайна исследования, научное редактирование статьи.

Самойлов Е.П. – обзор литературы, написание статьи.

ОНКОЛОГИЯ ONCOLOGY

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДА HIPEC В ЛЕЧЕНИИ РАСПРОСТРАНЁННОГО КАНЦЕРОМАТОЗНОГО ПОРАЖЕНИЯ ПРИ РАКЕ ЯИЧНИКОВ (РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Радостев С.И.^{1,2},
Коломиец Л.А.³,
Шелехов А.В.¹,
Зубков Р.А.^{1,2},
Морилов Д.Д.^{1,2},
Медведников А.А.^{1,2,4}

¹ ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет»

Минздрава России (664003, г. Иркутск, Красного Восстания, 1, Россия)

² ГБУЗ «Областной онкологический диспансер» (664035, г. Иркутск, ул. Фрунзе, 32, Россия)

³ Научно-исследовательский институт онкологии, ФГБНУ «Томский национальный исследовательский центр РАН» (634009, г. Томск, Кооперативный пер., 5, Россия)

⁴ 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:

Радостев Сергей Иванович,

e-mail: radosergey@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Высокая распространённость запущенных форм онкологических заболеваний в настоящий момент требует новых лечебных подходов. Только благодаря современным высокотехнологичным вмешательствам возможно улучшить результаты проводимого лечения.

Цель исследования. Изучить результаты лечения больных раком яичников с явлениями перитонеального канцероматоза с применением метода HIPEC (Hyperthermic IntraPeritoneal Chemotherapy).

Материалы и методы. Исследование проводилось на базе ГБУЗ «Областной онкологический диспансер» г. Иркутска. В исследовании приняли участие 88 пациентов. Пациенты были поделены на 2 группы: 1-я – первичная циторедуктивная операция (CRS, cytoreductive surgery) с методом HIPEC (41 пациент); 2-я – первичная циторедуктивная операция (47 пациентов). Важнейшим критерием был индекс перитонеального канцероматоза (PCI, peritoneal cancer index). При индексе $PCI \leq 14$ определяли формат циторедуктивного вмешательства – с HIPEC или без него.

Результаты. Анализ PCI показал различия величины в исследуемых группах (CRS – $10,17 \pm 0,952$; CRS + HIPEC – $12,93 \pm 0,744$; $p = 0,002$). Отмечается увеличение койко-дня у пациентов, перенёвших большие оперативные объёмы в сочетании с HIPEC ($21,8 \pm 0,9$ против $14,5 \pm 0,6$ дня в группе CRS; $p = 0,001$). Больше время операции приходилось на группу с HIPEC ($394,88 \pm 19,935$ мин против $172,98 \pm 11,514$ мин в группе CRS; $p = 0,001$). Отмечается прирост общего процента послеоперационных осложнений в группе с применением HIPEC – до 26,8 %, при этом не показывающий статистически значимой разницы с группой CRS – 8,5 % ($p = 0,082$). Медиана наступления рецидива в группе CRS + HIPEC составила $26 \pm 4,3$ мес., в то время как в группе CRS – $18 \pm 2,6$ мес.

Заключение. Применение метода HIPEC доказало свою значимость в увеличении сроков безрецидивной выживаемости.

Ключевые слова: рак яичников, циторедуктивные операции, HIPEC, гипертермическая интраоперационная интраперитонеальная химиотерапия

Для цитирования: Радостев С.И., Коломиец Л.А., Шелехов А.В., Зубков Р.А., Морилов Д.Д., Медведников А.А. Перспективы применения метода HIPEC в лечении распространённого канцероматозного поражения при раке яичников (ретроспективное исследование). *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(2): 152-160. doi: 10.29413/ABS.2024-9.2.15

Статья поступила: 15.01.2024

Статья принята: 17.05.2024

Статья опубликована: 31.05.2024

HIPEC APPLICATION POTENTIAL IN THE TREATMENT OF EXTENSIVE CARCINOMATOSIS IN OVARIAN CANCER (RETROSPECTIVE STUDY)

Radostev S.I.^{1,2},
Kolomiets L.A.³,
Shelekhov A.V.¹,
Zubkov R.A.^{1,2},
Morikov D.D.^{1,2},
Medvednikov A.A.^{1,2,4}

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

² Irkutsk Regional Cancer Center
(Frunze str. 32, Irkutsk 664035,
Russian Federation)

³ Cancer Research Institute,
Tomsk National Research Medical Center
of the Russian Academy of Sciences
(Kooperativny lane 5, Tomsk 634009,
Russian Federation)

⁴ Irkutsk State Medical Academy
of Postgraduate Education –
Branch Campus of the Russian Medical
Academy of Continuing Professional
Education (Yubileyny 100, Irkutsk 664049,
Russian Federation)

Corresponding author:
Sergei I. Radostev,
e-mail: radosergey@yandex.ru

ABSTRACT

Background. The high prevalence of advanced forms of cancer currently requires new treatment approaches. Only modern high-tech surgical procedures can provide means for improving the results of treatment.

The aim. To study the results of treatment of patients with ovarian cancer with symptoms of peritoneal carcinomatosis using the HIPEC (Hyperthermic IntraPeritoneal Chemotherapy) method.

Materials and methods. The study was conducted in Irkutsk Regional Cancer Center and included 88 patients. They were divided into 2 groups: group 1 – primary cytoreductive surgery (CRS) with the HIPEC method (41 patients); group 2 – primary cytoreductive surgery (47 patients). The most important criterion was the peritoneal cancer index (PCI). If the PCI was ≤ 14 , we chose cytoreductive surgery with or without HIPEC.

Results. PCI analysis showed differences in its values between the study groups (CRS – 10.17 ± 0.952 ; CRS + HIPEC – 12.93 ± 0.744 ; $p = 0.002$). There was an increase in length of stay in patients who underwent major surgeries in combination with HIPEC (21.8 ± 0.9 days versus 14.5 ± 0.6 days in the CRS group; $p = 0.001$). The CRS + HIPEC group had a longer duration of surgery (394.88 ± 19.935 min vs. 172.98 ± 11.514 min in the CRS group; $p = 0.001$). There was an increase in the overall percentage of postoperative complications in the CRS + HIPEC group – up to 26.8% without statistically significant differences with the CRS group – 8.5% ($p = 0.082$). The median time of relapse onset in the CRS + HIPEC group was 26 ± 4.3 months, while in the CRS group it was 18 ± 2.6 months.

Conclusion. Using HIPEC method has proven its significance in increasing disease-free survival.

Key words: ovarian cancer, cytoreductive surgery, HIPEC, hyperthermic intraperitoneal chemotherapy

Received: 15.01.2024
Accepted: 17.05.2024
Published: 31.05.2024

For citation: Radostev S.I., Kolomiets L.A., Shelekhov A.V., Zubkov R.A., Morikov D.D., Medvednikov A.A. HIPEC application potential in the treatment of extensive carcinomatosis in ovarian cancer (retrospective study). *Acta biomedica scientifica*. 2024;9(2): 152-160. doi: 10.29413/ABS.2024-9.2.15

ВВЕДЕНИЕ

Рак яичников (РЯ) остаётся актуальной, сложной и социально значимой проблемой. Так, в 2022 г. в Российской Федерации выявлено 12 189 новых случаев заболевания. Среди впервые выявленных больных РЯ преобладают пациенты с III–IV стадиями заболевания, доля III стадии в этот период составила 37 %, IV стадии – 19,9 %. По данным 2022 г., смертность в первый год от момента постановки диагноза рак яичников составила 17,1 % [1]. Заболеваемость раком яичников высока в развитых странах. Число новых случаев рака яичников, выявляемых за год, составляет 295 414 (6,6 % всех форм рака среди женщин), смертность – 184 799 случаев (3,9 % в структуре смертности от рака у женщин) [2]. Широкое применение и совершенствование как фармакотерапии, так и хирургического лечения позволяет с оптимизмом смотреть на возможность решения этой проблемы. Раннее метастазирование в брюшину с развитием канцероматоза является весьма типичным вариантом прогрессирования рака яичников [3]. Особенности распространения канцероматозного асцита и его локализация в более отдалённых местах, а также наличие участков брюшины с повышенной абсорбирующей способностью (таких как большой сальник и брюшина верхнего этажа брюшной полости) предполагают высокую вероятность повреждения опухолевыми депозитами определённых зон [4]. Неблагоприятный прогноз в этой ситуации требует более радикальных и современных методов лечения. Наиболее эффективное лечение запущенной стадии заболевания предполагает максимальные усилия по уменьшению опухолевой массы посредством хирургического вмешательства с последующими циклами внутривенной химиотерапии. Внутривенное введение химиотерапевтических препаратов обеспечивает немедленную доставку лекарств на поверхность брюшины и может улучшить результаты лечения за счёт более эффективной элиминации остаточных микроскопических опухолевых клеток в сравнении с внутривенным введением химиотерапевтических препаратов [5].

Методика применения гипертермической интраоперационной интраперитонеальной химиотерапии (HIPEC, Hyperthermic IntraPeritoneal Chemotherapy, или в русскоязычной литературе – ГИИХ) в сочетании с циторедуктивной операцией (CRS, cytoreductive surgery) является весьма перспективным методом лечения распространённого рака яичников. Эта техника была стандартизирована в 1995 г. Р.Н. Sugarbaker [6]. Некоторые рандомизированные исследования показали преимущество циторедукции перед традиционной системной химиотерапией у пациентов с канцероматозом брюшины [7]. Важным моментом лечения является определение показаний к различным вариантам хирургического и химиотерапевтического лечения. Одним из определяющих параметров является индекс PCI (peritoneal cancer index), система оценки которого легко доступна, воспроизводима и применима в клинической практике. В его основе лежит условное разделение брюшной полости на 13 отделов, каждый из которых соответству-

ет определённым органам и тканям, покрытым брюшиной. Расчёт PCI применяют для объективного анализа распространённости канцероматоза брюшины. Индекс перитонеального канцероматоза брюшины – величина, определяющая размеры очага поражения и распространение злокачественных новообразований по поверхности брюшины. Для определения PCI используется размер поражения (РП) – размер канцероматозного узла:

РП 0 – опухолевое поражение канцероматозного узла брюшины визуально отсутствует;

РП 1 – канцероматозный узел на поверхности брюшины размером до 0,5 см;

РП 2 – канцероматозный узел на поверхности брюшины размером от 0,5 до 5,0 см;

РП 3 – канцероматозный узел на поверхности брюшины размером 5,0 см и более, при наличии слияния канцероматозных узлов это поражение оценивается как РП 3.

Для оценки распространённости поражения оценивают, в каких участках брюшной полости присутствуют канцероматозные узелки. В общей сложности насчитывается 13 регионов брюшной полости:

0 – центральный сегмент брюшины;

1 – правое поддиафрагмальное пространство;

2 – эпигастрий;

3 – левое поддиафрагмальное пространство;

4 – левый фланг;

5 – левая подвздошная область;

6 – малый таз;

7 – правая подвздошная область;

8 – правый фланг;

9 – тощая кишка верхнего этажа брюшной полости;

10 – тощая кишка нижнего этажа брюшной полости;

11 – подвздошная кишка верхнего этажа брюшной полости;

12 – подвздошная кишка нижнего этажа брюшной полости.

Произведение РП (0, 1, 2 или 3) на число поражённых участков брюшной полости и составит показатель PCI (рис. 1). Таким образом, максимальный показатель канцероматоза брюшины составит $3 \times 13 = 39$.

В критериях возможности выполнения CRS следует также учитывать локализацию канцероматозного поражения. Наличие множественных высыпаний мелких размеров в области брыжейки тонкой кишки является одним из самых неблагоприятных факторов независимо от суммарного общего балла [8, 9]. Для упрощения применения выделен отдельный параметр, соответствующий локусам 9–12 (поражение тонкого кишечника) – sb-PCI. Его определение и значение более 3–5 баллов признаётся фактором невозможности выполнения полных и оптимальных циторедукций [10].

Также продолжается активный поиск решения вопроса выживаемости без прогрессирования и уменьшения риска смерти от рака яичников. Зачастую рак яичников в послеоперационном течении сопровождается ранним рецидивом и прогрессией заболевания. Некоторые исследования публикуют данные о более чем 2-летней безрецидивной выживаемости у пациентов с распространённым опухолевым поражением брюшины [11].

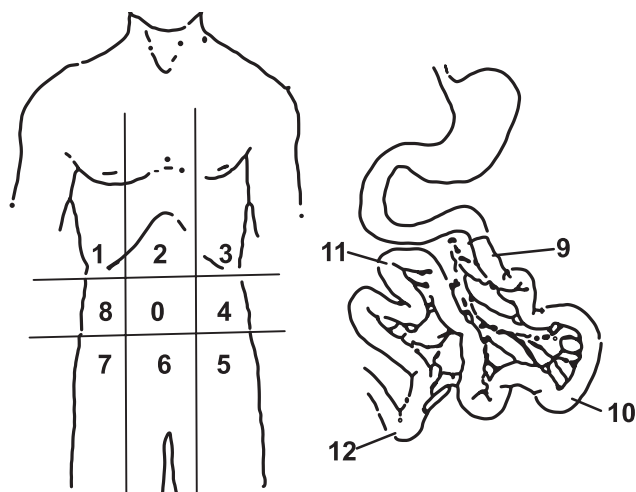


РИС. 1.

Визуальное распределение локусов перитонеальной поверхности согласно классификации PCI¹

FIG. 1.

Visual distribution of peritoneal surface loci according to PCI classification¹

Формулирование стандарта выполнения циторедуктивных оперативных пособий в сочетании с гипертермической интраоперационной интروперитонеальной перфузией цитостатиков, расширение и уточнение показаний для этого сложного метода способствуют успешному процессу лечения пациентов с диссеминированными формами рака яичников.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение результатов лечения больных раком яичников с явлениями перитонеального канцероматоза с применением метода HIPEC.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование носило ретроспективный характер и было утверждено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (выписка из протокола № 1 от 24.02.2021). Всего было включено 88 пациентов, набранных в период с 2017 по 2023 г. Все эти пациенты были разделены на группы, получившие первичную циторедуктивную операцию с методом HIPEC (CRS + HIPEC; 41 пациент) или только первичную циторедуктивную операцию (CRS; 47 пациентов).

Клинически группы представлены пациентками с первичным диагнозом: рак яичников IIIA стадии, без грубых декомпенсаций сопутствующей патологии (оценка по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 0–1). Всем пациентам выполнялся необходимый минимум инструментальных обследований (мультиспиральная компьютерная томография, фиброколоноскопии, фиброгастроскопия, анализ онкомаркеров) для исключения синхронных опухолей и определения объема предстоящих вмешательств. Проведение на первом этапе диагностических лапароскопий позволяло оценить возможность выполнения первичной циторедуктивной операции и провести расчёт PCI.

Самым распространённым методом введения химиотерапевтического препарата в брюшную полость во время операции и физического воздействия на остаточные опухолевые депозиты является HIPEC (рис. 2).

Основные принципы этого метода основаны на идее действия химиотерапевтического препарата и одновременном потенцировании высоких температур, при которых происходит денатурация белков в поверхностных слоях опухолевых клеток, что в конечном итоге благоприятно влияет на способность проникновения химиотерапевтического препарата [12]. Метод HIPEC сопровождается непрерывной циркуляцией и сменой

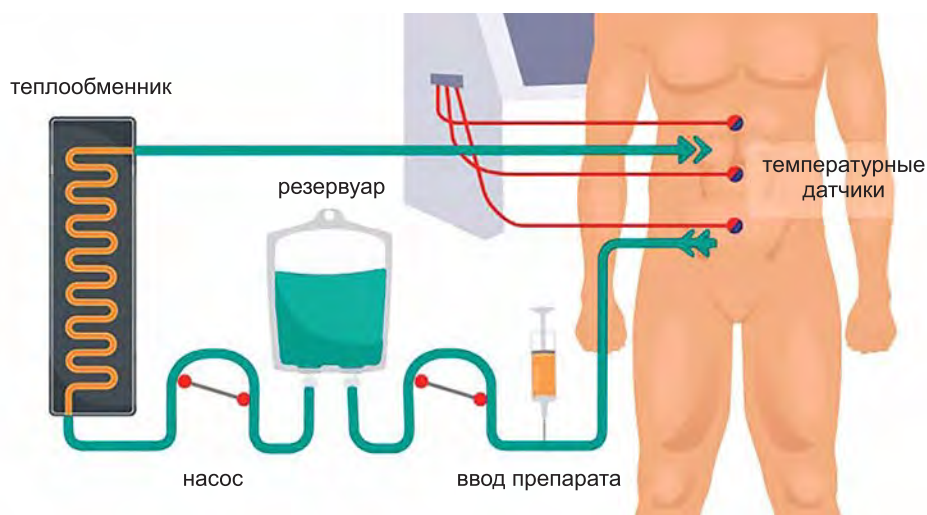


РИС. 2. Общая схема выполнения HIPEC²

FIG. 2. General scheme of HIPEC procedure²

¹ Источник: Sugarbaker PH. Technical handbook for the integration of cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy into the surgical management of gastrointestinal and gynecologic malignancy; 4th ed. 200. Рисунок отредактирован в соответствии с принятыми в клинике СОП.

² Источник: <https://www.c-inform.info/news/id/100408>.

промывной жидкости в брюшной полости. Традиционно для выполнения процедуры HIPEC выбирают из двух основных вариантов: открытый («колизейный») метод и закрытый метод (при котором брюшная полость послойно ушивается наглухо). В качестве основы растворов чаще рекомендуют использовать 0,9%-й раствор NaCl. Достижение температуры циркулирующей жидкости 41–43 °C способствует наиболее благоприятному и безопасному воздействию на ткани, поскольку именно такие температуры позволяют добиться желаемого эффекта процедуры и обеспечить проникновение химиотерапевтического препарата в ткани на уровне 2–3 мм [13]. Проникновение на такую глубину может вызвать онколитический эффект на остаточные опухолевые клетки независимо от фазы клеточного цикла [14]. Среднюю скорость циркуляции растворов выбирают в диапазоне от 600 до 1500 мл/мин. Стандартным временем циркуляции растворов считают период 60–120 мин. Цисплатин является основным активным химиотерапевтическим препаратом для HIPEC при лечении распространенного рака яичников, который показал свою эффективность во многих исследованиях в качестве препарата острой фазы [15].

В исследовании группы были распределены в зависимости от локализации и степени опухолевого поражения. При анализе индекса PCI важно было определить его подтип sb-PCI. Таким образом, при $PCI > 14$ и визуальном определении неоперабельного процесса при диагностической лапароскопии больной был направлен на 3 курса неоадьювантной химиотерапии. При $PCI \leq 14$ определяли формат циторедуктивного вмешательства – с HIPEC или без него. Возможность проведения HIPEC определялась следующими параметрами:

- письменное согласие пациентки на использование в лечении метода HIPEC;
- $PCI < 14$ при отсутствии множественного мелкого просовидного изменения большого количества сегментов брюшины (нерезектабельных на операционном этапе);
- индекс поражения тонкой кишки и брыжейки тонкой кишки $sb-PCI < 5$;
- наличие узлового утолщения и сегментарной обструкции тонкой кишки не более чем в одном участке по данным радиологических методов исследования;
- предполагаемое удаление большого числа перитонеальных поверхностей (сегменты брюшины 0–8 в количестве не менее 3 локусов);
- расположение канцероматозного поражения в отдаленных местах брюшной полости (поражение как нижнего, так и верхнего этажа брюшной полости), что в свою очередь могло предполагать недостаточную визуализацию и труднодоступность опухолевых узлов для их адекватного удаления и несло риск наличия остаточной опухолевой массы;
- оценка риска анестезиологического профиля больного $ECOG \leq 2$, так как применение цитостатических препаратов несёт риски интра- и послеоперационных осложнений (нефротоксичность, нейротоксичность и пр.)

Оперативный объём выполнялся по онкологическим канонам с удалением всех визуально определяемых опухолевых конгломератов. Нередко, помимо гистерэктомии, с придатками удаляли петли тонкой кишки, левый/правый изгибы ободочной кишки, прямую кишку и другие поражённые органы. Проведение циторедукции в полном или оптимальном объёме предполагает формат CC-0 и CC-1, при котором визуально не определяется остаточная опухоль или размер срезов опухоли не превышает 2,5 мм. Важным элементом циторедуктивного вмешательства было выполнение удаления разных локусов брюшины (верхний этаж брюшной полости, нижний этаж брюшной полости, большой сальник, тонкий кишечник). Имеется существенная разница в удалённых сегментах, так как оставшаяся брюшина обладает высокой абсорбционной способностью и может препятствовать правильному осуществлению HIPEC из-за постоянного захвата циркулирующих растворов в кровотоки. Гипертермическая интраоперационная внутрибрюшинная химиотерапия была выбрана нами в закрытом варианте, когда брюшная полость наглухо зашивалась, а после подключения насосной системы к дренажным конструкциям и выходным датчикам температуры начиналась циркуляция нагретых растворов. Объём вводимых растворов составляет 3–4 л на процедуру. В качестве химиотерапевтического препарата при HIPEC использовали цисплатин из расчёта 75 мг/м². Общая продолжительность процедуры составила 90 мин с последующим дренированием брюшной полости.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с использованием персонального компьютера и пакета программ MS Excel 2019 (Microsoft Corp., США), MS Word 2019 (Microsoft Corp., США), SPSS Statistics 23.0 (IBM Corp., США) и проводилась по стандартным методикам. На первом этапе при обработке результатов проводился анализ выборки на нормальность распределения с применением критерия Колмогорова – Смирнова. В качестве оценки статистической значимости различий параметрических величин использовали t-критерий подсчёта Стьюдента. При анализе непараметрических величин использовали U-критерий Манна – Уитни. Различия между группами учитывались при показателях асимптотической значимости менее 0,05.

В выборках также оценивали закон распределения количественных показателей. Медиана использовалась в группах со статистически значимым отличием от нормального распределения. Если же статистически значимые отличия в законе нормального распределения отсутствовали, применяли среднее арифметическое (M), стандартное отклонение (σ) и стандартную ошибку среднего (SEM).

Анализ корреляции построен по принципу оценки Пирсона. Оценка данного показателя проводилась по принципу подсчёта двухстороннего критерия значимости данного показателя.

Статистический анализ выживаемости проводили по методу построения кривых Каплана – Мейера. Для анализа кривых выживаемости применяли Лог-ранговый критерий (Log rank), критерий Бреслоу (Breslow), критерий Tarone – Ware. Различия между группами признавались статистически значимыми при значении $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На базе Онкоцентра г. Иркутска проведён анализ включённых в исследование больных раком яичника с явлениями перитонеального канцероматоза, согласно распределению по группам: 1-я группа (CRS + HIPEC) – 41 человек; 2-я группа (CRS) – 47 человек.

Медиана возраста в группах составила: CRS + HIPEC – $54,00 \pm 1,7$ года; CRS – $56,96 \pm 1,9$ года ($p = 0,264$). PCI статистически значимо различался в исследуемых группах и составил в группе CRS $10,17 \pm 0,952$, в группе CRS + HIPEC – $12,93 \pm 0,744$ ($p = 0,002$). Имелась тенденция увеличения времени операции при проведении метода HIPEC ($394,88 \pm 19,935$ против $172,98 \pm 11,514$ мин в группе CRS; $p = 0,001$).

Характеристика выполненных резекций по группам имела некоторое различие в определённых оперативных объёмах (табл. 1).

Нижний этаж брюшной полости (сегменты 4–8) в клиническом течении заболевания является основным, поскольку первичное метастазирование происходит преимущественно именно там (Дугласово пространство, илеоцекальные карманы, боковые каналы брюшной полости, паховые и подвздошные ямки). Сегмент 0 соответствует большому сальнику, поэтому в сравнительно большом проценте случаев подвергался резекции (от 26 % до 73 % по группам). Удаление сегментов верхнего этажа брюшной полости присутствовало в 17–66 % случаев. Резекция оставшихся сегментов (сегменты 9–12, которые соответствуют висцеральному листку брюшины тонкой кишки и её брыжейки) требовалась при наличии не более одного стенозирующего полнослойного роста опухоли на тонкой кишке, что при поражении этих сегментов встречается не часто. Чаще при поражении тонкой кишки приходилось сталкиваться с наличием милиарного множествен-

ного мелкого поражения, что говорит о невозможности выполнения полного циторедуктивного объёма. Чаще удалению большого количества перитонеальной поверхности подвергались пациентки в группе CRS + HIPEC. Анализ послеоперационного периода выявил увеличение продолжительности послеоперационного койко-дня. Отмечается увеличение койко-дня у пациентов, перенёсших большие оперативные объёмы в сочетании с HIPEC ($21,8 \pm 0,9$ против $14,5 \pm 0,6$ дня в группе CRS; $p = 0,001$). При анализе послеоперационных осложнений по классификации Clavien – Dindo отмечается прирост общего процента в группе с применением HIPEC до 26,8 % без статистически значимой разницы с группой CRS – 8,5 % ($p = 0,082$) (табл. 2).

В дальнейшем всем пациентам была выполнена адъювантная химиотерапия в объёме минимум 3 курсов на первом этапе, спустя 5 недель от момента оперативного пособия. Каждый пациент подвергался регулярному осмотру и обследованию в профильном кабинете. Группы и их статистические параметры по общему состоянию представлены в таблице 3.

Полученные данные наступления рецидива заболевания и сроков до него составили в группе CRS + HIPEC $26 \pm 4,3$ мес., в то время как в группе CRS – $18 \pm 2,6$ мес. (рис. 3). Доказано статистически значимое увеличение выживаемости без прогрессирования при применении CRS + HIPEC в сравнении с остальными группами, даже несмотря на большее количество осложнений при применении указанного метода ($p = 0,024$).

Средние величины общей выживаемости в исследуемых группах составляют: CRS + HIPEC – $47,3 \pm 3,5$ мес., CRS – $50,8 \pm 4,2$ мес. (рис. 4). Анализ не показал статистической значимости различий общей выживаемости в исследуемых группах ($p = 0,202$). Возможно, это продиктовано сравнительно малым периодом наблюдения, поскольку медиана общей выживаемости в группах пока не достигнута.

ТАБЛИЦА 1
ОБЪЁМ ОПЕРАТИВНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА
В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ

Оперативные объёмы	CRS + HIPEC ($n = 41$)	CRS ($n = 47$)
Экстирпация матки с придатками	41 (100 %)	47 (100 %)
Оментэктомия	41 (100 %)	47 (100 %)
Перитонеумэктомия	41 (100 %)	46 (98 %)
Резекция прямой кишки	23 (56 %)	12 (26 %)
Резекция ободочной кишки	8 (19 %)	3 (6,3 %)
Резекция тонкой кишки	7 (17 %)	3 (6,3 %)
Резекция мочевого пузыря и мочеточника	1 (2,4 %)	6 (12,6 %)
Спленэктомия	2 (4,8 %)	4 (8,5 %)
Аппендэктомия	3 (7,2 %)	1 (2,1 %)
Резекция купола диафрагмы	7 (17 %)	6 (12,6 %)
Холецистэктомия	1 (2,4 %)	2 (4,2 %)
Резекция артерии с протезированием	0	1 (2,1 %)

TABLE 1
EXTENT OF THE SURGERY IN THE STUDY GROUPS

ТАБЛИЦА 2
ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ
В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ

Осложнения	CRS + HIPEC	CRS
Асцит	–	1
Водно-электролитные нарушения	1	1
Парез кишечника	1	–
Внутрибрюшная гематома	2	–
Пневмоторакс	1	–
Псевдомембранный колит	1	–
Гематома послеоперационного шва	–	1
Эвентрация тонкой кишки	2	1
Внутрибрюшное кровотечение	1	–
Инфаркт миокарда	1	–
Панцитопения + острая почечная недостаточность	1	–
Общий % осложнений	26,8 %	8,5 %

TABLE 2
POSTOPERATIVE COMPLICATIONS IN THE STUDY GROUPS

ТАБЛИЦА 3
ЭТАПЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ПРОВЕДЁННОГО
ОПЕРАТИВНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА

Параметры	CRS + HIPEC (n = 41)	CRS (n = 47)
Адъювантная химиотерапия	41 (100 %)	47 (100 %)
Живы	32 (78,0 %)	31 (65,9 %)
Умерли	8 (19,5 %)	15 (31,9 %)
Выбыли (другие регионы)	1 (2,4 %)	1 (2,1 %)
Рецидив	22 (53,6 %)	34 (72,3 %)
Медиана наблюдения (мес.)	25 (95% ДИ: 14,9–35,0)	27 (95% ДИ: 20,2–33,7)

TABLE 3
STAGES OF TREATMENT OF PATIENTS
AFTER THE SURGERY

Примечание. 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал.

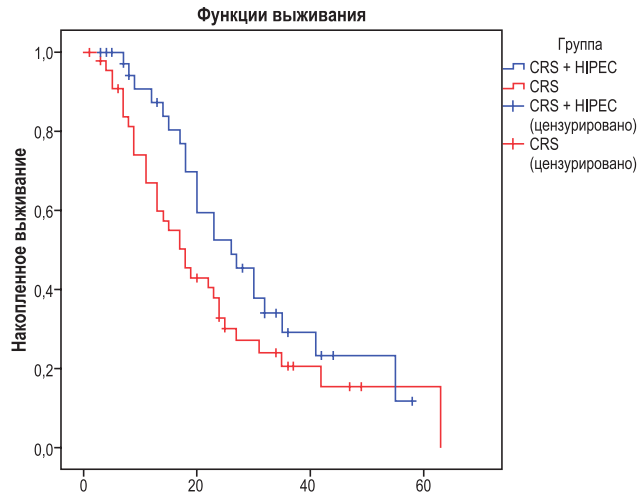


РИС. 3.
Диаграммы выживаемости без прогрессирования заболевания в исследуемых группах по методу Каплана – Майера

FIG. 3.
Diagrams of disease-free survival plotted using Kaplan – Meier method

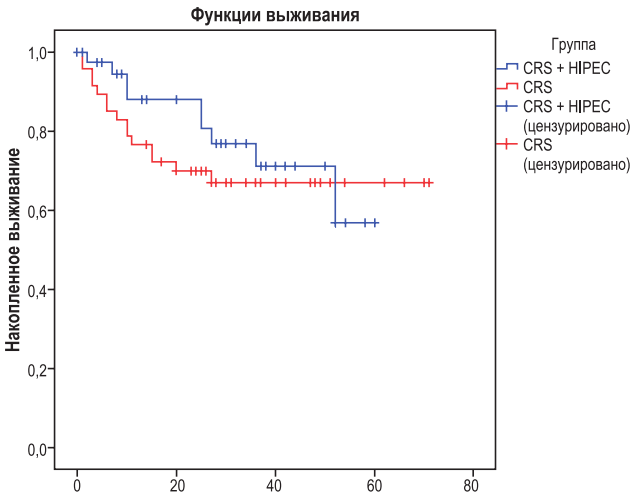


РИС. 4.
Диаграммы общей выживаемости в исследуемых группах по методу Каплана – Майера

FIG. 4.
Diagrams of overall survival plotted using Kaplan – Meier method

ОБСУЖДЕНИЕ

Циторедукция с методом HIPEC – перспективный подход в лечении больных раком яичников с явлениями перитонеального канцероматоза. Эта методика развивалась и была стандартизована в конце XX века и в настоящее время широко применяется в клиниках по всему миру. Рандомизированные исследования убедительно доказали преимущество метода циторедукции у некоторой категории больных по сравнению с традиционной системной химиотерапией. Одним из основных рандомизированных исследований, которые показали преимущество данной комбинации методов, является исследование OVHIPEC-1, проведённое Нидерландским институтом рака в 2007–2016 гг. и доказавшее увеличение общей и безрецидивной выживаемости на протяжении последующих многих лет наблюдения [16]. Эта группа исследователей проводит в настоящее время следующее исследование (OVHIPEC-2) согласно современным изменениям в подходах к химиотерапии. Основной набор пациентов завершится лишь в 2025 г. Исследование проводится на базе клиник Голландии и Бельгии. Также существуют более ранние упоминания эффективности данных методов [17]. Некоторые рандомизированные исследования говорят, напротив, об увеличении лишь общей выживаемости и неизменности выживаемости без прогрессирования [18]. Оперативное лечение больных с перитонеальным канцероматозом требует особого внимания к выставлению показаний к операции, ведению больных во время операции и анестезиологическим подходам, оперативным приёмам циторедукции и послеоперационному ведению и реабилитации пациентов. Циторедуктивные операции в большом проценте случаев, помимо банального гинекологического объёма, предполагают ещё и дополнение резекциями тонкой и толстой кишки (от 6 % до 56 %), а также резекции других поражённых органов. Важным моментом при полном проращении диафрагмы опухолевой тканью является необходимость дополнительного дренирования и адекватной герметизации плевральной полости, поскольку при несоблюдении этих условий при повышенном гидравлическом давлении во время процедуры HIPEC возможно попадание растворов в свободную плевральную полость и создание утечки активного объёма циркулирующей среды, что не позволит провести процедуру.

Только комплексный подход к внедрению такого сложного и объёмного процесса лечения позволяет добиваться хороших результатов лечения данной категории больных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Индекс перитонеального канцероматоза является важным показателем, определяющим лечебную тактику и прогноз при распространённом раке яичников. Выигрышным, с нашей точки зрения, является возможность выполнения полной циторедукции с применением процедуры HIPEC на 1-м этапе комплексного лечения рака яичников с последующим проведением адъювантной химиотерапии. Именно такой подход показал статистически

значимый прирост в первую очередь безрецидивной выживаемости у пациентов. Грамотный персонифицированный подход к больным с определением чётких критериев для выполнения того или иного плана лечения является важнейшим компонентом правильного лечения столь непростой когорты больных. Именно отсутствие чётких показаний к проведению метода HIPEC в современной медицинской практике создаёт столь большую разнородность результатов исследований, публикуемых в мире. Только продолжая наборы групп и углубляясь в патофизиологические аспекты процедуры с применением современных методов, возможно добиться прорывных результатов.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. *Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2023. [Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO. *The state of cancer care for the population of Russia in 2022*. Moscow; 2023. (In Russ.)].
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018; 68(6): 394-424. doi: 10.3322/caac.21492
- Berek JS, Renz M, Kehoe S, Kumar L, Friedlander M. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: 2021 update. *Int J Gynaecol Obstet*. 2021; 155(Suppl 1): 61-85. doi: 10.1002/ijgo.13878
- Nougaret S, Addley HC, Colombo PE, Fujii S, Al Sharif SS, Tirumani SH, et al. Ovarian carcinomatosis: How the radiologist can help plan the surgical approach. *Radiographics*. 2012; 32(6): 1775-1800; discussion 1800-1803. doi: 10.1148/rg.326125511
- Antonio CCP, Alida GG, Elena GG, Rocío GS, Jerónimo MG, Luis ARJ, et al. Cytoreductive surgery with or without HIPEC after neo-adjuvant chemotherapy in ovarian cancer: A phase 3 clinical trial. *Ann Surg Oncol*. 2022; 29(4): 2617-2625. doi: 10.1245/s10434-021-11087-7
- Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures. *Ann Surg*. 1995; 221(1): 29-42. doi: 10.1097/00000658-199501000-00004
- van Driel WJ, Koole SN, Sikorska K, Schagen van Leeuwen JH, Schreuder HWR, Hermans RHM, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2018; 378(3): 230-240. doi: 10.1056/NEJMoa1708618
- Spiliotis J, Iavazzo C, Fotiou A, Kopanakis N, Terra A, Efstathiou E, et al. Upfront or intermediate treatment of advanced ovarian cancer patients with cytoreduction plus HIPEC: Results of a retrospective study. *J Surg Oncol*. 2021; 123(2): 630-637. doi: 10.1002/jso.26280
- Rosendahl M, Harter P, Bjørn SF, Høgdaal C. Specific regions, rather than the entire peritoneal carcinosis index, are predictive of complete resection and survival in advanced epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2018; 28(2): 316-322. doi: 10.1097/IGC.0000000000001173
- Iavazzo C, Fotiou A, Psomiadou V, Lekka S, Katsanos D, Spiliotis J. Small bowel PCI score as a prognostic factor of ovarian cancer patients undergoing cytoreductive surgery (CRS) with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC), a retrospective

analysis of 130 patients. *Indian J Surg Oncol*. 2021; 12(2): 258-265. doi: 10.1007/s13193-021-01304-w

11. Walker JL, Brady MF, Wenzel L, Fleming GF, Huang HQ, Di Silvestro PA, et al. Randomized trial of intravenous versus intraperitoneal chemotherapy plus bevacizumab in advanced ovarian carcinoma: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 2019; 37(16): 1380-1390. doi: 10.1200/JCO.18.01568

12. Захаренко А.А., Беляев М.А., Трушин А.А., Зайцев Д.А., Тен О.А., Натха А.С., и др. Сравнительный анализ эффективности различных методов регионарной внутрибрюшинной химиотерапии. *Вопросы онкологии*. 2018; 64(2): 266-271. [Zakharenko AA, Belyaev MA, Trushin AA, Zaytsev DA, Ten OA, Natkha AS, et al. Comparative analysis of the efficacy of various methods of regional intraperitoneal chemotherapy. *Problems in Oncology*. 2018; 64(2): 266-271. (In Russ.).

13. Helderman RFCPA, Löke DR, Kok HP, Oei AL, Tanis PJ, Franken NAPK, et al. Variation in clinical application of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: A review. *Cancers (Basel)*. 2019; 11(1): 78. doi: 10.3390/cancers11010078

14. Sugarbaker PH, Van der Speeten K, Stuart OA. Pharmacologic rationale for treatments of peritoneal surface malignancy from colorectal cancer. *World J Gastrointest Oncol*. 2010; 2(1): 19-30. doi: 10.4251/wjgo.v2.i1.19

15. de Bree E, Tsiftsis DD. Experimental and pharmacokinetic studies in intraperitoneal chemotherapy: From laboratory bench to bedside. *Recent Results Cancer Res*. 2007; 169: 53-73. doi: 10.1007/978-3-540-30760-0_5

16. Aronson SL, Lopez-Yurda M, Koole SN, Schagen van Leeuwen JH, Schreuder HWR, Hermans RHM, et al. Cytoreductive surgery with or without hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with advanced ovarian cancer (OVHIPEC-1): Final survival analysis of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2023; 24(10): 1109-1118. doi: 10.1016/S1470-2045(23)00396-0

17. Muñoz-Casares FC, Medina-Fernández FJ, Arjona-Sánchez Á, Casado-Adam Á, Sánchez-Hidalgo JM, Rubio MJ, et al. Peritonectomy procedures and HIPEC in the treatment of peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer: Long-term outcomes and perspectives from a high-volume center. *Eur J Surg Oncol*. 2016; 42(2): 224-233. doi: 10.1016/j.ejso.2015.11.006

18. Filis P, Mauri D, Markozannes G, Tolia M, Filis N, Tsilidis K. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for the management of primary advanced and recurrent ovarian cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *ESMO Open*. 2022; 7(5): 100586. doi: 10.1016/j.esmoop.2022.100586

Сведения об авторах

Радостев Сергей Иванович – ассистент кафедры факультетской хирургии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России; врач-хирург, онколог, эндоскопист, ГБУЗ «Областной онкологический диспансер», e-mail: radosergey@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9299-0002>

Коломиец Лариса Александровна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением гинекологии, Научно-исследовательский институт онкологии, ФГБНУ «Томский национальный исследовательский центр РАН»; профессор кафедры онкологии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: kolomietsla@oncology.tomsk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6854-8940>

Шелехов Алексей Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, 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>

Зубков Роман Александрович – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры онкологии и лучевой терапии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России; главный врач, ГБУЗ «Областной онкологический диспансер», e-mail: ood@iood.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7083-2695>

Мориков Дмитрий Дмитриевич – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры анестезиологии-реаниматологии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России; заведующий отделением анестезиологии и реанимации, № 4, ГБУЗ «Областной онкологический диспансер», e-mail: mdd71@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7814-511X>

Медведников Андрей Александрович – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры онкологии и лучевой терапии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России; заведующий отделением абдоминальной онкологии № 3 ГБУЗ «Областной онкологический диспансер»; ассистент кафедры онкологии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, e-mail: bidgo@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4795-4904>

Information about the authors

Sergei I. Radostev – Teaching Assistant at the Department of Intermediate-Level Surgery, Irkutsk State Medical University; Surgeon, Oncologist, Endoscopist, Irkutsk Regional Cancer Center, e-mail: radosergey@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9299-0002>

Larisa A. Kolomiets – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Gynecology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; Professor at the Department of Oncology, Siberian State Medical University, e-mail: kolomietsla@oncology.tomsk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6854-8940>

Aleksei V. Shelekhov – Dr. Sc. (Med.), Professor, 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>

Roman A. Zubkov – Cand. Sc. (Med.), Teaching Assistant at the Department of Oncology and Radiation Therapy, Irkutsk State Medical University; Head Physician, Irkutsk Regional Cancer Center, e-mail: ood@iood.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7083-2695>

Dmitry D. Morikov – Cand. Sc. (Med.), Teaching Assistant at the Department of Anesthesiology and Reanimatology, Irkutsk State Medical University; Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine No. 4, Irkutsk Regional Cancer Center, e-mail: mdd71@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7814-511X>

Andrey A. Medvednikov – Cand. Sc. (Med.), Teaching Assistant at the Department of Oncology and Radiation Therapy, Irkutsk State Medical University; Head of the Department of Abdominal Oncology No. 3, Irkutsk Regional Cancer Center; Teaching Assistant at the Department of Oncology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, e-mail: bidgo@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4795-4904>

ОФТАЛЬМОЛОГИЯ OPHTHALMOLOGY

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ НЕЙРОСЕТЕВОГО АНАЛИЗА В ДИАГНОСТИКЕ СИНДРОМА «СУХОГО ГЛАЗА»

Таскина Е.С.,
Соловьёва А.А.,
Мудров В.А.,
Харинцева С.В.

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

Автор, ответственный за переписку:
Таскина Елизавета Сергеевна,
e-mail: taskins@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Распространённость синдрома «сухого глаза» варьирует от 6,5 до 95 %. Диагностические критерии основываются на разных методах и/или их сочетаниях и характеризуются неоднородностью.

Цель исследования. Выявление факторов риска развития синдрома «сухого глаза» для создания технологии ранней диагностики степени данного заболевания у лиц молодого возраста без сопутствующей глазной и общей соматической патологии.

Материалы и методы. Обследовано 50 пациентов в возрасте 24 [22; 27] лет. Проведено офтальмологическое обследование, включающее авторефрактометрию, визометрию, биомикроскопию, проведение пробы Норна, анкетирование по авторскому опроснику и оценку степени синдрома «сухого глаза» по тесту Ocular Surface Disease Index (OSDI). Сформировано три группы исследования: группа контроля (OSDI = 0–13 баллов); первая группа – пациенты, имеющие OSDI = 14–22 балла; вторая группа – пациенты, имеющие OSDI > 22 баллов.

Результаты. При изучении представленных независимых переменных наибольшую нормализованную важность имеет значение экранного времени (100 %), далее следуют время разрыва слёзной плёнки (58,4 %), курение (24,3 %), ночные смены (22,5 %) и ношение мягких контактных линз (11,1 %). Технология ранней диагностики степени синдрома «сухого глаза» реализована на базе многослойного персептрона, процент неверных предсказаний в процессе обучения которого составил 8,0 %. Структура обучаемой нейронной сети включала 8 входных нейронов (значение экранного времени и времени разрыва слёзной плёнки, наличие или отсутствие факта курения, ночные смены и/или использование мягких контактных линз), два скрытых слоя, содержащих 3 и 2 единицы соответственно, и 3 выходных нейрона.

Заключение. Предложенная нейросеть не испытывает затруднений в оценке ранней диагностики тяжести синдрома «сухого глаза» и может быть использована в клинической практике.

Ключевые слова: синдром «сухого глаза», время разрыва слёзной плёнки, экранное время, OSDI, факторы риска, технология диагностики, нейросетевой анализ

Статья поступила: 22.06.2023

Статья принята: 01.03.2024

Статья опубликована: 31.05.2024

Для цитирования: Таскина Е.С., Соловьёва А.А., Мудров В.А., Харинцева С.В. Возможности применения нейросетевого анализа в диагностике синдрома «сухого глаза». *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(2): 161–171. doi: 10.29413/ABS.2024-9.2.16

POSSIBILITIES OF USING NEURAL NETWORK ANALYSIS IN THE DIAGNOSIS OF DRY EYE SYNDROME

**Taskina E.S.,
Solovyova A.A.,
Mudrov V.A.,
Kharintseva S.V.**

Chita State Medical Academy
(Gorkiy str., 39a, Chita, 672000,
Russian Federation)

Corresponding author:
Elizaveta S. Taskina,
e-mail: taskins@yandex.ru

ABSTRACT

The prevalence rate of dry eye syndrome varies from 6.5 to 95 %. Diagnostic criteria are based on different methods and/or their combinations and are characterized by heterogeneity.

The aim of the study. To identify the risk factors for the development of dry eye syndrome in order to create a technology for early diagnosis of the degree of the disease in young people without concomitant ocular and general somatic pathology.

Materials and methods. Fifty patients aged 24 [22; 27] years were examined. We carried out an ophthalmological examination, including autorefractometry, visometry, biomicroscopy, the Norn test, a survey using the author's questionnaire, and an assessment of the degree of dry eye syndrome using the Ocular Surface Disease Index (OSDI). Three study groups were formed: control group (OSDI = 0–13 points); group 1 – patients with OSDI = 14–22 points; group 2 – patients with OSDI > 22 points.

Results. When examining presented independent variables, screen time had the highest normalized importance (100 %), followed by tear film breakup time (58.4 %), smoking (24.3 %), night shifts (22.5 %) and using soft contact lenses (11.1 %). The technology for early diagnosis of the degree of dry eye syndrome is implemented on the basis of a multilayer perceptron, the percentage of incorrect predictions during its training process was 8.0 %. The structure of the trained neural network included 8 input neurons (the value of screen time and tear film breakup time, the presence or absence of smoking, night shifts and/or the use of soft contact lenses), two hidden layers containing 3 and 2 units, respectively, and 3 output neurons.

Conclusion. The proposed neural network has no difficulties in assessing the early diagnosis of the severity of dry eye syndrome and can be used in clinical practice.

Key words: dry eye syndrome, tear film breakup time, screen time, OSDI, risk factors, diagnostic technology, neural network analysis

Received: 22.06.2023
Accepted: 01.03.2024
Published: 31.05.2024

For citation: Taskina E.S., Solovyova A.A., Mudrov V.A., Kharintseva S.V. Possibilities of using neural network analysis in the diagnosis of dry eye syndrome. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(2): 161-171. doi: 10.29413/ABS.2024-9.2.16

АКТУАЛЬНОСТЬ

Под термином синдром «сухого глаза» (ССГ) (сухой кератоконъюнктивит), согласно Рекомендациям Международной рабочей группы по исследованию ССГ DEWS-II (2017), понимают многофакторное заболевание глазной поверхности, характеризующееся потерей гомеостаза слёзной плёнки и сопровождающееся глазными симптомами на фоне нестабильности слёзной плёнки, гиперосмолярности, воспаления, повреждения тканей глазной поверхности и нейросенсорных нарушений. Отмечается значительное влияние данного синдрома на зрительные функции, психологическое и физическое состояние пациентов, что приводит к ухудшению качества жизни и несёт значительные экономические потери из-за снижения производительности труда [1].

Согласно данным проведённого метаанализа, распространённость ССГ в мире варьирует от 6,5 до 95 %. Более того, этот показатель каждый год только увеличивается, и за последние 30 лет данный синдром стал встречаться в 4,5 раза чаще [2].

Проблема развития ССГ актуальна в любом возрасте [3]. В исследовании А.Д. Чупрова и соавт. показано, что данный синдром диагностирован у 50 % здоровых детей и у 94% использующих различные типы оптической коррекции [4]. По результатам исследования Д.А. Останиной и соавт., 25 % обследованных студентов в возрасте $23,3 \pm 0,7$ года имели субклинические значения проб Ширмера и Норна, при этом фактическая распространённость ССГ составила 90 % [5]. В пожилом и старческом возрасте отмечается тенденция к увеличению частоты ССГ, зачастую ассоциированного с возрастными заболеваниями дистрофического характера и офтальмологическими хирургическими вмешательствами [6, 7].

Этот синдром всё чаще встречается у молодых людей в связи с широким использованием электронных устройств (цифровизация образовательного процесса, социальные сети, компьютерные игры и т. д.), совершенствованием средств контактной коррекции зрения и кераторефракционных хирургических вмешательств, регулярным применением лекарственных препаратов (комбинированных оральных контрацептивов, антидепрессантов, антигистаминных препаратов, анксиолитиков и т. д.), ростом системных заболеваний (заболевания щитовидной железы, сахарный диабет, гиповитаминоз А и т. д.), а также патологии со стороны переднего отрезка глаза (дисфункция мейбомиевых желез, блефарит, мейбомииит, конъюнктивит, кератит) [8–10]. К наиболее доказанным демографическим факторам риска ССГ относят возраст пациентов, азиатскую расу, а также женский пол. Также влияние оказывают неблагоприятные факторы окружающей среды (сухой климат, кондиционируемый воздух, ветер, дым, пыль, высокая температура, низкая влажность и т. д.), наличие вредных привычек (курение, злоупотребление алкоголем) [11]. Нуждается в дальнейшем изучении распространённость ССГ в разных популяциях с оценкой потенциальных факторов риска [2].

При развитии ССГ одними из первых появляются субъективные симптомы заболевания. К ним относят-

ся жалобы на жжение, зуд, ощущение песка, инородного тела, светобоязнь, боль, трудности с самопроизвольным открытием глаз по утрам, снижение чёткости и ухудшение зрения. Объективные же признаки ксероза, как правило, слабо выражены и нередко не замечаются офтальмологом при осмотре. Вместе с тем некоторые такие симптомы довольно характерны для ксеротического процесса, их следует непременно учитывать при дифференциальной диагностике ССГ от схожих с ним воспалительных заболеваний конъюнктивы [12, 13].

Критерии установления диагноза ССГ и степени его тяжести вариabельны и основываются на комплексе разных методов обследования и их сочетаниях, включающих проведение опросов и анкетирования (социологический опрос, тест OSDI (Ocular Surface Disease Index, индекс патологии глазной поверхности), анонимное анкетирование), офтальмологических обследований (биомикроскопия конъюнктивальных складок LIPCOF (lid-parallel conjunctival fold, параллельная веку конъюнктивальная складка), проба Норна, тест Ширмера 1 и 2, интерферометрия слёзной плёнки, определение осмолярности слёзной плёнки, InflammDry тест (тест на определение наличия воспаления с определением концентрации матриксная металлопротеиназа-9 (MMP-9, matrix metalloproteinase-9), мейбография [14–16]. Также для диагностики ССГ некоторые авторы использовали такие нестандартные методы, как эстезиометрию, генетические исследования, импрессионную цитологию, лазерную доплеровскую флоуметрию, лазерную сканирующую конфокальную микроскопию, терагерцовую рефлектометрию [15, 16]. Подобная вариabельность диагностических подходов создаёт трудности в сопоставлении полученных результатов и объясняет значительный разброс в распространённости заболеваемости ССГ [3]. Более того, многие методы диагностики недоступны для широкого применения в рутинной клинической практике.

Важно понимать, что ССГ приводит не только к появлению дискомфорта в глазах, но также снижает работоспособность и резко ухудшает качество жизни пациентов; более того, он способствует развитию вторичных заболеваний глаз. Поэтому необходимо оценивать факторы риска развития данной патологии и проводить комплексы лечебно-профилактических мероприятий на самых ранних этапах.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявить некоторые факторы риска развития синдром «сухого глаза» и создать технологию ранней диагностики степени синдром «сухого глаза» у лиц молодого возраста без сопутствующей глазной и общей соматической патологии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для достижения поставленной цели обследовано 50 пациентов (студенты 5-го и 6-го курсов ФГБОУ ВО

«Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России) в возрасте 24 [22; 27] лет. Из них 36 % (18/50) мужчин и 64 % (32/50) женщин. Всем пациентам проведено офтальмологическое обследование, включающее авторефрактометрию, визометрию, биомикроскопию, проведение пробы Норна [17] (оценка времени разрыва слёзной плёнки (ВРСП) путём окрашивания глазной поверхности тест-полосками с флюоресцеином). Кроме офтальмологического обследования, производили анкетирование по опроснику и оценку степени ССГ по тесту OSDI [18], который включает 12 вопросов (3 блока А–С), из которых блок А (вопросы 1–5) направлен на выявление субъективных жалоб, блок В (вопросы 6–9) оценивает субъективное снижение зрения, а блок С (вопросы 10–12) выявляет наличие зрительного дискомфорта при различных условиях. Для ответа пациент должен указать один из предложенных вариантов к каждому вопросу. Оценку результатов теста OSDI проводят при суммировании полученных баллов: норма (от 0 до 13 баллов), ССГ лёгкой или умеренной степени (от 14 до 22 баллов), ССГ высокой или тяжёлой степени (более 22 баллов).

Исследования у всех пациентов выполнены с их согласия и соответствовали этическим принципам, предъявляемым Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 2000). Исследование одобрено на заседании локального этического комитета при ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России (протокол № 81 от 28.10.2016).

Офтальмологическое обследование проводилось в отделении офтальмологии клинко-диагностического подразделения диагностической поликлиники клинической ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России. В исследование включались пациенты старше 18 лет. Критериями исключения из исследования стали: воспалительные заболевания переднего отрезка глаза (мейбомит, конъюнктивит, кератит, блефарит); приём лекарственных препаратов (оральные контрацептивы, антидепрессанты, анксиолитики, антихолинергические средства, диуретики, бета-адреноблокаторы); инфекционные заболевания (туберкулёз, ВИЧ-инфекция, вирусные гепатиты, острые респираторные вирусные инфекции, грипп); системные аутоиммунные заболевания (системная красная волчанка, склеродермия, дерматомиозит, ревматоидный артрит, узелковый периартрит, болезнь Бехтерева); сахарный диабет; онкологические заболевания; тяжёлая соматическая патология, препятствующая проведению исследования; беременность и лактация.

Перед началом анализа вариационные ряды тестировали на нормальность при помощи W-критерия Шапиро – Уилка. Поскольку в исследуемых группах признаки имели распределение, отличное от нормального, для каждого показателя вычисляли медиану, нижний и верхний квартили (Me [Q25; Q75]). Для сравнения независимых групп по одному количественному признаку использовался H-критерий Краскела – Уоллиса; при наличии статистической значимости различий проводили попарное сравнение с помощью U-критерия Ман-

на – Уитни с учётом поправки Бонферрони ($p < 0,0125$). Для оценки характера и силы корреляционных взаимосвязей между показателями рассчитывали r -коэффициент корреляции Спирмена. Силу связи между исследуемыми параметрами определяли по шкале Чеддока. Показатели анализировали при помощи критерия хи-квадрат (χ^2) с поправкой на правдоподобие. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Для оценки силы связи между фактором риска и исходом использовался V-критерий Крамера. Учитывая проспективный анализ результативных и факторных признаков, оценка статистической значимости различий проводилась за счёт определения относительного риска прогрессии ССГ. Статистическая значимость оценивалась исходя из значений 95%-го доверительного интервала (95% ДИ). Статистически значимые параметры включены в базу данных, которая легла в основу обучения многослойного перцептрона. Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics version 25.0 (IBM Corp., США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Для оценки факторов риска сформированы три группы исследования: контрольная группа (OSDI = 0–13 баллов); первая группа – пациенты, имеющие OSDI = 14–22 балла, что соответствует лёгкой или умеренной степени ССГ; вторая группа – пациенты, имеющие OSDI > 22 баллов, что соответствует высокой или тяжёлой степени ССГ (табл. 1). Возраст лиц в группах исследования был сопоставим ($p > 0,05$).

Значение экранного времени (ЭВ) в контрольной группе было ниже, чем в первой, в 1,67 [1,42; 1,86] раза ($U = 26,0$; $p < 0,001$) и чем во второй – в 1,67 [1,45; 1,86] раза ($U = 25,0$; $p < 0,001$). Между тем значение ЭВ между 1-й и 2-й группами статистически значимо не различалось ($U = 89,5$; $p = 0,39$).

В контрольной группе ВРСП было длиннее в 1,87 [1,5; 1,59] раза, чем в первой ($U = 57,5$; $p < 0,001$), и длиннее в 2,57 [2,14; 1,97] раза, чем во второй ($U = 19,5$; $p < 0,001$). При этом ВРСП в первой группе было в 1,42 [1,42; 1,25] раза длиннее, чем во второй ($U = 52,0$; $p < 0,001$).

В ходе исследования выявлена прямая высокая по силе связь между баллами OSDI и ЭВ ($r = 0,73$; $p < 0,001$) (рис. 1).

Частота встречаемости пациентов с ССГ различной степени и ЭВ ≥ 8 ч составила 50 % (25/50) ($\chi^2 = 17,01$; $p < 0,001$). Относительный риск развития ССГ при значении ЭВ ≥ 8 ч составило 3,33 (95% ДИ: 1,53–7,24).

Также отмечена обратная высокая по силе связь между баллами OSDI и ВРСП ($r = -0,73$; $p < 0,001$) (рис. 2).

Частота встречаемости студентов с ССГ различной степени и ВРСП ≤ 10 с составила 30,7 % (16/50) ($\chi^2 = 9,07$; $p = 0,026$). Относительный риск развития ССГ при значении ВРСП ≤ 10 с составило 1,82 (95% ДИ: 1,28–2,59).

В ходе корреляционного анализа было установлено наличие обратной заметной связи между ВРСП и ЭВ ($r = -0,69$; $p < 0,001$) (рис. 3).

ТАБЛИЦА 1
ОЦЕНКА СТАТИСТИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ РАЗЛИЧИЙ
ПАРАМЕТРОВ ИССЛЕДОВАНИЯ В ИССЛЕДУЕМЫХ
ГРУППАХ, МЕ [Q25; Q75]

TABLE 1
ASSESSMENT OF THE STATISTICAL SIGNIFICANCE
OF PARAMETERS DIFFERENCES IN THE STUDY GROUPS,
ME [Q25; Q75]

Параметры		Контрольная группа (n = 20)	Клиническая группа (n = 30)		Тестовая статистика
			1-я группа (n = 17)	2-я группа (n = 13)	
Возраст, лет		24,0 [23,9; 24,6]	24,0 [23,6; 24,1]	24,0 [23,7; 24,1]	H = 0,84 df = 2 p = 0,06
Экранное время, ч		6,0 [5,6; 6,7]	10,0 [4,5; 10,4]	10,0 [9,7; 10,4]	H = 25,32 df = 2 p < 0,001
OSDI, баллы		8,0 [6,8; 8,4]	15,0 [14,8; 16,4]	24,0 [22,0; 24,1]	H = 41,39 df = 2 p < 0,001
Время разрыва слёзной плёнки, с		18,0 [15,0; 18,0]	10,0 [10,0; 11,3]	7,0 [7,0; 9,1]	H = 23,02 df = 2 p < 0,001
Мужской пол, %		25,0 % (5/20)	41,2 % (7/17)	46,2 % (6/13)	$\chi^2 = 1,87$ df = 2 p = 0,39
Тип рефракции	Миопия	30,0 % (6/20)	35,3 % (6/17)	30,8 % (4/13)	$\chi^2 = 0,13$ df = 2 p = 0,94
	Эмметропия	70,0 % (14/20)	64,7 % (11/17)	69,2 % (9/13)	
Очковая коррекция		35 % (7/20)	41,2 % (7/17)	53,8 % (7/13)	$\chi^2 = 1,15$ df = 2 p = 0,56
Мягкие контактные линзы		10 % (2/20)	41,2 % (7/17)	30,8 % (4/13)	$\chi^2 = 5,22$ df = 2 p = 0,07
Увлажняющие капли		25 % (5/20)	70,6 % (12/17)	69,2 % (9/13)	$\chi^2 = 9,74$ df = 2 p = 0,007
Ночные смены		40 % (8/20)	58 % (10/17)	84,6 % (11/13)	$\chi^2 = 6,91$ df = 2 p = 0,043
Курение		5 % (1/20)	35,3 % (6/17)	61,5 % (8/13)	$\chi^2 = 13,75$ df = 2 p < 0,001

Частота встречаемости пациентов с ВРСП ≤ 10 с и значением ЭВ ≥ 8 ч составила 40 % (20/50) ($\chi^2 = 6,17$; $p = 0,013$). Относительный риск снижения ВРСП ≤ 10 с при значении ЭВ ≥ 8 ч составил 1,66 (95% ДИ: 1,09–2,54).

В контрольной группе только 10 % (2/20) студентов использовали мягкие контактные линзы (МКЛ), в то время как в первой и во второй группах число таких пациентов было выше и составило 41,2 % (7/17) и 30,8 % (4/13) соответственно. Между тем в ходе сравнения не были определены статистически значимые различия исследуемых групп, вероятно, вследствие их низкой численности ($\chi^2 = 5,22$; $df = 2$; $p = 0,07$). Также не выявлены статистически значимые связи между степенью ССГ по OSDI и ношением МКЛ ($p > 0,05$).

В ходе исследования отмечено, что 25 % (5/20) студентов контрольной группы использовали увлажняющие капли, а в первой и во второй группах число лиц, у которых была необходимость в закапывании увлажняющих капель, составило 70,6 % (12/17) и 69,2 % (9/13) соответственно ($\chi^2 = 9,74$; $df = 2$; $p = 0,007$). Отмечена заметная связь между необходимостью в закапывании увлажняющих капель и ношением МКЛ (критерий Крамера $V = 0,54$; $p < 0,001$).

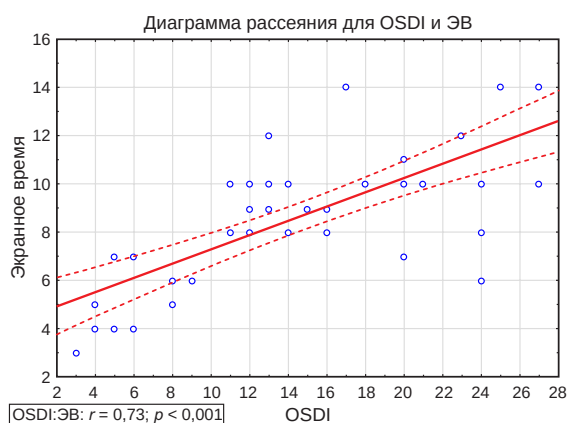


РИС. 1.

Диаграмма рассеяния для экранного времени и OSDI в группах исследования. Здесь и далее на рисунках 2, 3: r – коэффициент корреляции Спирмена; p – статистическая значимость

FIG. 1.

Scatterplot for screen time and OSDI in study groups. Hereinafter in figures 2, 3: r – Spearman correlation coefficient; p – statistical significance

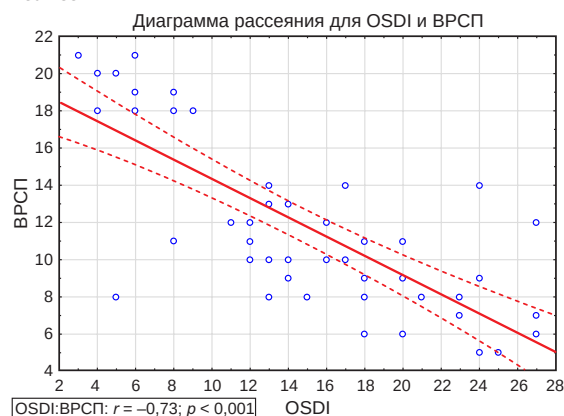


РИС. 2.

Диаграмма рассеяния для времени разрыва слёзной плёнки и OSDI в группах исследования

FIG. 2.

Scatterplot for tear film breakup time and OSDI in study groups

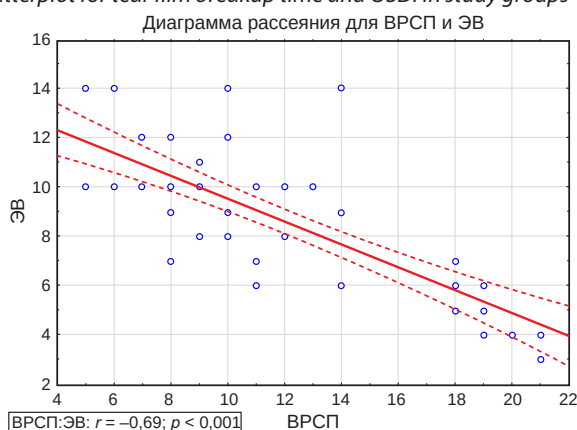


РИС. 3.

Диаграмма рассеяния для экранного времени и времени разрыва слёзной плёнки в группах исследования

FIG. 3.

Scattering diagram for screen time and tear film breakup time in study groups

Дополнительным фактором риска возникновения ССГ являются ночные дежурства. В группе контроля 40 % (8/20) пациентов имеют ночные дежурства, в первой группе дежурят 58 % (10/17), а во второй их число достигает максимальных значений и составляет 84,6 % (11/13) ($\chi^2 = 6,91$; $df = 2$; $p = 0,043$). Выявлена умеренная по силе связь между степенью ССГ по OSDI и работой в ночную смену (критерий Крамера $V = 0,36$; $p = 0,01$).

При оценке фактора курения в развитии ССГ было определено, что в контрольной группе был самый низкий процент курящих, который составил 5 % (1/20), в то время как в первой группе курящих составляет 35,3 % (6/17), а во второй группе отмечено максимальное число курящих – 61,5 % (8/13) ($\chi^2 = 13,75$; $df = 2$; $p < 0,001$). Обнаружена умеренная по силе связь между стадией ССГ по OSDI и курением (критерий Крамера $V = 0,50$; $p < 0,001$). При этом отмечено, что 18 % пациентов (9/50) имели ВРСП ≤ 10 с на фоне курения, в то время как у 52 % (26/50) лиц ВРСП было более 10 с при отсутствии курения ($\chi^2 = 5,7$; $p = 0,017$). Относительный риск снижения ВРСП ≤ 10 с на фоне курения составил 2,31 (95% ДИ: 1,20–4,45).

Технология прогнозирования степени ССГ реализована на базе многослойного персептрона, процент неверных предсказаний в процессе обучения которого составил 8,0 %. Структура обучаемой нейронной сети включала 8 входных нейронов (значения ЭВ и ВРСП, наличие или отсутствие факта курения, ночных смен и/или использования МКЛ), 2 скрытых слоя, содержащих 3 и 2 единицы соответственно, и 3 выходных нейрона (рис. 4).

В качестве функции активации в скрытом слое выступал гиперболический тангенс, в выходном слое – Softmax, в качестве функции ошибки – перекрестная энтропия. Разработанная нейросеть не испытывает затруднений в оценке степени ССГ.

Между тем обращает на себя внимание тот факт, что полученная нейронная сеть обладает высокой ценностью для диагностики степени ССГ (табл. 2).

В нормированном пространстве площадь под ROC-кривой эквивалентна вероятности, что нейронная сеть присвоит больший вес случайно выбранной положительной сущности, чем случайно выбранной отрицательной, поэтому наглядная оценка площади под соответствующими ROC-кривыми также представляет практический интерес (рис. 5) [19].

Из всех представленных параметров наибольшую нормализованную важность имеет значение ЭВ (100 %), далее следуют ВРСП (58,4 %), курение (24,3 %), ночные смены (22,5 %) и ношение МКЛ (11,1 %). Распределение независимых переменных, включённых в нейронную сеть, по важности представлено на рисунке 6.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные в ходе исследования результаты согласуются с данными М. Iqbal и соавт., которые обнаружи-

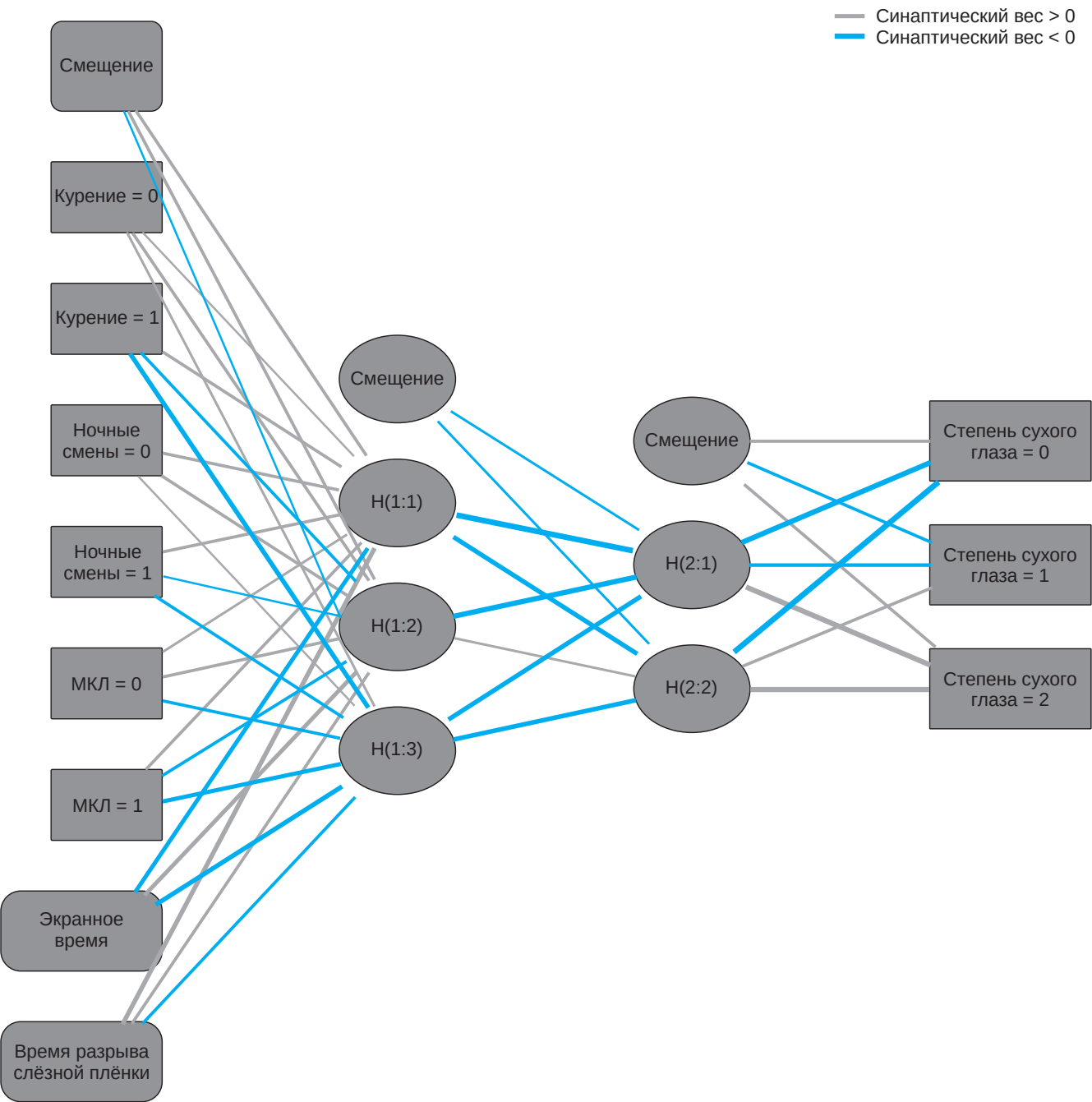


РИС. 4.
Конфигурация многослойного персептрона

FIG. 4.
Multilayer perceptron configuration

ТАБЛИЦА 2
ИНФОРМАТИВНОСТЬ РАЗРАБОТАННОЙ ТЕХНОЛОГИИ
ПРОГНОЗИРОВАНИЯ СИНДРОМА «СУХОГО ГЛАЗА»

TABLE 2
INFORMATION VALUE OF THE DEVELOPED FORECASTING
TECHNOLOGY FOR DRY EYE SYNDROME

Степень ССГ	AUC	Статистическая значимость	Чувствительность	Специфичность
0-я степень	0,97	$p < 0,001$	0,85	1,0
1-я степень	0,95	$p < 0,001$	1,0	0,89
2-я степень	0,98	$p < 0,001$	0,92	1,0

Примечание. AUC – площадь под кривой (area under curve)

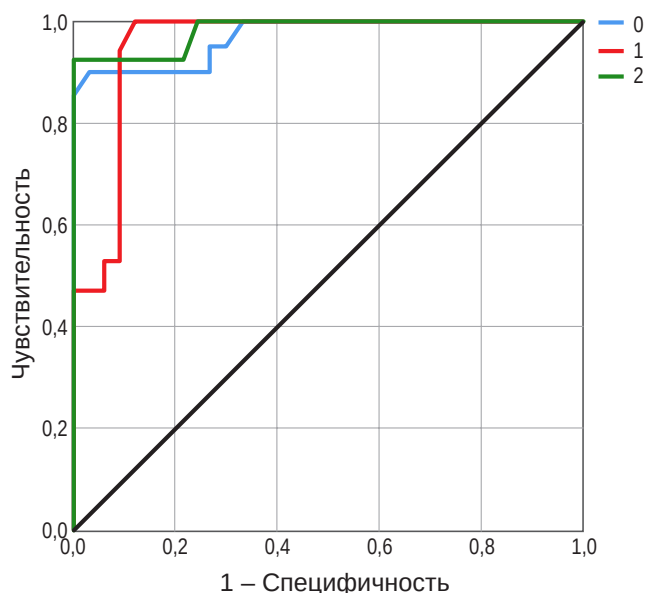
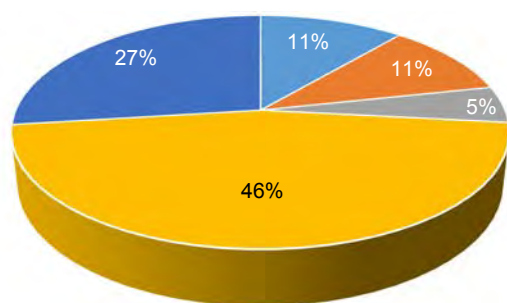


РИС. 5. Площадь под ROC-кривыми

FIG. 5. Area under the ROC curves



■ Курение
■ Ночные смены
■ МКЛ
■ Экранное время
■ Время разрыва слезной пленки

РИС. 6.

Важность независимых переменных

FIG. 6.

Importance of independent variables

ли, что увеличение ЭВ более чем на 3 часа связано с повышенным риском развития ССГ [20]. S. Munshi и соавт. также выявили, что электронные устройства были одним из факторов, предрасполагающих к развитию ССГ [21]. Проспективное исследование, проведенное N.H. Lulla и соавт. среди 271 студента-медиков при дистанционном обучении во время пандемии COVID-19, показало, что у 67 % учащихся, проводивших более 5 часов за электронными гаджетами, развился ССГ ($p < 0,001$) [22]. Длительное время перед экраном вызывает нестабильность слезной пленки из-за снижения частоты моргания, что увеличивает её испарение. Не только редкое, но и неполное моргание способствует ССГ, влияя на обновление слезной пленки и секрецию мейбомиевых желёз. Окружающая среда также играет важную роль в нестабильности слезной пленки, так как закрытое про-

странство с низкой влажностью, помещение с кондиционером изменяют липидный слой слезной пленки [23]. Воздействие синего света от смартфона перед сном влияет на качество сна и способствует развитию данного синдрома [24].

Результаты исследования Д.А. Останиной и соавт. продемонстрировали наличие обратной корреляции между выраженностью субъективных симптомов с пробой Норна ($r = -0,53$; $p < 0,05$), тем не менее, не выявлены статистически значимые корреляционные связи с полом, слезопродукцией, приёмом оральных контрацептивов и антигистаминных препаратов, а также с ношением МКЛ ($p > 0,05$) [5]. Е.Л. Ефимова и соавт. провели офтальмологическое обследование 52 пациентов в возрасте $22,3 \pm 2,7$ года с компьютерным зрительным синдромом на фоне миопии слабой и средней степени, которое включало проведение пробы Норна, теста OSDI, оценку слезного мениска, окрашивание конъюнктивы бенгальским розовым и эпителия роговицы флюоресцеином. Признаки ССГ выявлены в 76,9 % случаев [25].

У.И. Расстригой проведён опрос с использованием теста OSDI у 243 студентов для оценки наличия ССГ при различных типах оптической коррекции. При очковой коррекции данный синдром выявлен в 67 % случаев, а при контактной коррекции – в 69,6 % [26]. Схожие данные получены Н.В. Бирюковой и соавт., которые, проведя опрос с использованием теста OSDI у 38 студентов на дистанционном обучении, выявили ССГ в 73,7 % случаев [27].

Анкетирование 253 студентов, проведенное Е.А. Жуковой и соавт., продемонстрировало широкое применение контактной коррекции зрения – у 75 % опрошенных. В ходе исследования было отмечено, что длительное использование МКЛ приводило к выраженному снижению результатов теста Ширмера и повышению значений по тесту OSDI; более того, у 13 % на поверхности МКЛ обнаружен *Staphylococcus epidermidis* [28]. Аналогичные результаты получены С.Ю. Астаховым и соавт. при обследовании 30 пациентов в возрасте $25,5 \pm 3,4$ года с субклиническим ССГ, проявляющимся увеличением значения теста LIPCOF и укорочением ВРСР по пробе Норна [29].

Д.Ю. Майчук, обследовав 400 пациентов с миопией, планирующих кераторефракционное хирургическое вмешательство методом LASIK, не выявил статистически значимой взаимосвязи значений теста Ширмера/ВРСР, а также показателей окрашивания лиссаминовым зелёным/OSDI. Превалировали пациенты с лёгким/транзиторным ССГ, тяжесть которого устанавливалась на основании клинических признаков и симптомов [30].

Из-за противоречивых данных ещё не достигнут консенсус относительно влияния курения на риск ССГ. Данные проведенного метаанализа, в который включены 22 исследования с участием 160 217 человек, опубликованные в период с 2000 по 2021 г., показали, что нынешние и бывшие курильщики не имеют повышенного риска ССГ [31]. Однако при детальном анали-

зе проведённого исследования выявлены некоторые факты, которые, возможно, могли привести к некорректным выводам: включение только опубликованных статей на английском языке, неоднородная классификация статуса курения, различия исследований по методологии и дизайну. N. Mohidin и соавт., оценивая ВРСР как показатель стабильности слёзной плёнки у некурящих и курящих, выявили значительно более низкие значения пробы Нормана у последних, что свидетельствует о нестабильности у них слёзной плёнки [32]. Прямой контакт с табачным дымом вызывает перекисное окисление липидов внешнего слоя прекарнеальной слёзной плёнки, что приводит к нарушению её стабильности с увеличением скорости испарения и способствует появлению симптомов сухости глаз. Необходимы дальнейшие исследования, выясняющие причинно-следственную связь между курением и развитием ССГ [31].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основными факторами риска развития ССГ у молодых лиц без сопутствующей офтальмологической и общей соматической патологии являются экранное время, снижение значений пробы Нормана, курение, ночные слёзы, а также контактная коррекция зрения.

Однако в развитии ССГ зачастую может играть роль только один фактор. По результатам проведённого исследования можно заключить, что ССГ возникает вследствие комплексного воздействия повреждающего фактора на глазную поверхность. Таким образом, применение нейросетевого анализа позволяет с высокой эффективностью диагностировать не только само заболевание, но и его степень на основании доступного широкому кругу лиц клинико-анамнестического обследования по офтальмологическому профилю. В дальнейшем возможна разработка калькулятора или мобильного приложения на базе данной нейросети для удобства применения предложенной диагностической технологии.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность финансовой деятельности

Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Jones L, Downie LE, Korb D, Benitez-Del-Castillo JM, Dana R, Deng SX, et al. TFOS DEWS II management and therapy report. *Ocul Surf*. 2017; 15(3): 575-628. doi: 10.1016/j.jtos.2017.05.006
2. Stapleton F, Alves M, Bunya VY, Jalbert I, Lekhanont K, Malet F, et al. TFOS DEWS II epidemiology report. *Ocul Surf*. 2017; 15(3): 334-365. doi: 10.1016/j.jtos.2017.05.003
3. Онуфрийчук О.Н., Куроедов А.В. Распространенность синдрома «сухого глаза» в России. *Клиническая офтальмология*. 2021; 21(2): 96-102. [Onufriichuk ON, Kuroedov AV. Prevalence of dry eye disease in Russia. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology*. 2021; 21(2): 96-102. (In Russ.)]. doi: 10.32364/2311-7729-2021-21-2-96-102
4. Чупров А.Д., Воронина А.Е., Петросян Э.А. Профилактика снижения зрения школьников младшего возраста. *Вестник Оренбургского государственного университета*. 2018; 4(216): 95-100. [Chuprov AD, Voronina AE, Petrosyan EA. Primary school age: Prevention of visual deterioration. *Vestnik of the Orenburg State University*. 2018; 4(216): 95-100. (In Russ.)]. doi: 10.25198/1814-6457-216-95
5. Останина Д.А., Коробинцева К.Н. Распространенность синдрома «сухого глаза» среди лиц молодого возраста. *Вестник Совета молодых ученых и специалистов Челябинской области*. 2018; 1(1): 38-41. [Ostanina DA, Korobintseva KN. Prevalence of dry eye syndrome among young persons. *Bulletin of the Council of Young Scientists and Specialists of the Chelyabinsk Region*. 2018; 1(1): 38-41. (In Russ.)]
6. Швайликова И.Е., Беликова Е.И. Оценка состояния глазной поверхности и пациентов с отягощенным общесоматическим анамнезом. Ранняя диагностика, способы лечения и профилактики. *Офтальмохирургия*. 2020; 4: 56-62. [Shvailikova IE, Belikova EI. Evaluation of the condition of the eye surface in patients with burdened general somatic history. Early diagnosis, treatment and prevention methods. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2020; 4: 56-62. (In Russ.)]. doi: 10.25276/0235-4160-2020-4-56-62
7. Тонконогий С.В., Коленко О.В., Васильев А.В. Изучение субъективного восприятия пациентом состояния структур глазной поверхности в зависимости от исходного уровня слёзопродукции после фактоэмульсификации возрастной катаракты. *Современные технологии в офтальмологии*. 2019; 5: 148-151. [Tonkonog SV, Kolenko OV, Vasiliev AV. The study of the patient's subjective perception of the state of the ocular surface structures, depending on the initial level of tear production after phacoemulsification of age-related cataract. *Modern Technologies in Ophthalmology*. 2019; 5: 148-151. (In Russ.)]. doi: 10.25276/2312-4911-2019-5-148-151
8. Yoo TK, Oh E. Diabetes mellitus is associated with dry eye syndrome: A meta-analysis. *Int Ophthalmol*. 2019; 39(11): 2611-2620. doi: 10.1007/s10792-019-01110-y
9. Nair S, Kaur M, Sharma N, Titiyal JS. Refractive surgery and dry eye – An update. *Indian J Ophthalmol*. 2023; 71(4): 1105-1114. doi: 10.4103/IJO.IJO_3406_22
10. Chan TCY, Chow SSW, Wan KHN, Yuen HKL. Update on the association between dry eye disease and meibomian gland dysfunction. *Hong Kong Med J*. 2019; 25(1): 38-47. doi: 10.12809/hkmj187331
11. Huang R, Su C, Fang L, Lu J, Chen J, Ding Y. Dry eye syndrome: Comprehensive etiologies and recent clinical trials. *Int Ophthalmol*. 2022; 42(10): 3253-3272. doi: 10.1007/s10792-022-02320-7
12. Бржеский В.В. Современные возможности патогенетически ориентированной терапии синдрома «сухого глаза». *Вестник офтальмологии*. 2023; 139(2): 95-103. [Brzheshkiy VV. Modern possibilities of pathogenetically oriented therapy for dry eye syndrome. *Russian Annals of Ophthalmology*. 2023; 139(2): 95-103. (In Russ.)]. doi: 10.17116/oftalma202313902195

13. Tsubota K, Pflugfelder SC, Liu Z, Baudouin C, Kim HM, Messmer EM, et al. Defining dry eye from a clinical perspective. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(23): 9271. doi: 10.3390/ijms21239271
14. Watson S. Automated dry eye diagnostics: Are they ready for the clinic? *Clin Exp Ophthalmol*. 2022; 50(6): 585-586. doi: 10.1111/ceo.14133
15. Сафонова Т.Н., Зайцева Г.В., Кинтюхина Н.П. Эволюция методов диагностики синдрома сухого глаза. *Вестник офтальмологии*. 2023; 139(3-2): 81-89. [Safonova TN, Zaitseva GV, Kintyukhina NP. Evolution of dry eye disease diagnostics. *Russian Annals of Ophthalmology*. 2023; 139(3-2): 81-89. (In Russ.).] doi: 10.17116/oftalma202313903281
16. Мальцев Д.С., Кудряшова Е.В. Цианокобаламин-содержащий лубрикант в составе местной терапии LASIK-ассоциированного синдрома «сухого глаза». *Вестник офтальмологии*. 2016; 132(1): 68-75. [Maltsev DS, Kudryashova EV. Cyanocobalamin-containing lubricant for topical therapy of LASIK-associated dry eye. *Russian Annals of Ophthalmology*. 2016; 132(1): 68-75. (In Russ.).] doi: 10.17116/oftalma2016132168-75
17. Norn MS. Tear secretion in normal eyes. Estimated by a new method: The lacrimal streak dilution test. *Acta Ophthalmol*. 1965; 43(4): 567-573. doi: 10.1111/j.1755-3768.1965.tb03693.x
18. Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, Hirsch JD, Reis BL. Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index. *Arch Ophthalmol*. 2000; 118(5): 615-621. doi: 10.1001/archophth.118.5.615
19. Мудров В.А. Алгоритм применения ROC-анализа в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS. *Забайкальский медицинский вестник*. 2021; (1): 148-153. [Mudrov VA. ROC curve analysis algorithm in biomedical research using SPSS software package. *The Transbaikal Medical Bulletin*. 2021(1): 148-153. (In Russ.).] doi: 10.52485/19986173_2021_1_148
20. Iqbal M, El-Massry A, Elagouz M, Elzembely H. Computer vision syndrome survey among the medical students in Sohag University Hospital, Egypt. *Ophthalmol Res An Int J*. 2018; 8: 1-8.
21. Munshi S, Varghese A, Dhar-Munshi S. Computer vision syndrome – A common cause of unexplained visual symptoms in the modern era. *Int J Clin Pract*. 2017; 71(7). doi: 10.1111/ijcp.12962
22. Lulla NH, Loganathan M, Balan VGM, Swathi S. Dry eye among medical students before and during COVID-19. *Indian J Ophthalmol*. 2023; 71(4): 1468-1471. doi: 10.4103/IJO.IJO_2786_22
23. Tangmonkongvoragul C, Chokesuwattanaskul S, Khan-kaeo C, Punyaseevee R, Nakkara L, Moolsan S, et al. Prevalence of symptomatic dry eye disease with associated risk factors among medical students at Chiang Mai University due to increased screen time and stress during COVID-19 pandemic. *PLoS One*. 2022; 17: e0265733. doi: 10.1371/journal.pone.0265733
24. Pavithra S, Sundar MD. Assessment of dry eye symptoms and quality of sleep in engineering students during the COVID-19 pandemic. *Int J Res Pharm Sci*. 2020; 11: 1202-1207.
25. Ефимова Е.Л., Бржеский В.В., Панова И.Е., Александрова А.С., Зерцалова М.А., Порогер Я.М. Эффективность препаратов Ирифрин 2,5 % и Ирифрин-БК в лечении компьютерного зрительного синдрома. *Российский офтальмологический журнал*. 2017; 10(1): 74-79. [Efimova EL, Brzhesky VV, Panova IE, Aleksandrova AS, Zercalova MA, Poroger YaM. The effectiveness of Irifrin 2.5 % and Irifrin-BK 2.5 % drugs in the treatment of computer vision syndrome. *Russian Ophthalmological Journal*. 2017; 10(1): 74-79. (In Russ.).] doi: 10.21516/2072-0076-2017-10-1-74-79
26. Расстрига У.И. Исследование синдрома «сухого глаза» среди различных возрастных групп населения. *Scientist*. 2020; 3(13): 13. [Rasstriga UI. Dry eye syndrome study among various age groups of the population. *Scientist*. 2020; 3(13): 13. (In Russ.).]
27. Бирюкова Н.В., Нестерова Н.В., Уваров А.А. Влияние дистанционного обучения на здоровье учителей, школьников и студентов. *Сборник статей V Международной научно-практической конференции «Инновационная траектория развития современной науки: становление, развитие, прогнозы»*. Петрозаводск; 2021: 149-154. [Biryukova NV, Nesterova NV, Uvarov AA The impact of distance learning on the health of teachers, schoolchildren and students. *Proceedings of the V International Scientific and Practical Conference "Innovative trajectory of modern science: Formation, development, forecasts"*. Petrozavodsk; 2021: 149-154 (In Russ.).] doi: 10.46916/14012021-1-978-5-00174-110-7
28. Жукова Е.А., Шитова О.В., Колеватых Е.П. Изменение показателей слёзопродукции и наличие воспалительных реакций у пациентов с контактной коррекцией зрения. *Вятский медицинский вестник*. 2017; 4(56): 67-70. [Zhukova EA, Shitova OV, Kolevatykh EP. Changes in indicators of tears production. Inflammatory response in patients with contact lenses. *Medical Newsletter of Vyatka*. 2017; 4(56): 67-70. (In Russ.).]
29. Астахов С.Ю., Рикс И.А. Опыт применения глазных капель Гилан Комфорт у пациентов после эксимерной хирургии. *Офтальмологические ведомости*. 2017; 10(4): 57-60. [Astakhov SY, Riks IA. Experience in Gilan Comfort eye drops use of in patients after excimer laser surgery. *Ophthalmology Reports*. 2017; 10(4): 57-60 (In Russ.).] doi: 10.17816/OV10457-60
30. Майчук Д.Ю. Распространенность и тяжесть синдрома «сухого глаза» у пациентов с миопией, планирующих лечение методом LASIK. *Вестник офтальмологии*. 2019; 135(1): 74-83. [Maychuk DYU. Prevalence and severity of dry eye syndrome in myopic candidates for laser *in situ* keratomileusis. *Russian Annals of Ophthalmology*. 2019; 135(1): 74-83. (In Russ.).] doi: 10.17116/oftalma201913501174
31. Tariq MA, Amin H, Ahmed B, Ali U, Mohiuddin A. Association of dry eye disease with smoking: A systematic review and meta-analysis. *Indian J Ophthalmol*. 2022; 70(6): 1892-1904. doi: 10.4103/ijo.IJO_2193_21
32. Mohidin N, Jaafar AB. Effect of smoking on tear stability and corneal surface. *J Curr Ophthalmol*. 2020; 32: 232-237. doi: 10.4103/JOCO.JOCO_70_20

Сведения об авторах

Таскина Елизавета Сергеевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры офтальмологии, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: taskins@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6223-8888>

Соловьёва Алина Андреевна – студентка 6-го курса, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: candywhj@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0002-3919-2479>

Мудров Виктор Андреевич – доктор медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного и стоматологического факультетов, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: mudrov_viktor@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5961-5400>

Харинцева Светлана Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой офтальмологии, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: s.v.19.28@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8899-5465>

Information about the authors

Elizaveta S. Taskina – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor at the Department of Ophthalmology, Chita State Medical Academy, e-mail: taskins@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6223-8888>

Alina A. Solovyova – Sixth-Year Student, Chita State Medical Academy, e-mail: candywhj@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0002-3919-2479>

Victor A. Mudrov – Dr. Sc. (Med.), Associate Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology of the Faculties of Medicine and Dentistry, Chita State Medical Academy, e-mail: mudrov_viktor@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5961-5400>

Svetlana V. Kharinseva – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Ophthalmology, Chita State Medical Academy, e-mail: s.v.19.28@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8899-5465>

ГРАНУЛЕМАТОЗ С ПОЛИАНГИИТОМ, ОСЛОЖНЁННЫЙ ПОРАЖЕНИЕМ ПРИДАТОЧНОГО АППАРАТА ГЛАЗА И СОСУДИСТЫМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ СЕТЧАТКИ И ХОРИОИДЕИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ С КЛИНИЧЕСКИМ СЛУЧАЕМ)

Толстов П.В.^{1,2},
Жукова С.И.¹,
Калягин А.Н.²,
Александрова Ю.В.¹,
Максикова Т.М.²,
Рыжкова О.В.²,
Синьков А.В.²

¹ Иркутский филиал ФГАУ
«НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза»
имени академика С.Н. Фёдорова»
Минздрава России (664033, г. Иркутск,
ул. Лермонтова, 337, Россия)

² ФГБОУ ВО «Иркутский государственный
медицинский университет»
Минздрава России (664003, г. Иркутск,
ул. Красного Восстания, 1, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Толстов Пётр Валерьевич,
e-mail: petr.tolstov.1996@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Гранулематоз с полиангиитом (ГПА) проявляется глазной патологией почти у трети пациентов, которая может как выявляться в дебюте заболевания, так и присоединяться на поздних стадиях. В патологический процесс вовлекаются орбита, склера, эписклера, роговица, конъюнктивы, веки, носослезная система, зрительный нерв, сетчатка и сосудистая оболочка глаза. Поражение глаза и окружающих его структур определяет тяжесть течения патологического процесса, качество жизни пациента и прогноз. В статье представлено клиническое наблюдение мужчины 38 лет с неблагоприятным течением ГПА, поражением верхних и нижних дыхательных путей, почек, а также опорно-двигательного аппарата. Глазные проявления рассматриваются авторами в контексте системного заболевания. При офтальмологическом обследовании у пациента обнаружены изменения склеры, а также сосудистой оболочки глаза, ранее подробно не описанные в литературе. Пациенту проведена факоэмульсификация катаракты правого глаза с имплантацией заднекамерной интраокулярной линзы. Динамика клинических проявлений поражения органа зрения в ближайшее время положительная, но в отдалённом периоде остаётся сомнительной ввиду выраженных изменений орбиты и придаточного аппарата глаза на фоне продолжающегося васкулита мелких сосудов. Ранее консультирование офтальмологом и проведение оптической когерентной томографии пациентам с ГПА являются необходимыми на любом этапе заболевания. Клинический случай написан с учётом рекомендаций CARE 2021.

Ключевые слова: гранулематоз с полиангиитом, АНЦА-ассоциированный васкулит, стероидная катаракта, сосудистые изменения склеры, сосуды слоя Галлера

Статья поступила: 07.11.2023
Статья принята: 19.04.2024
Статья опубликована: 31.05.2024

Для цитирования: Толстов П.В., Жукова С.И., Калягин А.Н., Александрова Ю.В., Максикова Т.М., Рыжкова О.В., Синьков А.В. Гранулематоз с полиангиитом, осложнённый поражением придаточного аппарата глаза и сосудистыми изменениями сетчатки и хориоидеи (обзор литературы с клиническим случаем). *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(2): 172-182. doi: 10.29413/ABS.2024-9.2.17

GRANULOMATOSIS WITH POLYANGIITIS, COMPLICATED BY OCULAR ADNEXA LESION AND VASCULAR CHANGES IN RETINA AND CHOROID (LITERATURE REVIEW WITH A CLINICAL CASE)

Tolstov P.V.^{1,2},
Zhukova S.I.¹,
Kalyagin A.N.²,
Aleksandrova Ju.V.¹,
Maksikova T.M.²,
Ryzhkova O.V.²,
Sinkov A.V.²

¹ Irkutsk Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution (Lermontova str. 337, Irkutsk 664033, Russian Federation)

² Irkutsk State Medical University (Krasnogo Vosstaniya str. 1, Irkutsk 664003, Russian Federation)

Corresponding author:

Petr V. Tolstov,

e-mail: petr.tolstov.1996@mail.ru

ABSTRACT

Granulomatosis with polyangiitis (GPA) is manifested as ocular pathology in almost a third of patients, which can either be detected at the onset of the disease or occur in the late stages. The pathological process involves the orbit, sclera, episclera, cornea, conjunctiva, eyelids, nasolacrimal system, optic nerve, retina and choroid. Lesion of eye and its surrounding structures determines the severity of the pathological process, the patient's quality of life and prognosis. The article presents a clinical case of a 38-year-old man with an unfavorable course of GPA, lesion to upper and lower respiratory tract, kidneys, and musculoskeletal system. The authors consider ocular manifestations in the context of a systemic disease. An ophthalmological examination of the patient revealed changes in sclera and choroid, which had not previously been described in detail in the literature. The patient underwent cataract phacoemulsification in the right eye with implantation of a posterior chamber intraocular lens. The dynamics of clinical manifestations of eye lesion in the near future is positive, but in the long term it remains doubtful due to pronounced changes in the orbit and adnexa of the eye against the background of ongoing small vessels vasculitis. Early consultation with an ophthalmologist and optical coherence tomography in patients with GPA are necessary at any stage of the disease. The clinical case is presented with consideration to the CARE 2021 recommendations.

Key words: granulomatosis with polyangiitis, ANCA associated vasculitis, steroid cataract, vascular changes in the sclera, Haller's layer vessels

Received: 07.11.2023

Accepted: 19.04.2024

Published: 31.05.2024

For citation: Tolstov P.V., Zhukova S.I., Kalyagin A.N., Aleksandrova Ju.V., Maksikova T.M., Ryzhkova O.V., Sinkov A.V. Granulomatosis with polyangiitis, complicated by ocular adnexa lesion and vascular changes in retina and choroid (literature review with a clinical case). *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(2): 172-182. doi: 10.29413/ABS.2024-9.2.17

Гранулематоз с полиангиитом (ГПА; ранее использовавшийся термин – гранулематоз Вегенера) является системным некротизирующим васкулитом, ассоциированным с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА), который поражает сосуды малого и среднего диаметра и характеризуется неблагоприятным типом течения.

Данные по заболеваемости и распространённости данной патологии несколько отличаются в разных источниках. Первичная заболеваемость ГПА может достигать на отдельных территориях до 20 случаев на 1 млн человек, а распространённость составляет до 100 случаев на 1 млн человек. При этом отмечается преимущественное поражение европеоидов без гендерного и возрастного диморфизма [1]. Ранние проявления заболевания неспецифичны и часто вызывают дифференциально-диагностические трудности, что обусловлено вовлечением в патологический процесс верхних и нижних дыхательных путей, а также мочевыделительной системы [2–4]. По этой причине выставляются первоначальные диагнозы бактериальных и вирусных заболеваний – синуситов, отитов, пневмонии (в том числе деструктивной), инфекции мочевых путей и т. д., и лишь

затем встаёт вопрос об аутоиммунной природе патологического процесса.

На сегодняшний день лечение ГПА состоит из постоянного приёма глюкокортикостероидных препаратов, инъекций ритуксимаба, а также терапии азатиоприном и метотрексатом. Об эффективности ритуксимаба в лечении ГПА говорят многочисленные исследования; кроме того, его действие высокоэффективно и при офтальмологических осложнениях ГПА. В многоцентровом исследовании курс ритуксимаба показал такую же эффективность, как и продолжительный приём циклофосфида в комбинации с азатиоприном для поддержания 18 месяцев ремиссии [5]. В другом исследовании эффективность ритуксимаба в лечении склерита у пациентов с ГПА не уступала терапии циклофосфамидом. Безопасность данной терапии была также на высоком уровне [6, 7]. В лечении рефрактерного некротизирующего склерита ритуксимабом удалось достичь ремиссии и улучшения симптомов почти у 90 % больных. Даже рецидивирующее течение после ремиссии офтальмологических осложнений ГПА подвергалось эффективной коррекции [8, 9].

Терапия ритуксимабом имела одинаковую эффективность в отношении как генерализованных, так и ло-

ТАБЛИЦА 1
ЧАСТОТА РАЗВИТИЯ ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИХ
ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ГРАНУЛЕМАТОЗЕ
С ПОЛИАНГИИТОМ [11]

TABLE 1
THE FREQUENCY OF OPHTHALMIC COMPLICATIONS
IN GRANULOMATOSIS WITH POLYANGIITIS [11]

Проявления	Количество пациентов, n (%)
Периферический язвенный кератит	2 (9,1)
Эписклерит	3 (13,6)
узелковый	2
диффузный	1
Склерит	9 (40,9)
неуточнённый	2
диффузный передний	2
некротизирующий	4
некротизирующий процесс с расплавлением склеры	1
Выпадение увеального тракта	1 (4,5)
Ограниченная склеромаляция	1 (4,5)
Опухоль орбиты	2 (9,1)
Ретроорбитальная псевдоопухоль	3 (13,6)
Компрессионная невропатия	2 (9,1)
Васкулит сетчатки	1 (4,5)
Латеральное поражение глаза (склерит)	
односторонний	15 (68,2)
двусторонний	7 (31,8)

кальных глазных проявлений, что делает данную терапию универсальной [10]. Таким образом, ритуксимаб является доступным, безопасным и эффективным препаратом, который следует считать стандартом лечения ГПА [11]. Другим перспективным препаратом, который применяется в монотерапии, является анти-С5а-агента (Авакопан), однако однозначного мнения Управления по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA, Food and Drug Administration) по поводу данного препарата ещё нет.

Прогноз выживаемости при ГПА зависит от многих факторов, таких как возраст пациента, степень поражения органов, наличие сопутствующих заболеваний, а также эффективность лечения. Однако благодаря ранней диагностике и своевременному лечению большинство пациентов с ГПА имеют хороший прогноз. 10-летняя выживаемость составляет около 80 % [12]. Следует отметить, что поражение почек при ГПА ухудшает прогноз, особенно если пациенты не получают своевременное и эффективное лечение. В другом исследовании, проведённом в Японии, также было выявлено, что выживаемость пациентов через 5 лет после начала лечения составляет более 90 %. Таким образом, прогноз выживаемости при ГПА зависит от многих факторов, но в целом большинство пациентов имеют хороший прогноз благодаря эффективному лечению [13].

Нередко среди пациентов встречаются нетипичные проявления заболевания, такие как поражение глаз (около 50 %), кожи (до 60 %), нервной системы (до 40 %), опорно-двигательного аппарата (около 70 %), а также сердца [2]. В таблице 1 представлены данные по частоте различных офтальмологических осложнений ГПА по данным R. Dammacco и соавт. [11].

В многоцентровом исследовании, проведённом M.K. Yang и соавт. (2023), офтальмологическая патология при ГПА встречалась у 41 % пациентов [14]. В другом крупном исследовании также подтверждается распространённость глазных проявлений у 30–40 % пациентов [15]. Поражение глаза и его придаточного аппарата может как быть дебютом патологического процесса (8–30 %) и долгое время оставаться единственной областью поражения, так и присоединяться впоследствии, утяжеляя течение системного заболевания [16–20]. При этом поражению могут подвергаться орбита, склера, эписклера, роговица, конъюнктив, веки, носослезная система, зрительный нерв, сетчатка и сосудистая оболочка глаза [21, 22]. Таким образом, проявления ГПА достаточно разнообразны и в начальных стадиях неспецифичны; в связи с этим ранняя диагностика заболевания затруднена и требует определённой настороженности среди врачей-офтальмологов. Вовлечение в процесс фиброзной оболочки глаза может являться первым признаком этого тяжёлого заболевания.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент А., мужчина 38 лет, с ранее диагностированным ГПА высокой клинко-лабораторной активности с поражением лёгких, опорно-двигательного аппарата, почек, перегородки и пазух носа, нарушением слуха обратился по направлению врача ревматологического

центра в лечебно-консультационное отделение Иркутского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России с жалобами на прогрессирующее, особенно в последние 6 месяцев, снижение зрения обоих глаз, слезотечение. Ранее с диагнозом «катаракта обоих глаз» наблюдался у офтальмолога по месту жительства в течение года.

Из анамнеза установлено (табл. 2), что в 2017 г. на фоне полного благополучия стал ощущать резкое повышение температуры, одышку, появились признаки гайморита. Кроме самого пациента, в коллективе, в котором он работал, остро заболели ещё 8 человек, двое из которых на сегодняшний день также страдают системной красной волчанкой и ГПА. Изначально пациенту был выставлен диагноз «верхнечелюстной синусит, пневмония», по поводу которого он лечился амбулаторно. Далее, на фоне очередного ухудшения, пациент был госпитализирован в стационар с диагнозом «пневмония». После курса противовоспалительной и антибактериальной терапии отмечено снижение температуры, уменьшение выделений из носа. Однако нетрудоспособность пациента сохранялась в течение всего 2018 г.

Периоды незначительного улучшения в виде снижения температуры и уменьшения количества выделений из носа сменялись сильными головными болями, купируемыми большими дозами кетопрофена, ибупрофена. За период болезни пациент потерял в массе около 30 кг, и лишь в начале 2020 г. при проведении биопсии слизистой носа было выявлено гранулематозное воспаление, а также обнаружен положительный титр АНЦА в крови. Пациенту был выставлен диагноз ГПА и назначена специфическая терапия (табл. 2). При проведении мультиспиральной компьютерной томографии околоносовых пазух и органов грудной клетки (рис. 1) были выявлены выраженные изменения. Были обнаружены плотные скопления в околоносовых пазухах (в левой гайморовой и клетках решетчатой пазухи); дефекты медиальной стенки и передней стенки справа верхнечелюстной пазухи; дефект медиальной стенки верхнечелюстной пазухи слева; дефект хрящевой части носовой перегородки; деструкция средних носовых раковин, частично – верхних и нижних. Выявлены двусторонний экссудативный эпителимпанит, мастоидит. По результатам мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки обнаружены множественные очаги деструкции и медиастинальная лимфаденопатия.

В связи ограничениями, связанными с пандемией COVID-19, пациент не являлся на консультацию к врачу-ревматологу и в течение года продолжал принимать назначенный ранее метилпреднизолон в дозе 48 мг/сут., что послужило причиной развития множественных стероид-зависимых осложнений. С 2022 г. пациенту назначена стероидсберегающая терапия антителами к В-лимфоцитам (ритуксимаб) после введения специфических антител к коронавирусу (тиксагевимаб + целгивимаб), что позволило снизить дозу преднизолона до 7,5 мг/сут. С этого времени отмечено улучшение общего состояния, особенно двигательной активности, однако процесс усугубился прогрессирующим снижением слуха.

ТАБЛИЦА 2
ДИНАМИКА КЛИНИЧЕСКИХ, ЛАБОРАТОРНЫХ,
ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ ДАННЫХ И ТЕРАПИИ

TABLE 2
DYNAMICS OF CLINICAL, LABORATORY, INSTRUMENTAL
DATA AND THERAPY

Параметры	Годы наблюдения			
	2017–2019	2020	2021	2022–2023
Анамнестические данные	Признаки острого респираторного заболевания с переходом в верхнечелюстной синусит и пневмонию			
Диагнозы	ГПА Двусторонний гайморит Этмоидит справа Гнойный мезотимпанит Атрофический ринит Деструкция медиальных стенок гайморовых пазух Остеонекроз верхней челюсти Миокардит Нефрит с мочевым синдромом Очаговая инфильтрация лёгких с множественными полостями деструкции Язвенная болезнь желудка Вторичный стероидный остеопороз Остеонекроз головок обеих бедренных костей, вторичный остеоартрит тазобедренных суставов 3-й стадии			
Лечение	В разное время получал меропенем, ванкомицин, цефтриаксон, лвофлоксацин	Метилпреднизолон 48 мг/сут. в течение года Метилпреднизолон 250 мг + циклофосфамид 1000 мг 1 раз	Преднизолон 20 мг/сут.	Ритуксимаб 1000 мг 2 раза в день с интервалом в 4 недели Преднизолон 7,5 мг/сут. по настоящее время

Оценка офтальмологического статуса

При первичном осмотре 20.03.2023 выявлено значительное снижение зрения обоих глаз. Максимальная корригированная острота зрения (МКОЗ) правого глаза – 0,08, левого – 0,01. Показатели внутриглазного давления (ВГД) в пределах нормы. Движения глазных яблок не ограничены. Асимметрия глазной щели (ширина глазной щели правого глаза – 8 мм, левого – 10 мм). Верхнее веко слева утолщено, внутренняя спайка век смещена книзу, слёзное мяско утянуто вовнутрь орбиты, при движении глаза вверх и кнаружи во вну-

треннем углу визуализируется дефект орбитальной клетчатки (рис. 2).

Со стороны роговицы и радужки изменений не выявлено. Зрачок симметричный, круглый, 3,5 мм, реакция на свет живая. Двусторонние помутнения хрусталика в задних кортикальных слоях (рис. 3) значительно затрудняли визуализацию глазного дна.

Патологических изменений заднего полюса глаза при ультразвуковом исследовании не выявлено. При промывании слёзных путей правого глаза через нижнюю слёзную точку промывная жидкость с гнойным

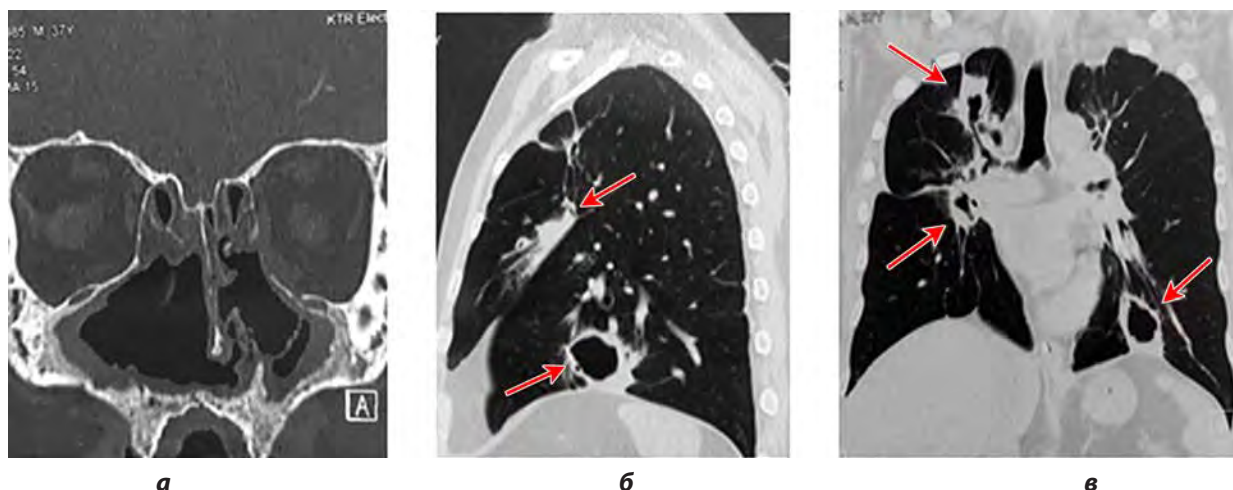


РИС. 1.

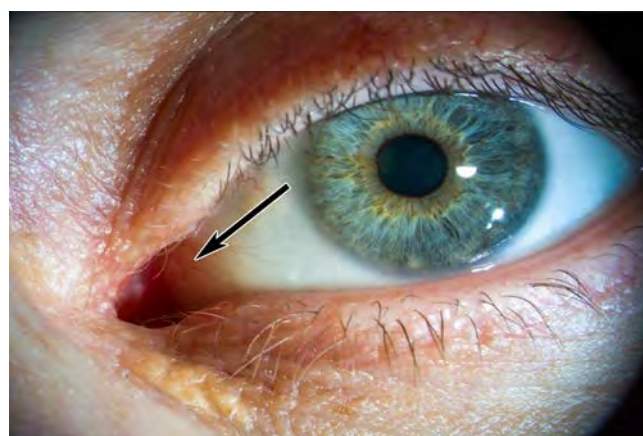
Проявление гранулематоза с полиангиитом: **а** – деструкция медиальных стенок справа и передней стенки верхнечелюстной пазухи, дефект хрящевой части носовой перегородки, деструкция средних носовых раковин; **б, в** – множественные полостные очаги обоих лёгких

FIG. 1.

Manifestation of granulomatosis with polyangiitis: **a** – destruction of the medial walls on the right and of anterior walls of maxillary sinus cavity, defect of the cartilaginous part of nasal septum, destruction of the middle nasal concha; **б, в** – multiple cavity foci of both lungs



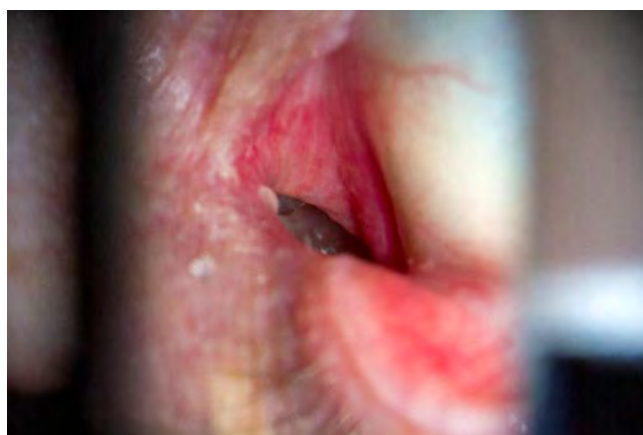
а



б



в



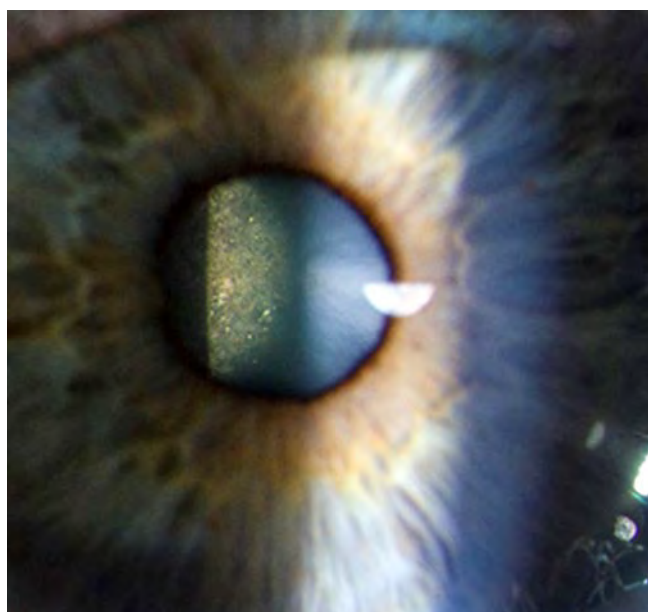
г

РИС. 2.

Положение глазного яблока в орбите и состояние век правого (**а**) и левого (**б**) глаз; внутренняя спайка век правого (**в**) и левого (**г**) глаз. Положение глазного яблока и век правого глаза – без особенностей. У левого глаза глазная щель шире, верхнее веко утолщено, внутренняя спайка век смещена, наблюдается дефект орбитальной клетчатки внутреннего угла при максимальном отведении глазного яблока

FIG. 2.

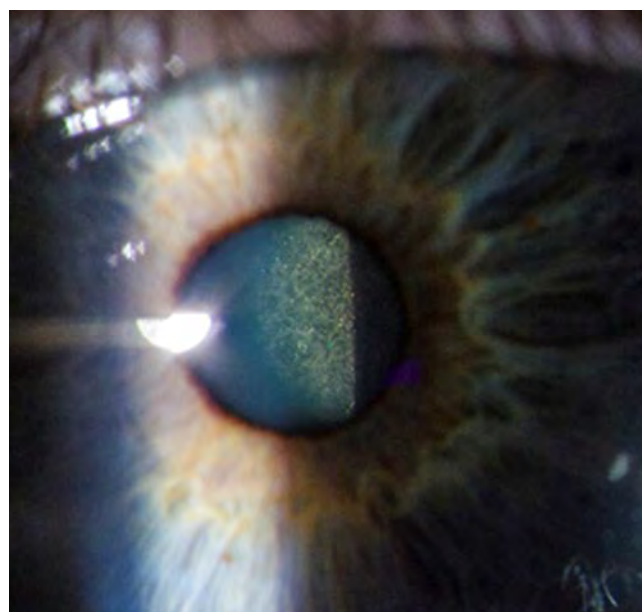
The position of the eyeball in the orbit and the condition of the eyelids of the right (**a**) and left (**б**) eyes; medial canthus of the right (**в**) and left (**г**) eyes. The position of the eyeball and eyelids of the right eye is within normal. In the left eye, the palpebral fissure is wider, the upper eyelid is thickened, the medial canthus is displaced, and there is a defect in the orbital tissue of the inner corner at maximum abduction of the eyeball



a

РИС. 3.

Биомикроскопия переднего отрезка: помутнение в задних кортикальных слоях хрусталика правого (а) и левого (б) глаз



б

FIG. 3.

Biomicroscopy of the anterior segment: opacity in the posterior cortical layers of the lens of the right (a) and left (b) eyes

содержимым ретроградно вытекала через верхнюю слёзную точку; при промывании через верхнюю слёзную точку промывная жидкость с гнойным содержимым ретроградно вытекала через нижнюю слёзную точку.

Пациенту выставлен диагноз: Осложнённая катаракта обоих глаз. Стеноз слёзных путей правого глаза. Деформация внутреннего угла глазной щели. Дислокация слёзного мясца левого глаза. Гранулематоз с полиангиитом, хронический этмоидит, деструкция стенок верхнечелюстной пазухи слева.

Принято решение о проведении хирургического лечения на фоне ремиссии. Рекомендована экстракция катаракты правого глаза с предоперационной подготовкой, оценка состояния сетчатки и зрительного нерва в послеоперационном периоде.

С учётом низкой остроты зрения, маломобильности пациента, необходимости посторонней помощи предоперационная подготовка проводилась в условиях стационара (левофлаксонин 0,5 %, фторметонол 0,1 %, непафенак 0,1 %; бужирование и промывание слёзного канала – проходимость канала была восстановлена). Выполнена факэмульсификация катаракты правого глаза с имплантацией заднекамерной интраокулярной линзы (ИОЛ). Ранний послеоперационный период протекал без особенностей. МКОЗ OD = 1,0, ВГД = 14 мм рт. ст. (рис. 4). Удаление катаракты позволило детально оценить изменения глазного дна и провести оптическую когерентную томографию диска зрительного нерва и сетчатки. При выписке противовоспалительную терапию рекомендовано продолжить. Пациент был осмотрен через 10 дней и через 2 месяца. Изменений функций и офтальмологического статуса за период наблюдения выявлено не было.

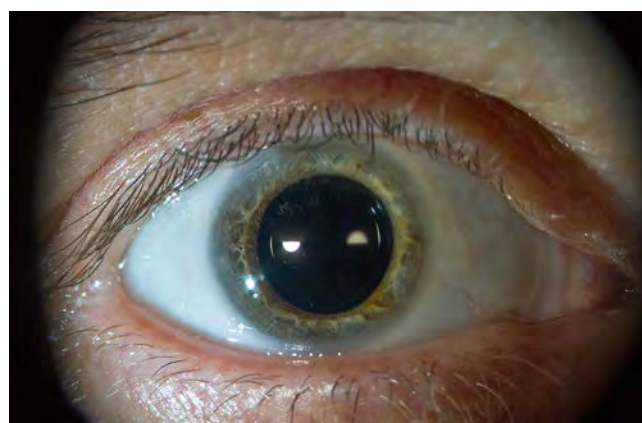


РИС. 4.

Передний отрезок правого глаза в первые сутки после операции: глаз спокойный, наблюдается медикаментозный мидриаз, интраокулярная линза центрирована

FIG. 4.

Anterior segment of the right eye on the first day after the surgery: the eye is quiet; pharmacologically induced mydriasis is observed; intraocular lens is centered

При офтальмоскопии выявлена ангиопатия сетчатки – неравномерный калибр магистральных сосудов 1–2-го порядка; симптом артериовенозного перекрёста I степени (симптом Салюса – Гунна I); штопорообразная извитость мелких венул (симптом Гвиста) (рис. 5).

Оптическая когерентная томография (ОКТ) правого глаза (SOCT Copernicus REVO NX, Optopol Technology, Польша; 1560234/16, version 10.0.1) продемонстрировала отсутствие изменений со стороны диска зрительного

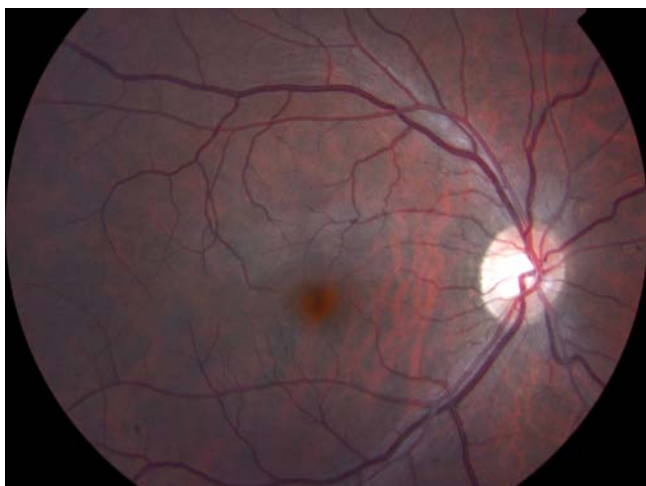


РИС. 5.

Фундус-изображение заднего полюса правого глаза: диск зрительного нерва бледно-розовый, границы чёткие; экскавация центральная; соотношение диаметра экскавации к диаметру диска 0,3; фовеоальный рефлекс сохранен; наблюдаются симптом Салюса – Гунна I, симптом Гвиста

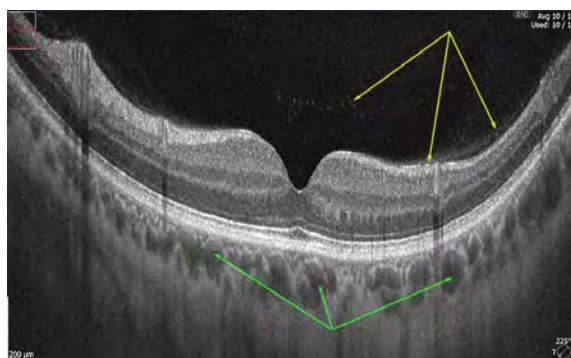
FIG. 5.

Fundus image of the posterior pole of the right eye: the optic nerve disc is pale pink, the border is clear; the excavation is central; the ratio of the excavation diameter to the disc diameter is 0.3; the foveolar reflex is preserved; the Salus – Gunn symptom I and the Gwist symptom are observed

нерва и перипапиллярной сетчатки. В макулярной области выявлены преретинальные и интратретинальные гиперрефлективные фокусы (ГРФ), представляющие собой скопления макрофагоподобных клеток, которые сопровождают хронические воспалительные процессы и метаболические нарушения. Интратретинальные ГРФ были локализованы парафовеолярно на границе стекловидного тела и сетчатки, на поверхности внутренней пограничной мембраны, в слое нервных волокон и во внутреннем плексиформном слое вблизи терминальных ретинальных сосудистых веточек (рис. 6б, в). Отмечено пахихориоидальное строение сосудистой оболочки с выраженным увеличением диаметра сосудов слоя Галлера, занимающих практически весь её объём (рис. 6а).

При визуализации сосудистой оболочки в режиме ОКТ-ангиографии выявлено снижение плотности хориокапилляров (рис. 7в), увеличение калибра и неравномерное утолщение стенок хориоидальных сосудов (рис. 7а, б).

Диагноз при выписке: Артифакция. Стеноз слёзных путей правого глаза. Проптоз левого глаза. Деформация внутреннего угла, дислокация слёзного мясца левого глаза. ГПА с микроангиитом. Пациент был выписан в удовлетворительном состоянии. Острота зрения правого глаза восстановлена до 1,0. Через 2 месяца после хирургического вмешательства сохраняется высокая острота зрения; изменений офтальмологического статуса не выявлено.

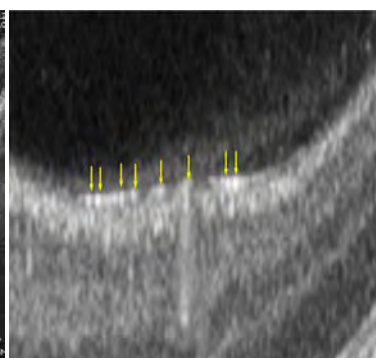


а

РИС. 6.

Оптическая когерентная томография: **а** – структурный скан макулярной области правого глаза 12 мм – визуализируются преретинальные гиперрефлективные фокусы в проекции фовеа, на поверхности задней гиалоидной мембраны, внутренней пограничной мембраны и во внутренних слоях сетчатки парафовеально в непосредственной близости от ретинального сосуда (жёлтые стрелки), пахихориоидальное строение сосудистой оболочки (зеленые стрелки);

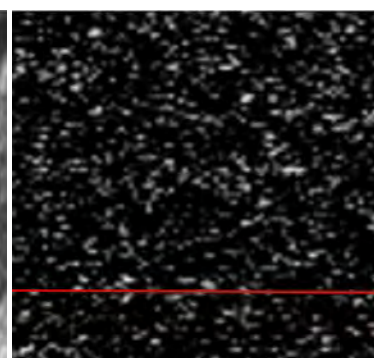
б – структурный скан периваскулярной сетчатки 3 мм, демонстрирующий скопление гиперрефлективных фокусов на поверхности внутренней пограничной мембраны (жёлтые стрелки); **в** – анфас-скан 3 × 3 мм на границе стекловидного тела и сетчатки, в проекции периваскулярного участка парафовеальной сетчатки, красная стрелка соответствует местоположению структурного скана 3 мм



б

FIG. 6.

Optical coherence tomography: **а** – structural scan of the macular area of the right eye 12 mm – preretinal hyperreflective foci are visualized in the projection of the fovea, on the surface of the posterior hyaloid, internal limiting membrane and parafoveally in the inner layers of the retina close to the retinal vessel (yellow arrows), pachychoroidal structure of choroid (green arrows); **б** – structural scan of the perivascular retina 3 mm, demonstrating the accumulation of hyperreflective foci on the surface of the internal limiting membrane (yellow arrows); **в** – frontal scan 3 × 3 mm at the border of the vitreous body and the retina, in the projection of the parafoveal retina perivascular area, the red arrow corresponds to the location of the 3 mm structural scan



в

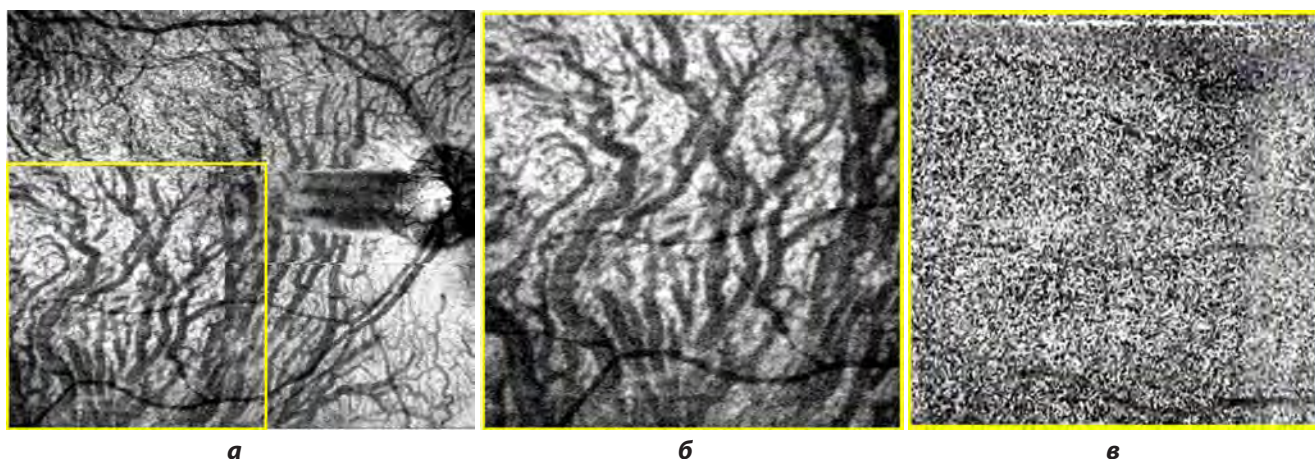


РИС. 7.

Анфас-изображение 10 × 10 мм (мозаика 4 скана 6 × 6 мм) на уровне хориоидеи в пределах сосудистых аркад, полученное при сканировании в режиме ОКТ-ангиографии (а); увеличенное изображение выделенного сегмента на уровне хориоидеи (б) и хориокапилляров (в)

FIG. 7.

Frontal image 10 × 10 mm (mosaic of 4 scans 6 × 6 mm) at the choroid level within the vascular arcades obtained by scanning in OCT angiography mode (a); enlarged image of a selected segment at the choroid (b) and choriocapillaris (c) levels

ОБСУЖДЕНИЕ

Воспалительные заболевания глаз являются частым проявлением АНЦА-ассоциированных васкулитов (ААВ). В патологический процесс могут быть вовлечены все отделы глазного яблока и орбиты, вызывая эписклерит, дакриoadенит, орбитальный миозит и протитоз. Вместе с тем данные об эпидемиологии, клинической картине, взаимосвязи со статусом и исходами воспалительных заболеваний при ААВ ограничены [23]. Выявленные у пациента изменения со стороны орбиты и слезных путей следует рассматривать как следствие патологического процесса околоносовых пазух и полости носа, которые занимают второе место по частоте среди офтальмологических проявлений заболевания после склерита и эписклерита [24–27]. Катаракта у пациентов с ГПА встречается в 28 % случаев [28]. Причиной катаракты могут быть увеит и использование местных или системных стероидов. Отсутствие у нашего пациента изменений со стороны радужной оболочки, формы зрачка и его экскурсии, изменений в углу передней камеры подтверждают факт того, что помутнения хрусталика обусловлены приёмом стероидных препаратов.

Неравномерный калибр ретинальных сосудов, симптом артериовенозного перекреста I степени (симптом Салюс – Гунна I), штопорообразная извитость мелких венул (симптом Гвиста), выявленные у пациента, свидетельствуют о функциональных сосудистых нарушениях, характерных для начальной стадии артериальной гипертензии [29]. Пахихориоидальное строение сосудистой оболочки свидетельствует о нарушении механизмов саморегуляции, затруднении венозного оттока, вторичной компрессии хориокапилляров [30]. Нарушение хориокапиллярной перфузии сопровождается снижением метаболизма пигментного эпителия и фоторецепторов. Высокая концентрация макрофагоподобных клеток периваскулярно на поверхности сетчатки и интратретиналь-

но, нарушение сегментации хориоидеи и конфигурации её сосудов, изменение сосудистой стенки) позволяют утверждать о наличии предикторов васкулита [31–34].

Как правило, тяжёлое некротизирующее поражение склеры и роговицы не позволяет детально осмотреть состояние глазного дна пациентов и оценить изменения, сопутствующие ГПА, но в представленном клиническом наблюдении в патологический процесс в большей степени были вовлечены придаточный аппарат глаза, а удаление мутного хрусталика и восстановление прозрачности оптических сред способствовало проведению ОКТ и ОКТ-ангиографии с описанием специфических изменений сетчатки и хориоидеи. Полученные данные необходимо учитывать при проведении первичной и дифференциальной диагностики воспалительных заболеваний глаза инфекционной или аутоиммунной этиологии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ГПА представляет собой васкулит, поражающий сосуды малого и среднего калибра, в том числе сетчатки и хориоидеи. Оптическая когерентная томография позволяет выявить как структурные изменения сетчатки, так и гемодинамические изменения ретинального и хориоидального кровотока и может быть рекомендована как неинвазивная технология для раннего выявления субклинических изменений сетчатки и сосудистых аномалий у пациентов с ААВ.

Информированное согласие

Пациент подписал письменное информированное согласие на публикацию клинического наблюдения.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтверждают отсутствие конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ntatsaki E, Watts RA, Scott DG. Epidemiology of ANCA-associated vasculitis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2010; 36(3): 447-461. doi: 10.1016/j.rdc.2010.04.002
2. Comarmond C, Cacoub P. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener): Clinical aspects and treatment. *Autoimmun Rev*. 2014; 13(11): 1121-1125. doi: 10.1016/j.autrev.2014.08.017
3. Злобина Т.И., Осипок Н.В., Якубович А.И., Калягин А.Н., Янышева А.В., Скворцова Э.Н. Саркома Капоши, ассоциированная с гранулематозом Вегенера. *Научно-практическая ревматология*. 2004; 42(1): 92-93. [Zlobina TL, Osipok NV, Yakubovich AI, Kalyagin AN, Yanyшева AV, Skvortsova EN. Kaposi's sarcoma associated with Wegener's granulomatosis. *Rheumatology Science and Practice*. 2004; 42(1): 92-93. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2004-1394
4. Якубович А.И., Злобина Т.И., Калягин А.Н., Осипок Н.В., Янышева А.В., Скворцова Э.Н., и др. Случай развития иммуносупрессивной саркомы Капоши у больного гранулематозом Вегенера. *Клиническая дерматология и венерология*. 2005; 3(1): 11-14. [Yakubovich AI, Zlobina TI, Kalyagin AN, Osipok NV, Yanyшева AV, Skvortsova EN, et al. A case of immunosuppressive Kaposi's sarcoma in a patient with Wegener's granulomatosis. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology*. 2005; 3(1): 11-14. (In Russ.)].
5. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2010; 363(3): 221-232. doi: 10.1056/NEJMoa0909905
6. You C, Ma L, Lasave AF, Foster CS. Rituximab induction and maintenance treatment in patients with scleritis and granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *Ocul Immunol Inflamm*. 2018; 26(8): 1166-1173. doi: 10.1080/09273948.2017.1327602
7. Ahmed A, Foster CS. Cyclophosphamide or rituximab treatment of scleritis and uveitis for patients with granulomatosis with polyangiitis. *Ophthalmic Res*. 2019; 61(1): 44-50. doi: 10.1159/000486791
8. Recillas-Gispert C, Serna-Ojeda JC, Flores-Suárez LF. Rituximab in the treatment of refractory scleritis in patients with granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2015; 253(12): 2279-2284. doi: 10.1007/s00417-015-3198-5
9. Padoan R, Campaniello D, Gatto M, Schiavon F, Doria A. Current clinical and therapeutic approach to tumour-like mass lesions in granulomatosis with polyangiitis. *Autoimmun Rev*. 2022; 21(3): 103018. doi: 10.1016/j.autrev.2021.103018
10. Joshi L, Tanna A, McAdoo SP, Medjeral-Thomas N, Taylor SR, Sandhu G, et al. Long-term outcomes of rituximab therapy in ocular granulomatosis with polyangiitis: Impact on localized and nonlocalized disease. *Ophthalmology*. 2015; 122(6): 1262-1268. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.01.016
11. Dammacco R, Biswas J, Mohanan-Earatt A, Lisch W, Zito FA, Rubini G, et al. The eye is a common site of granulomatosis with polyangiitis. A collaborative study. *BMC Ophthalmol*. 2023; 23(1): 26. doi: 10.1186/s12886-022-02743-x
12. Gottenberg JE, Mahr A, Pagnoux C, Cohen P, Mouthon L, Guillevin L, et al. Long-term outcome of 37 patients with Wegener's granulomatosis with renal involvement. *La Presse Médicale*. 2007; 36(5): 771-778.
13. Dadonienė J, Pileckytė M, Baranauskaitė A, Kirdaitė G. Clinical characteristics and long-term outcomes of 35 patients with Wegener's granulomatosis followed up at two rheumatology centers in Lithuania. *Medicina*. 2010; 46(4): 256.
14. Yang MK, Kim HW, Kang EH, Kim N, Choung H, Khwang SI. Ophthalmic manifestations and visual outcomes of granulomatosis with polyangiitis: A retrospective multicentre study in Korea. *Eye (Lond)*. 2023; 37(7): 1302-1307. doi: 10.1038/s41433-022-02114-2
15. Kubaisi B, Abu Samra K, Foster CS. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's disease): An updated review of ocular disease manifestations. *Intractable Rare Dis Res*. 2016; 5(2): 61-69. doi: 10.5582/iridr.2016.01014
16. Perumal B, Black EH, Levin F, Servat JJ. Non-infectious orbital vasculitides. *Eye (Lond)*. 2012; 26(5): 630-639. doi: 10.1038/eye.2012.28
17. Новиков П.И., Моисеев С.В., Кузнецова Е.И., Семенова Е.Н., Мухин Н.А. Изменения течения заболевания и прогноза гранулематоза с полиангиитом (Вегенера): результаты 40-летнего наблюдения. *Клиническая фармакология и терапия*. 2014; 1: 32-37. [Novikov PI, Moiseev SV, Kuznetsova YE, Semenkov NA, Mukhin NA. Changes in the course of the disease and the prognosis of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): The results of a 40-year follow-up. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2014; 1: 32-37. (In Russ.)].
18. Tan LT, Davagnanam I, Isa H, Taylor SR, Rose GE, Verity DH, et al. Clinical and imaging features predictive of orbital granulomatosis with polyangiitis and the risk of systemic involvement. *Ophthalmology*. 2014; 121(6): 1304-1309. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.12.003
19. Harper SL, Letko E, Samson CM, Zafirakis P, Sangwan V, Nguyen Q, et al. Wegener's granulomatosis: The relationship between ocular and systemic disease. *J Rheumatol*. 2001; 28(5): 1025-1032.
20. Бекетова Т.В. Гранулематоз с полиангиитом, патогенетически связанный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами: особенности клинического течения. *Научно-практическая ревматология*. 2012; 50(6): 19-28. [Beketova TV. Granulomatosis with polyangiitis, which is pathogenetically associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies: Clinical features. *Rheumatology Science and Practice*. 2012; 50(6): 19-28. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2012-1288
21. Карнакова М.В., Калягин А.Н., Антипова О.В., Витвицкая К.Б., Раднаева Е.Э. Современная фармакотерапия при гранулематозе с полиангиитом. *Эффективная фармакотерапия*. 2023; 19(29): 22-27. [Karnakova MV, Kalyagin AN, Antipova OV, Vitvitskaya KB, Radnayeve YE. Modern pharmacotherapy for granulomatosis with polyangiitis. *Effective Pharmacotherapy*. 2023; 19(29): 22-27. (In Russ.)]. doi: 10.33978/2307-3586-2023-19-29-22-26
22. Yaseen K, Mandell BF. ANCA associated vasculitis (AAV): A review for internists. *Postgrad Med*. 2023; 135(Suppl 1): 3-13. doi: 10.1080/00325481.2022.2102368
23. Ungprasert P, Crowson CS, Cartin-Ceba R, Garrity JA, Smith WM, Specks U, et al. Clinical characteristics of inflammatory ocular disease in anti-neutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis: A retrospective cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2017; 56(10): 1763-1770. doi: 10.1093/rheumatology/kex261
24. Greco A, Marinelli C, Fusconi M, Macri GF, Gallo A, De Virgilio A, et al. Clinic manifestations in granulomatosis with polyangiitis. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2016; 29(2): 151-159. doi: 10.1177/0394632015617063
25. Andrada-Elena M, Ioana TT, Mihaela FM, Irina-Elena C, Andrei TI, Florian B. Wegener's granulomatosis with orbital involve-

ment: Case report and literature review. *Rom J Ophthalmol*. 2021; 65(1): 93-97. doi: 10.22336/rjo.2021.19

26. Maqbool U, Maqbool A, Maqbool A, Qadeer A, Mehmood MF, Loon M. An atypical presentation of granulomatosis with polyangiitis: A case report. *Radiol Case Rep*. 2023; 18(6): 2245-2248. doi: 10.1016/j.radcr.2023.03.023

27. Kamali S, Erer B, Artim-Esen B, Gul A, Ocal L, Konice M, et al. Predictors of damage and survival in patients with Wegener's granulomatosis: Analysis of 50 patients. *J Rheumatol*. 2010; 37(2): 374-378. doi: 10.3899/jrheum.090387

28. Копяев В.Г. (ред.). *Глазные болезни: учебник для студентов медицинских вузов*. М.: Медицина; 2002. [Копяев VG (ed.). *Eye diseases: Textbook for students of medical universities*. Moscow: Meditsina; 2002. (In Russ.)].

29. Dansingani KK, Balaratnasingam C, Naysan J, Freund KB. En face imaging of pachychoroid spectrum disorders with swept-source optical coherence tomography. *Retina*. 2016; 36(3): 499-516. doi: 10.1097/IAE.0000000000000742

30. Gal-Or O, Dansingani KK, Sebow D, Dolz-Marco R, Freund KB. Inner choroidal flow signal attenuation in pachychoroid disease: Optical coherence tomography angiography. *Retina*. 2018; 38(10): 1984-1992. doi: 10.1097/IAE.0000000000002051

31. Marc RE, Jones BW, Watt CB, Strettoi E. Neural remodeling in retinal degeneration. *Prog Retin Eye Res*. 2003; 22(5): 607-655. doi: 10.1016/s1350-9462(03)00039-9

32. Léveillard T, Sahel JA. Metabolic and redox signaling in the retina. *Cell Mol Life Sci*. 2017; 74(20): 3649-3665. doi: 10.1007/s00018-016-2318-7

33. Castanos MV, Zhou DB, Linderman RE, Allison R, Milman T, Carroll J, et al. Imaging of macrophage-like cells in living human retina using clinical OCT. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2020; 61(6): 48. doi: 10.1167/iovs.61.6.48

34. Stolarz AJ, Mu S, Zhang H, Fouda AY, Rusch NJ, Ding Z. Opinion: Endothelial cells – macrophage-like gatekeepers? *Front Immunol*. 2022; 13: 902945. doi: 10.3389/fimmu.2022.902945

Сведения об авторах

Толстов Пётр Валерьевич – врач-терапевт, Иркутский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России; аспирант, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: petr.tolstov.1996@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6880-7279>

Жукова Светлана Ивановна – кандидат медицинских наук, заведующая диагностическим отделением, врач-офтальмолог, Иркутский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России, e-mail: zhukswetlana@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0227-7682>

Каллагин Алексей Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, проректор по лечебной работе и последипломному образованию, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: akalagin@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2708-3972>

Александрова Юлия Владимировна – врач-терапевт, Иркутский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России, e-mail: aldok1@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0003-8101-8463>

Максикова Татьяна Михайловна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: maxiktm@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3265-9259>

Рыжкова Ольга Владимировна – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: ovrizkova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2971-2119>

Синьков Андрей Владимирович – доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: asinkov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-7242-9346>

Information about the authors

Petr V. Tolstov – General Physician, Irkutsk Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution; Postgraduate, Irkutsk State Medical University, e-mail: petr.tolstov.1996@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6880-7279>

Svetlana I. Zhukova – Cand. Sc. (Med.), Head of the Diagnostic Department, Ophthalmologist, Irkutsk Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, e-mail: zhukswetlana@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0227-7682>

Alexey N. Kalyagin – Dr. Sc. (Med.), Professor, Vice-Rector for Medical Work and Postgraduate Education, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Irkutsk State Medical University, e-mail: akalagin@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2708-3972>

Julia V. Aleksandrova – General Physician, Irkutsk Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, e-mail: aldok1@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0003-8101-8463>

Tatiana M. Maksikova – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor at the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Irkutsk State Medical University, e-mail: maxiktm@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3265-9259>

Olga V. Ryzhkova – Dr. Sc. (Med.), Professor at the Department of Intermediate-Level Therapy, Irkutsk State Medical University, e-mail: ovrizkova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2971-2119>

Andrey V. Sinkov – Dr. Sc. (Med.), Professor at the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Irkutsk State Medical University, e-mail: asinkov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-7242-9346>

ПЕДИАТРИЯ PEDIATRICS

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ РЕБЁНКА С ПОСТКОВИДНЫМ СИНДРОМОМ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

Махмутов Р.Ф.,
Пошехонова Ю.В.,
Лихобаба О.А.

ФГБОУ ВО «Донецкий государственный
медицинский университет
им. М. Горького» Минздрава России
(283003, г. Донецк, просп. Ильича, 16,
Донецкая Народная Республика)

Автор, ответственный за переписку:
Махмутов Равил Фаткулислямович,
e-mail: ravilclassic@yandex.com

РЕЗЮМЕ

Актуальность. В последние годы современная медицина всё большее внимание уделяет качеству жизни пациента как в междисциплинарном подходе, так и при отдельных заболеваниях. Качество жизни не только является важной составляющей общего здоровья, но и позволяет клиницисту разрабатывать индивидуализированный подход к пациенту на основании общих критериев патологического состояния.

Цель работы. Оценить качество жизни ребёнка с постковидным синдромом.

Материал и методы. Изучали вегетативный тонус, уровень запоминания, устойчивость внимания и динамику работоспособности, эффективность работы и психической устойчивости, самооценку уровня тревожности. Оценку качества жизни проводили по собственной методике «Качество жизни детей с постковидным синдромом».

Результаты. У ребёнка с постковидным синдромом развились вегетативные, психоэмоциональные, когнитивные нарушения, которые создавали существенный дискомфорт в повседневной жизни и сохранялись в течение длительного периода. Вышеописанные нейровегетативные изменения носили функциональный характер, что позволяет надеяться на их обратимость. После проведённого лечения качество жизни подростка на основании оценивания по нашей методике имело удовлетворительную оценку, которая составляла 43 балла.

Заключение. Клинический случай характеризовался астено-невротическими расстройствами, вегетативными расстройствами, повышенной тревожностью, эмоциональной лабильностью, некоторыми нарушениями когнитивных функций, отрицательно влияющими на качество жизни пациента. Вышеописанное обуславливает возрастающую потребность дальнейшей разработки оценивания качества жизни детей с постковидным синдромом для формирования чётких персонализированных алгоритмов медицинской коррекции и реабилитации таких пациентов.

Ключевые слова: COVID-19, постковидный синдром, качество жизни, дети

Статья поступила: 03.07.2023

Статья принята: 23.04.2024

Статья опубликована: 31.05.2024

Для цитирования: Махмутов Р.Ф., Пошехонова Ю.В., Лихобаба О.А. Качество жизни ребёнка с постковидным синдромом (клинический случай). *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(2): 183-190. doi: 10.29413/ABS.2024-9.2.18

QUALITY OF LIFE OF A CHILD WITH POST-COVID SYNDROME (CLINICAL CASE)

**Makhmutov R.F.,
Poshekhonova J.V.,
Likhobabina O.A.**

M. Gorky Donetsk State Medical University
(Ilyicha Ave. 16, Donetsk 283003,
Donetsk People's Republic)

Corresponding author:
Ravil F. Makhmutov,
e-mail: ravilclassic@yandex.com

ABSTRACT

Background. In recent years, modern medicine has been paying increasing attention to the patient's quality of life, both in an interdisciplinary approach and in individual diseases. Quality of life is not only an important component of overall health, but also allows the clinician to develop an individualized approach to the patient based on general criteria for the pathological condition.

The aim of the work. To assess the quality of life of a child with post-COVID syndrome.

Material and methods. We studied the tonus of autonomic nervous system, the level of memorization, attention span and performance distribution, work efficiency, mental stability, and self-assessment of the anxiety level. The quality of life was assessed using our own method "Quality of life of children with post-COVID syndrome". **Results.** A child with post-COVID syndrome developed vegetative, psycho-emotional, and cognitive disorders, which caused significant discomfort in everyday life and persisted for a long period. The neurovegetative changes described above were functional in nature, which allows us to hope for their reversibility. After the treatment, the teenager's quality of life, based on assessment using our methodology, had a satisfactory score (43 points).

Conclusion. The clinical case was characterized by asthenoneurotic disorders, autonomic disorders, increased anxiety, emotional lability, and some cognitive impairments that negatively affected the patient's quality of life. The above describes the growing need for further development of assessment of the quality of life of children with post-COVID syndrome in order to form clear personalized algorithms for medical correction and rehabilitation of such patients.

Key words: COVID-19, post-COVID syndrome, quality of life, children

Received: 03.07.2023
Accepted: 23.04.2024
Published: 31.05.2024

For citation: Makhmutov R.F., Poshekhonova J.V., Likhobabina O.A. Quality of life of a child with post-COVID syndrome (clinical case). *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(2): 183-190. doi: 10.29413/ABS.2024-9.2.18

Несмотря на то, что большинство детей и подростков переносят COVID-19 в лёгкой (бессимптомной) форме [1, 2], впоследствии (в срок свыше 12 недель) детские специалисты сталкиваются с отдалёнными проявлениями в виде постковидного синдрома (ПКС) – комплекса сохраняющихся симптомов (поражение многих систем организма, среди которых на первый план выходят изменения психоэмоциональной сферы, астенический синдром и когнитивные расстройства) [3–6]. При этом определённые затруднения в тактике ведения подобных пациентов вызывает факт недостаточности точного определения и критериев диагностики ПКС, т. е. по сути данное состояние рассматривается в качестве «диагноза исключения» [2, 7].

Клиническая картина с многообразием симптоматики (широкая вариатбельность лабораторных и инструментальных изменений) при ПКС позволяет утверждать, что патогномоничные критерии данного состояния пока не установлены. Характер патологических изменений, а иногда и их отсутствие, не может в полной мере объяснить длительную персистенцию астенического, вегетативного синдромов, когнитивной дисфункции и других мультисистемных жалоб ребёнка [4, 5].

В исследованиях разных авторов предпринимаются попытки оценивать качество жизни (КЖ) детей, перенёвших COVID-19 [3, 5]. Разработанные клинические протоколы, посвящённые COVID-19 у детей, содержат необходимую детским специалистам общую информацию по заболеванию в целом, но далеко не всегда рутинные клинические, лабораторные и инструментальные исследования позволяют определить тактику ведения конкретного ребёнка с ПКС, поскольку не учитывают субъективные ощущения самого пациента [8–12].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценить качество жизни ребёнка с постковидным синдромом.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Диагноз первичной формы COVID-19 инфекции устанавливался на основании анамнестических данных, вы-

писки из истории болезни, результатов клинических, лабораторных, инструментальных исследований, консультативных заключений узких специалистов (врача-педиатра, врача-инфекциониста, врача аллерголога-иммунолога, врача-невролога) и в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра.

Исходный вегетативный тонус изучали по методике А.М. Вейна в модификации Н.А. Белоконов [13]. Поскольку COVID-19 вызывает ухудшение гибкости мышления, темпов познавательной деятельности и непосредственного воспроизведения слов, недостаточность управляющей функции [2, 5], дополнительно проводили несколько психологических тестов по общепринятым методикам. Уровень запоминания изучали по методике А.Р. Лурия, устойчивость внимания и динамики работоспособности – по «Таблицам Шульте», вычисление эффективности работы, степени вработываемости и психической устойчивости выполняли по методике А.Ю. Козыревой [14]. Использовали в работе шкалу самооценки уровня тревожности Спилберга – Ханина [15]. Исследование личности по М. Люшеру проводили с использованием проективной методики на основании субъективного предпочтения цветовых стимулов (стандартных 8 цветных квадратов) [16]. Оценку результатов эмоционального состояния проводили по нашей методике: 4 балла (в начале ряда – синий, жёлтый, фиолетовый цвета, в конце – чёрный, серый, коричневый) – благоприятное эмоциональное состояние; 3 балла (допускаются красный и зелёный цвета на первых позициях; смещение серого и коричневого в середину ряда) – удовлетворительное эмоциональное состояние; 2 балла (смещение чёрного в середину ряда; синий, жёлтый, фиолетовый – на последних позициях) – неудовлетворительное эмоциональное состояние ребёнка, требуется помощь психолога, педагога; 1 балл (чёрный и серый в начале ряда; ребёнок отказывается от выполнения) – ребёнок находится в кризисном состоянии, требуется помощь специалистов (психолога, психотерапевта).

Оценку качества жизни при постковидном синдроме проводили по нашей методике [5, 17], в соответствии со шкалой (табл. 1).

Согласно данным таблицы 1, начинают анализ с оценки жизнеугрожающих симптомов (вопросы 1.1–1.4, 2.1–2.4, 4, 5.1–5.2, 6). Баллы за эти симптомы умно-

ТАБЛИЦА 1
СПЕЦИАЛЬНЫЙ ОПРОСНИК «КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ДЕТЕЙ С ПОСТКОВИДНЫМ СИНДРОМОМ»

Вопросы	Баллы			
	0	1	2	3
1. Мешает ли тебе жить головная боль? (укажи её локализацию):				
1.1. Височные области				
1.2. Затылочная область				
1.3. Теменная область				
1.4. Лобная область				

TABLE 1
SPECIAL QUESTIONNAIRE “QUALITY OF LIFE OF CHILDREN WITH POST-COVID SYNDROME”

ТАБЛИЦА 1 (продолжение)

TABLE 1 (continued)

Вопросы	Баллы			
	0	1	2	3
2. Когда возникает головная боль?				
2.1. После физической нагрузки				
2.2. После умственной нагрузки, уроков				
2.3. После пребывания в душном помещении, транспорте				
2.4. При перемене погоды				
3. Беспокоят ли тебя головокружения?				
4. Чувствуешь ли ты перебои в работе сердца?				
5. Возникает ли у тебя боль в области сердца? Если да, то какого характера?				
5.1. Колющая				
5.2. Давящая				
6. Беспокоят ли тебя боль или стеснение в груди?				
7. Чувствуешь ли ты ежедневное повышение температуры?				
8. Беспокоят ли тебя боли в мышцах и/или суставах?				
9. Беспокоят ли тебя изменения обоняния и вкуса?				
10. Беспокоят ли тебя боль в животе, нарушения стула, потеря аппетита?				
11. Беспокоит ли тебя ухудшение (нарушение) сна?				
12. Беспокоит ли тебя быстрая утомляемость, общая слабость?				
13. Возникает ли у тебя одышка во время физической нагрузки?				
14. Чувствуешь ли ты себя сильным(ой)?				
15. Возникает ли у тебя плохое настроение?				
16. Тяжело ли тебе выполнять физические нагрузки?				
17. Тяжело ли тебе сосредоточиться на выполнении уроков?				
18. Бывают у тебя раздражительность, злость, обида?				
19. Стало ли тебе трудно запоминать учебный материал?				

Примечание. 0 – никогда; 1 – иногда; 2 – часто; 3 – постоянно.

жают на 2, затем их суммируют и в соответствии со шкалой оценивают КЖ у детей с ПКС (табл. 2).

Согласно данным таблицы 2, при значении показателя КЖ ребёнка с ПКС до 15 баллов качество жизни оценивается как «отличное», при значении показателя в пределах 16–29 баллов – как «хорошее», при значении показателя в пределах 30–45 баллов – как «удовлетворительное», при значении показателя более 46 баллов – как «неудовлетворительное».

Специальный опросник «Качество жизни детей с постковидным синдромом» рассчитан на детей в возрасте от 12 до 18 лет, поскольку именно в этом возрасте дети могут описать свои субъективные ощущения и пройти психологические тесты.

Родители пациента, как и сам ребенок, были информированы о цели исследования, диагностических про-

ТАБЛИЦА 2

ШКАЛА ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ДЕТЕЙ С ПОСТКОВИДНЫМ СИНДРОМОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СУММЫ БАЛЛОВ

TABLE 2

THE SCALE OF ASSESSMENT OF THE QUALITY OF LIFE IN CHILDREN WITH POST-COVID SYNDROME DEPENDING ON THE TOTAL POINTS

Интервал	Баллы	Оценка КЖ
1	0–15	Отличное
2	16–29	Хорошее
3	30–45	Удовлетворительное
4	> 46	Неудовлетворительное

цедурах и дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Пациентка П., 13 лет, поступила в неврологическое отделение ГБУ «Городская детская клиническая больница № 5 г. Донецка» Министерства здравоохранения ДНР с жалобами на ежедневные постоянные цефалгии в лобно-височной области, возникающие после умственной нагрузки (24 балла), не купируемые приёмом анальгетиков; постоянную усталость (6 баллов); постоянное чувство тревоги (2 балла); раздражительность, плаксивость, эмоциональную лабильность (2 балла); снижение настроения (2 балла); приступообразные состояния в виде чувства страха (2 балла); со слов девочки, «вся трясётся, подкашиваются ноги»; головокружения (2 балла); снижение физической выносливости (2 балла); периодический субфебрилитет (2 балла); боли в поясничной области (2 балла); периодические сердцебиения (1 балл). Вышеописанные жалобы оказывали влияние на КЖ подростка, в том числе сделали невозможным продолжение занятий танцами, что, в соответствии с опросником «Качество жизни детей с постковидным синдромом», подтверждалось неудовлетворительной степенью КЖ (47 баллов).

Анамнез заболевания. Девочка указывает на возникновение вышеперечисленных жалоб, исключая боли в поясничной области, через 1,5 месяца после перенесённой в феврале 2022 г. COVID-19 (лабораторное подтверждение, лечение в амбулаторных условиях).

Анамнез жизни. Ребёнок рождён от 4-й беременности в сроке 39–40 недель, протекавшей на фоне обострения у матери хронического гломерулонефрита и анемии лёгкой степени, первых срочных нормальных родов, с массой тела 3480,0 г, длиной тела 50 см, оценкой по шкале Апгар 7/8 баллов. На искусственном вскармливании с первых дней жизни. Росла и развивалась соответственно возрасту. Вакцинирована в соответствии с календарём прививок. Перенесённые заболевания: острые респираторные инфекции, ветряная оспа. С 2022 г. состоит на диспансерном учёте у кардиолога по поводу диспластической кардиопатии, пролапса митрального клапана I степени, синусовой тахикардии; у ортопеда – по поводу сколиоза грудопоясничного отдела I степени, аномалии S₁₋₂, вертеброгенного болевого синдрома. До заболевания COVID-19 инфекцией занималась танцами.

Эпидемиологический анамнез. Туберкулёз, ВИЧ, венерические заболевания в семье отрицают. Дисфункции кишечника, контакта с больными COVID-19 не было. За пределы ДНР в течение последних трёх недель не выезжала.

Объективное обследование на момент поступления. Температура тела – 36,6 °C; частота дыхательных движений – 16/мин; частота сердечных сокращений – 96/мин; диастолическое артериальное давление (АД) – 120/70 мм рт. ст., систолическое АД – 110/70 мм рт. ст.

Общее состояние относительно удовлетворительное. Физическое развитие (рост – 166 см, вес – 52 кг,

окружность грудной клетки – 84 см) выше среднего гармоничное, индекс массы тела Кетле в норме. Телосложение астеническое, S-образный сколиоз. Кожные покровы чистые, розовые. Волосы, ногти не изменены. Видимые слизистые розовые, чистые, язык обложен белым налётом. Развитие подкожно-жировой клетчатки нормальное, мышечной системы – хорошее. Носовое дыхание свободное. Периферические лимфатические узлы в пределах возрастной нормы. Щитовидная железа в пределах возрастной нормы. Перкуторно над лёгкими ясный лёгочный звук. Аускультативно – везикулярное дыхание. Перкуторно – границы относительной и абсолютной сердечной тупости в пределах возрастной нормы. Аускультативно – тоны сердца громкие, ритмичные, короткий систолический шум на верхушке и в 5-й точке, без иррадиации, периодически появляется дополнительный митральный щелчок. Живот доступен глубокой пальпации, мягкий, безболезненный. Печень и селезёнка в пределах возрастной нормы. Физиологические отправления в норме.

Объективное неврологическое обследование. Интеллект соответствует возрасту. Эмоционально лабильна. Глазные щели S > D, зрачки равны. Слабость конвергенции. Движения глазных яблок в полном объёме. Язык по средней линии. Мягкое нёбо симметрично подвижно. Мышечный тонус с тенденцией к пониженному. Сухожильные рефлексы с рук D = S живые; коленные рефлексы живые, равны; ахилловы рефлексы равны, живые. Умеренно выраженный гипермобильный суставной синдром. Брюшные рефлексы вызываются. Нарушения чувствительности не выявлено. Статика и координация не нарушены.

На основании жалоб, анамнеза заболевания, анамнеза жизни и данных объективного обследования выставлен предварительный диагноз: Астеноневротический синдром с паническими атаками. S-образный сколиоз грудно-поясничного отдела I степени. Юношеский остеохондроз. Диспластическая кардиопатия. Постковидный синдром?

Для верификации диагноза проведены дополнительные исследования.

Клинический анализ крови. Лейкоциты – $7,03 \times 10^9/\text{л}$; лимфоциты – $3,14 \times 10^9/\text{л}$; содержание средних клеток – $0,63 \times 10^9/\text{л}$; гранулоциты – $3,26 \times 10^9/\text{л}$; относительное содержание лимфоцитов – 44,54 %; относительное содержание средних клеток – 8,97 %; относительное содержание гранулоцитов – 46,49 %; гемоглобин – 135 г/л; эритроциты – $4,53 \times 10^{12}/\text{л}$; гематокрит – 39,9 %; средний объём эритроцита – 88,12 фл; среднее содержание гемоглобина в эритроците – 29,82 пг; средняя концентрация гемоглобина в эритроците – 338,36 г/л; ширина распределения эритроцитов – 18,06 %; ширина распределения эритроцитов (стандартное отклонение) – 47,82 фл; тромбоциты – $211 \times 10^9/\text{л}$; средний объём эритроцита – 7,48 фл; относительная ширина распределения тромбоцитов по объёму – 19,08 %; тромбоциты – 0,16 %; лейкоцитарная формула: эозинофилы – 2 %, палочкоядерные нейтрофилы – 4 %, сегментоядерные нейтрофилы – 44 %, лимфоциты – 42 %, моноциты – 8 %, базофилы – 0 %; скорость оседания эритроцитов – 3 мм/ч.

Общий анализ мочи. Количество – 40 мл; цвет – соломенный, прозрачная; pH – нейтральный; белок – нет; глюкоза – нет; кетоновые тела – нет; билирубин – нет; уробилиноген – нет; эритроциты – 0 в поле зрения (п/зр.); лейкоциты – 3–4 в п/зр.; эпителий плоский – 8–10 в п/зр.; цилиндры – нет; слизь – нет; соли – нет; бактерии – нет.

Биохимический анализ крови. Билирубин общий – 17,4 мкмоль/л; билирубин непрямо – 4,0 мкмоль/л; аспаратаминотрансфераза – 10,9 ед/л; аланинаминотрансфераза – 14,8 ед/л; лактатдегидрогеназа – 148,88 ед/л; глюкоза – 5,2 ммоль/л; холестерин – 4,4 ммоль/л; α -амилаза – 53,3 ед/л; креатинин – 78,0 ммоль/л; мочевины – 3,8 ммоль/л; общий белок – 63,6 г/л; Ca – 2,0 ммоль/л; Na – 137,9 ммоль/л; K – 5,3 ммоль/л.

Биохимический анализ крови на острофазовые показатели. С-реактивный белок – нет; ревмофактор – отрицательный; антистрептолизин О – нет; прокальцитонин – 0,04 нг/мл; ферритин – 13,42 нг/мл; интерлейкин 6 – 3,09 нг/мл.

Коагулограмма. D-димер – 56,5 нг/мл; фибриноген – 3,2 г/л; протромбиновое время – 12,4 с; активированное частичное тромбопластиновое время – 37,4 с; международное нормализованное отношение – 1,17.

Исследование гормонов щитовидной железы. T4 свободный – 18,85 пмоль/л; тиреотропный гормон – 1,29 мкМЕ/мл; антитела к пероксидазе < 4 МЕ/мл.

Анализ методом полимеразной цепной реакции на COVID-19: отрицательный результат.

SARS-CoV-2 антитела IgG количественные к RBD-домену S-белка – 86,0 BAU/мл, что свидетельствовало о низкой вируснейтрализующей активности.

Электрокардиография: вариант возрастной нормы.

Эхокардиография: пролапс митрального клапана I степени; регургитация I степени. Полости сердца не расширены, миокард не утолщён, сократительная способность удовлетворительная.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) внутренних органов брюшной полости: нормальная эхокартина.

УЗИ щитовидной железы: нормальная эхокартина.

Электроэнцефалография: базовая биоэлектрическая активность соответствует возрастному варианту нормы.

Транскраниальное дуплексное сканирование сосудов основания мозга, ультразвуковое дуплексное сканирование сосудов шеи. Артерии основания мозга, полученные в местах анатомических ориентиров, проходимы. Цветовые картограммы потоков артерий обычного калибра. Окрашивание картограмм артерий однородное. Кровоток по правой средней мозговой артерии, левой передней мозговой артерии, задней мозговой артерии, позвоночной артерии, общей артерии симметричен по скоростным характеристикам, укладывается в диапазон скоростной нормы. Венозный отток из полости черепа без затруднений. Эхографических признаков гемодинамически значимых изменений магистральных артерий шеи не выявлено.

Таким образом, дополнительное лабораторное и инструментальное обследование не выявило изменений, которые могли бы объяснить наличие вышеописанных

жалоб (упорные цефалгии, изменения психоэмоционального статуса в виде высокой тревожности и эмоциональной лабильности, общей астении).

Исходный вегетативный тонус, исследованный по методике А.М. Вейна (в модификации Н.А. Белоконов), характеризовался симпатикотонией (8 баллов при норме менее 4 баллов) и ваготонией (11 баллов при норме менее 2 баллов) с преобладанием последней на фоне гиперсимпатикотонического показателя индекса Кердо (+11 при норме 0). Вегетативная обеспеченность, исследованная методом клиноортостатической пробы, имела асимпатикотонический вариант. Таким образом, у ребёнка наблюдался смешанный вариант вегетативной дисрегуляции с ваготонической направленностью.

Дополнительно девочке было предложено пройти несколько психологических тестов по общепринятым методикам. Способность запоминания по методике А.Р. Лурия была на высоком уровне (4 балла: запомнила 9 слов после 5-го предъявления, 8 слов – при отсроченном воспроизведении), тогда как при изучении устойчивости внимания и динамики работоспособности по таблице Шульте выявлено снижение эффективности работы (4 балла) и психической устойчивости внимания (1,2) с увеличением времени для подготовки к выполнению заданий. Результаты в исследовании шкалы самооценки уровня тревожности Спилберга – Ханина показали высокие уровни личностной (46 баллов) и ситуативной (45 баллов) тревожности. Эмоциональное состояние подростка по результатам цветового теста Люшера также было неудовлетворительным при первом и при втором выборе (1 балл).

Таким образом, у ребёнка, вероятно, после перенесённой COVID-19 инфекции, развились вегетативные, психоэмоциональные и некоторые когнитивные нарушения, придававшие существенный дискомфорт повседневной жизни и сохранявшиеся на протяжении значительного времени. Возможно, вышеописанные нейровегетативные изменения носят преимущественно функциональный характер, что позволяет надеяться на их обратимость.

В отделении ребёнку было назначено следующее лечение: режим общий; диета № 15; медикаментозная терапия, включающая атаракс по 25 мг 2 раза в день, цитофлавин по 1 таблетке 2 раза в день; физиотерапия, включающая массаж спины № 10, скат паравертебрально № 10, электросон № 10. На фоне проведённого лечения наблюдалась положительная динамика в виде снижения частоты и интенсивности головных болей (22 балла), улучшения настроения (1 балл), повышения субъективного ощущения физической выносливости (1 балл), снижения показателей АД. Повторно проведённые психологические тесты показали некоторую положительную динамику в виде снижения уровня личностной тревожности с высокого (46 баллов) до умеренного (41 балл) и тенденции эмоционального состояния к удовлетворительному по результатам цветового теста Люшера (2 балла при первом выборе и 1 балл – при втором). Также была отмечена тенденция к улучшению КЖ, которая, по результатам повторного исследования спе-

циального опросника «Качество жизни детей с постковидным синдромом», была удовлетворительной и составляла 43 балла.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический случай характеризовался астено-невротическими и вегетативными расстройствами в виде вегетативной дисфункции, повышенной тревожности и эмоциональной лабильности, некоторых нарушений когнитивных функций при отсутствии патологических изменений в дополнительных (лабораторных и инструментальных) исследованиях, отрицательно влияющих на КЖ этого пациента. Следовательно, оценка КЖ у детей с ПКС позволяет индивидуализировать подход к лечебным, профилактическим и реабилитационным мероприятиям после перенесённой COVID-19 инфекции в каждом конкретном случае, особенно при отсутствии патологических результатов дополнительных исследований, позволяющих объяснить клинические проявления ПКС. Последнее обуславливает возрастающую потребность дальнейшей разработки оценивания КЖ детей с ПКС для формирования чётких персонализированных алгоритмов медицинской коррекции и реабилитации.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Баймухамбетова Д.В., Горина А.О., Румянцев М.А., Шихалева А.А., Эль-Тарави Я.А., Бондаренко Е.Д., и др. Постковидное состояние у взрослых и детей. *Пульмонология*. 2021; 31(5): 562-570. [Baimukhambetova DV, Gorina AO, Romyantsev MA, Shikhaleva AA, El-Taravi YaA, Bondarenko ED, et al. Post-COVID condition in adults and children. *Pulmonologiya*. 2021; 31(5): 562-570. (In Russ.)]. doi: 10.18093/0869-0189-2021-31-5-562-570
2. Балыкова Л.А., Ширманкина М.В., Владимиров Д.О., Наumenko Е.И., Самошкина Е.С., Чернышова Р.А. Постковидный синдром у детей и подростков: обзор литературы и описание клинического наблюдения. *РМЖ. Мать и дитя*. 2022; 5(4): 366-372. [Balykova LA, Shirmankina MV, Vladimirov DO, Naumenko EI, Samoshkina ES, Chernyshova RA. Post-COVID syndrome in children and adolescents: A literature review and clinical case. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2022; 5(4): 366-372. (In Russ.)]. doi: 10.32364/2618-8430-2022-5-4-366-372
3. Исаева Е.П., Зайцева О.В., Локшина Э.Э., Муртазаева О.А., Зайцева С.В., Сирота Н.А., и др. Качество жизни детей после перенесенной новой коронавирусной инфекции. *Медицинский совет*. 2023; (1): 198-204. [Isaeva EP, Zaytseva OV, Lokshina EE, Murtazaeva OA, Zaytseva SV, Sirota NA, et al. Quality of life in children after a new coronavirus infection. *Medical Council*. 2023; (1): 198-204. (In Russ.)]. doi: 10.21518/ms2022-013
4. Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19),

у детей, версия 2: клинические рекомендации. М.; 2020. [Features of clinical manifestations and treatment of the disease caused by the new coronavirus infection (COVID-19) in children, version 2: Clinical guidelines. Moscow; 2020. (In Russ.)]. doi: 10.15690/pf.v17i3.2123

5. Пошехонова Ю.В., Лихобабина О.А., Махмутов Р.Ф., Бобровицкая А.И. Некоторые нейровегетативные проявления постковидного синдрома у детей (клинический случай). *Медико-социальные проблемы семьи*. 2023; 28(1): 104-108. [Poshekhonova JuV, Likhobabina OA, Makhmutov RF, Bobrovitskaya AI. Some neurovegetative manifestations of post-COVID syndrome in children (clinical case). *Medical and Social Problems of Family*. 2023; 28(1): 104-108. (In Russ.)].

6. Воробьев П.А. Рекомендации по ведению больных с коронавирусной инфекцией COVID-19 в острой фазе и при постковидном синдроме в амбулаторных условиях. *Проблемы стандартизации в здравоохранении*. 2021; (7-8): 3-96. [Vorobyov PA. Recommendations for the management of patients with coronavirus infection COVID-19 in the acute phase and post-COVID syndrome in an outpatient setting. *Health Care Standardization Problems*. 2021; (7-8): 3-96. (In Russ.)]. doi: 10.26347/1607-2502202107-08003-096

7. Серебрякова Е.Н., Жмаева Л.И. К вопросу о постковидном синдроме у детей и подростков: подходы к терминологии, патогенезу, клинике, диагностике и лечению. *Антибиотики и химиотерапия*. 2022; 67(11-12): 51-55. [Serebryakova EN, Zhmaeva LI. The issue of post-COVID syndrome in children and adolescents: Approaches to terminology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and treatment. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2022; 67(11-12): 51-55. (In Russ.)]. doi: 10.37489/0235-2990-2022-67-11-12-51-55

8. Соколовская Т.А. Постковидный синдром у детей: аналитический обзор. *Социальные аспекты здоровья населения*. 2022; 68(6). [Sokolovskaya TA. Post-COVID syndrome in children: An analytical review. *Social'nye aspekty zdorov'a naselenia*. 2022; 68(6). (In Russ.)]. URL: <https://vestnik.mednet.ru/content/view/1430/30/lang.ru> [дата доступа: 15.05.2023]. doi: 10.21045/2071-5021-2022-68-6-2

9. Taquet M, Geddes JR, Husain M, Luciano S, Harrison PJ. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236379 survivors of COVID-19: A retrospective cohort study using electronic health records. *Lancet Psychiatry*. 2021; 8: 416-427. doi: 10.1016/S2215-0366(21)00084-5

10. Miners S, Kehoe PG, Love S. Cognitive impact of COVID-19: Looking beyond the short term. *Alzheimers Res Ther*. 2020; 12(1): 170. doi: 10.1186/s13195-020-00744-w

11. Gao Y, Li T, Han M, Li X, Wu D, Xu Y, et al. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *J Med Virol*. 2020; 92(7): 791-796. doi: 10.1002/jmv.25770

12. Sorayaa GV, Ulhaq ZS. Crucial laboratory parameters in COVID-19 diagnosis and prognosis: An updated metaanalysis. *Med Clin (Barc)*. 2020; 155(4): 143-151. doi: 10.1016/j.medcli.2020.05.017

13. Белоконь Н.А., Кубергер М.Б. *Болезни сердца и сосудов у детей: руководство для врачей*; в 2 томах. М.: Медицина; 1987; 1. [Belokon NA, Kuberger MB. *Heart and vascular diseases in children: A guide for physicians*; in 2 volumes. Moscow: Meditsina; 1987; 1. (In Russ.)].

14. Методика «Таблицы Шульте». *Альманах психологических тестов*. М.; 1995: 112-116. [“Schulte tables” methodology. *Almanac of Psychological Tests*. Moscow; 1995: 112-116. (In Russ.)].
15. Прохоров О.А. (ред.). *Практикум по психологии состояний*. СПб.: Речь; 2004. [Prokhorov OA (ed.). *Workshop on the psychology of states*. Saint Petersburg: Rech; 2004. (In Russ.)].
16. Люшер М. *Цветовой тест Люшера*; пер. с англ. А. Нионовой. М.; СПб.: АСТ, Сова; 2005. [Luscher M. *Luscher color test*. Moscow; Saint Petersburg: AST; Sova; 2005. (In Russ.)]
17. Махмутов Р.Ф., Пошехонова Ю.В., Лихобабина О.А., Бобровицкая А.И. *Способ комплексной оценки качества жизни детей с постковидным синдромом*: Авторское свидетельство № 6632 Рос. Федерация; заявитель ГОО ВПО «ДОННМУ им. М. Горького». Оpubл. 25.05.2023. [Makhmutov RF, Poshekhonova YuV, Likhobabina OA, Bobrovitskaya AI. *A method for a comprehensive assessment of the quality of life of children with post-COVID syndrome*: Inventor's certificate No. 6632 of the Russian Federation. 2023. (In Russ.)].

Сведения об авторах

Махмутов Равил Фаткулисламович – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры педиатрии № 2, ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького» Минздрава России, e-mail: ravilclassic@yandex.com, <https://orcid.org/0000-0002-4562-7515>

Пошехонова Юлия Владимировна – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры пропедевтики педиатрии, ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького» Минздрава России, e-mail: ravilclassic@yandex.com, <https://orcid.org/0000-0002-4582-9715>

Лихобабина Ольга Александровна – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры общественного здоровья, здравоохранения, экономики здравоохранения, ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького» Минздрава России, e-mail: ravilclassic@yandex.com, <https://orcid.org/0009-0006-6135-7291>

Information about the authors

Ravil F. Makhmutov – Dr. Sc. (Med.), Professor at the Department of Pediatrics No. 2, M. Gorky Donetsk State Medical University, e-mail: ravilclassic@yandex.com, <https://orcid.org/0000-0002-4562-7515>

Juliya V. Poshekhonova – Cand. Sc. (Med.), Docent, Associate Professor at the Department Pediatric Propaedeutics, M. Gorky Donetsk State Medical University, e-mail: ravilclassic@yandex.com, <https://orcid.org/0000-0002-4582-9715>

Olga A. Likhobabina – Cand. Sc.(Med.), Docent, Associate Professor at the Department of Public Health, Healthcare and Healthcare Economics, M. Gorky Donetsk State Medical University, e-mail: ravilclassic@yandex.com, <https://orcid.org/0009-0006-6135-7291>

ТРАВМАТОЛОГИЯ TRAUMATOLOGY

ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ СУХОЖИЛИЯ ДЛИННОЙ ГОЛОВКИ ДВУГЛАВОЙ МЫШЦЫ ПЛЕЧА У ПАЦИЕНТОВ С СОПУТСТВУЮЩИМИ ПОВРЕЖДЕНИЯМИ ВРАЩАТЕЛЬНОЙ МАНЖЕТЫ ПЛЕЧА

Колмаков Д.О.¹,
Загородний Н.В.^{2, 3},
Королев А.В.⁴,
Ильин Д.О.⁴,
Ушкова О.Г.⁵

¹ ЧУЗ «Центральная клиническая больница "РЖД-Медицина"» (125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, 84, Россия)

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова» Минздрава России (127299, г. Москва, ул. Приорова, 10, Россия)

³ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6, Россия)

⁴ Европейская клиника спортивной травматологии и ортопедии (129110, г. Москва, Орловский пер., 7, Россия)

⁵ ООО Клиника семейной медицины «Эвкалипт» (394062, г. Воронеж, ул. Путиловская, 19а, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Колмаков Денис Олегович,
e-mail: doctor.kolmakov@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Введение. Сухожилие длинной головки двуглавой мышцы плеча (ДГДМП) играет важную роль в возникновении боли в плечевом суставе. Тактика хирургии остаётся дискуссионной. Существует два подхода – тенотомия сухожилия ДГДМП и тенodes. Оба имеют положительные и отрицательные стороны. Также нет единого мнения об эффективной позиции выполнения тенодеза. **Цель.** Оценить гистологическое строение различных участков сухожилия длинной головки двуглавой мышцы плеча, которые могут являться причинами стойкого болевого синдрома.

Материалы и методы. В данном исследовании изучена гистологическая структура сухожилия ДГДМП у 12 пациентов 18–59 лет с хронической болью в передней части плеча с сопутствующим повреждением сухожилий надостной и подлопаточной мышц. Во всех случаях при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) были диагностированы изменения, согласно которым выполнить внутрисуставной тенodes не представлялось возможным. Пациенты были разделены на две группы в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения: молодые (18–44 года) и среднего возраста (45–59 лет). Всем пациентам была проведена артроскопия с выполнением субпекторального тенодеза и коррекцией сопутствующей патологии. Полученные макропрепараты разделены на три зоны: проксимальная область, межбугорковая зона и область ниже межбугорковой борозды. Все материалы отправлены на гистологическое исследование.

Выявлено, что наиболее распространённые изменения происходят в области межбугорковой борозды во всех категориях, однако в группе среднего возраста признаки воспаления и дегенерации в равной степени проявляются и в данной зоне, и в проксимальной части сухожилия.

Выводы. Пациентам молодого и среднего возраста с повреждением сухожилий надостной и подлопаточной мышц и признаками хронического тендинита сухожилия ДГДМП, выраженными структурными изменениями по данным МРТ-диагностики следует выполнять процедуру субпекторального тенодеза; также необходимо учитывать анатомические особенности сухожилия и возможные хирургические риски.

Ключевые слова: повреждение длинной головки бицепса, боль, гистология, тенотомия, тенodes, вращательная манжета

Статья поступила: 28.07.2023

Статья принята: 10.04.2024

Статья опубликована: 31.05.2024

Для цитирования: Колмаков Д.О., Загородний Н.В., Королев А.В., Ильин Д.О., Ушкова О.Г. Гистологические особенности строения сухожилия длинной головки двуглавой мышцы плеча у пациентов с сопутствующими повреждениями вращательной манжеты плеча. *Acta biomechanica scientifica*. 2024; 9(2): 191–202. doi: 10.29413/ABS.2024-9.2.19

HISTOLOGICAL FEATURES OF THE STRUCTURE OF THE LONG HEAD OF BICEPS BRACHII TENDON IN PATIENTS WITH CONCOMITANT INJURIES OF THE ROTATOR CUFF

Kolmakov D.O.¹,
Zagorodniy N.V.^{2,3},
Korolev A.V.⁴,
Ilyin D.O.⁴,
Ushkova O.G.⁵

¹ Central Clinical Hospital
of RZD-Medicine
(Volokolamskoye highway 84,
Moscow 125367, Russian Federation)

² National Medical Research Center
of Traumatology and Orthopedics
named after N.N. Priorov (Priorova str. 10,
Moscow 127299, Russian Federation)

³ Peoples' Friendship University of Russia
named after Patrice Lumumba
(Miklukho-Maklaya str. 6, Moscow 117198,
Russian Federation)

⁴ European Clinic of Sports Traumatology
and Orthopedics (Orlovsky lane 7,
Moscow 129110, Russian Federation)

⁵ "Evkalipt" Family Medicine Clinic LLC
(Putilovskaya str. 19a, Voronezh 394062,
Russian Federation)

Corresponding author:
Denis O. Kolmakov,
e-mail: doctor.kolmakov@mail.ru

ABSTRACT

Background. The long head of biceps brachii tendon plays an important role in shoulder pain. Surgical tactics remain controversial. There are two approaches: tenotomy of the long head of biceps brachii tendon and tenodesis. Both have positive and negative sides. There is also no consensus on the effective position for performing tenodesis.

The aim. To assess the histological structure of various parts of the long head of biceps brachii tendon, which may be the causes for persistent pain syndrome.

Materials and methods. In this study, we examined the histological structure of the long head of biceps brachii tendon in 12 patients aged 18–59 years having chronic anterior shoulder pain with concomitant damage to the supraspinatus and subscapularis tendons. In all cases, magnetic resonance imaging (MRI) revealed changes that made it impossible to perform intraarticular tenodesis. Patients were divided into two groups according to the World Health Organization classification: young (18–44 years) and middle-aged (45–59 years). All patients underwent arthroscopy with subpectoral tenodesis and correction of concomitant pathology. The obtained macropreparations are divided into three zones: the proximal zone, the intertubercular zone and the zone below the intertubercular groove. All macropreparations were sent for histological examination.

It was revealed that the most common changes occur in the area of the intertubercular groove in all categories, however, in the middle-aged group, the signs of inflammation and degeneration are equally evident in this zone and in the proximal part of the tendon.

Conclusions. Young and middle-aged patients with damage to the tendons of the supraspinatus and subscapularis muscles and signs of chronic tendinitis of the long head of biceps brachii tendon tendon and pronounced structural changes according to MRI should undergo a subpectoral tenodesis procedure; it is also necessary to take into account the anatomical features of the tendon and possible surgical risks.

Key words: injury of the long head of the biceps, pain, histology, tenotomy, tenodesis, rotator cuff

Received: 28.07.2023
Accepted: 10.04.2024
Published: 31.05.2024

For citation: Kolmakov D.O., Zagorodniy N.V., Korolev A.V., Ilyin D.O., Ushkova O.G. Histological features of the structure of the long head of biceps brachii tendon in patients with concomitant injuries of the rotator cuff. *Acta biomechanica scientifica*. 2024; 9(2): 191–202. doi: 10.29413/ABS.2024-9.2.19

ВВЕДЕНИЕ

Роль сухожилия длинной головки двуглавой мышцы плеча (ДГДМП) в формировании болевого синдрома в переднем отделе плечевого сустава очень велика [1, 2]. По данным многих авторов, общая частота обращения пациентов с болью в плечевом суставе в популяции составляет от 9,5 до 14,7 на 1000 человек населения, и подавляющее большинство случаев связаны с вовлечением сухожилий вращательной манжеты плеча (ВМП) [3, 4]. По данным F.A. Barber, R.J. Friedman, M. Khazzam, основную роль в генезе болевого синдрома, связанного с сухожилием ДГДМП, играет внутрисуставная часть сухожилия, однако часть сухожилия, которая пролегает в межбугорковой борозде (МББ), также имеет значение в формировании боли [5, 6].

Лечение данной патологии может быть как консервативным, так и хирургическим [7, 8]. Консервативное лечение включает в себя применение нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) и локальную инъекционную терапию глюкокортикостероидами (ГКС), применение плазмы, обогащённой тромбоцитами, физиотерапевтические процедуры и лечебную физкультуру [9–11].

Хирургическое лечение включает в себя процедуры тенотомии или тенодеза с коррекцией сопутствующей патологии ВМП [12–14].

ОБОСНОВАНИЕ

Ещё в 2011 г. F. Elser и соавт. предложили обзор анатомических и биомеханических свойств сухожилия ДГДМП и представили на основании собранных данных подход к текущим стратегиям лечения нарушений сухожилия ДГДМП [15]. Однако авторы в своём исследовании отмечают, что функция сухожилия ДГДМП и его роль в кинематике плечевого сустава в настоящее время остаются понятными лишь частично из-за сложности биомеханических исследований на кадаверном материале и *in vivo*.

M. Sarmiento также отмечал, что сухожилие ДГДМП имеет хорошо известную анатомию, однако его функциональные характеристики точно не описаны [16]. Чётко выделены различные формы проксимального отдела сухожилия ДГДМП и внутрисуставной части, важные для правильной интерпретации его вклада в патологию плеча, а также методики лечения. Знания о его биомеханике получены в основном из исследований кадаверного материала, которые часто противоречат друг другу. Уже несколько исследований *in vivo* указывают на стабилизирующее действие сухожилия ДГДМП, которое также является депрессором головки плеча спереди [17]. Изолированно его патологию редко выделяют, поскольку почти всегда жалобы коррелируют с патологией вращательной манжеты или верхней суставной губы лопатки. Боль в передней части плеча является начальным симптомом патологии сухожилия ДГДМП. Описано достаточное количество клинических тестов, и только их комбинация обеспечивает лучшие чувствительность и специ-

фичность при данной патологии [18, 19]. МРТ и динамическое ультразвуковое исследование, артроскопические методы диагностики способны улучшить правильную диагностику патологии сухожилия ДГДМП.

Клинически диагностировать патологию длинной головки сухожилия двуглавой мышцы сложно. В своей работе J.Y. Kim и соавт. также отмечают, что высокая диагностическая эффективность была достигнута, когда в качестве диагностических критериев были установлены по крайней мере два патологических признака: характерные изменения на МРТ, совпадающие с данными клинических тестов [5].

X.M. Zhu и соавт. предположили, что длинная головка двуглавой мышцы плеча является хорошо известным «генератором боли» в плече. Тендинит, нестабильность и разрыв сухожилия охватывают большинство симптоматических проявлений. Постановка клинического диагноза может быть затруднена, особенно учитывая результаты неспецифического физикального обследования. Лечение повреждений данного сухожилия также должно включать поиск и другой патологии плеча, поскольку оно часто не является изолированной находкой [8].

D.F.P. van Deurzen и соавт. подчеркнули вариабельность анатомии сухожилия ДГДМП и предположили минимальную роль в подъёме и стабильности плеча у здоровых людей. Напротив, у пациентов с разрывами вращательной манжеты происходит значительное смещение сухожилия ДГДМП в проксимальном отделе, что предполагает возникновение болевого синдрома [20].

Точная причина болевого синдрома остаётся дискуссионной, однако при анализе гистологических препаратов доказано, что болевой синдром может быть вызван дегенеративными, равно как и воспалительными изменениями сухожилия [6]. Однако вклад сухожилия ДГДМП в воспалительные процессы в плече остаётся неясным. В исследовании J. Schmalzl и соавт. были охарактеризованы воспалённые и невоспалённые анатомические препараты пациентов с болевым синдромом в переднем отделе плеча по признакам воспаления [17]. В группе тендинитов были обнаружены признаки тендинопатии, такие как дезорганизация коллагена, инфильтрация воспалительными клетками, неоваскуляризация и обширная нейронная иннервация. По сравнению с невоспалёнными образцами воспалённые препараты сухожилия ДГДМП показали значительно повышенную экспрессию гена маркера воспаления. Структурные и биомолекулярные различия обеих групп предполагают, что само сухожилие действует как важный генератор боли в плечевом суставе. Эти результаты могут, с одной стороны, способствовать пониманию биомолекулярного генеза тендинита ДГДМП, а с другой – предоставить возможности для новых терапевтических подходов.

Анатомические особенности сухожилия достаточно описаны в литературе [6, 7]. Верхняя часть сухожилия ДГДМП начинается от верхней части губы суставного отростка лопатки, формирует изгиб по мере вхождения в межбугорковую борозду. Последняя является одним из стабилизаторов сухожилия ДГДМП. Передняя

часть МББ закрыта удерживателем, который формирует-ся волокнами верхней плечелопаточной и клювовидно-плечевой связок, волокнами сухожилий надостной (СНМ) и подлопаточной (СПМ) мышц, а также прикреплением сухожилия большой грудной мышцы (БГМ) и серповидной связкой. Далее сухожилие ДГДМП, проходя борозду, лежит непосредственно под межбугорковой бороздой на диафизе плечевой кости, находясь под сухожилием большой грудной мышцы [18].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценить гистологическое строение различных участков сухожилия длинной головки двуглавой мышцы плеча, которые могут являться причинами стойкого болевого синдрома в переднем отделе плеча.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование вошли 15 пациентов с хроническим болевым синдромом в переднем отделе плеча, обратившиеся за медицинской помощью в 2020–2021 гг. в ЧУЗ «Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина». Все пациенты были анкетированы до оперативного вмешательства, а также через 12 месяцев после него.

Этическая экспертиза. Пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании и дали согласие на обработку и публикацию клинического материала. Исследование одобрено этическим комитетом ЧУЗ «Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина»» (выписка из протокола заседания № 14-23 от 27.09.2023).

Для отбора были выбраны следующие критерии включения:

- наличие положительных симптомов вовлечения сухожилия ДГДМП (болезненность при пальпации МББ, положительные тесты Speed's, O'Brien, Uppercut);
- наличие стойкого болевого синдрома в переднем отделе плеча, оцененного по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), и функции сустава, оцененной по шкале ASES (American Shoulder and Elbow Surgeons);
- отсутствие эффекта от предшествующего консервативного лечения;
- наличие сопутствующего повреждения сухожилия надостной и подлопаточной мышц.

Критериями невключения являются:

- предшествующие оперативные вмешательства на данном плечевом суставе;
- выраженный остеоартрит плечевого сустава, консервативное лечение с использованием кортикостероидов;
- повреждение сухожилия ДГДМП по типу SLAP (superior labrum anterior to posterior).

После применения критериев включения и невключения 3 пациента были исключены из исследования ввиду выраженного остеоартрита плечевого сустава. Отобрано 12 пациентов для анализа. 3 пациента не вошли

в исследование по причине выраженного остеоартрита в исследуемом плечевом суставе.

Всех пациентов разделили на две возрастные группы, согласно классификации Всемирной организации здравоохранения: группа I – 18–44 года; группа II – 45–59 лет.

В каждую группу вошло по 6 пациентов. Всем пациентам были проведены следующие обследования:

- физикальный осмотр с тестированием на вовлечение в болевой синдром сухожилия ДГДМП (указанного в критериях включения);
- анкетирование с использованием шкал ВАШ и ASES;
- стандартная подготовка для проведения оперативного вмешательства (общеклинические анализы крови, мочи, биохимические анализы крови, электрокардиограмма, заключение терапевта, преоперационный осмотр анестезиолога для проведения общей анестезии);
- рентгенография плечевого сустава в трёх стандартных проекциях;
- магнитно-резонансная томография плечевого сустава.

Пациентам проводили артроскопию плечевого сустава под общей анестезией в положении «пляжного кресла» с тракцией оперируемой конечности по оси и грузом до 3 кг. Выполняли субпекторальный анкерный тенodes с коррекцией внутрисуставных повреждений сухожилий ВМП. Пример МРТ-изменений сухожилия ДГДМП показан на рисунке 1.

По данным литературы, нет однозначного мнения о том, какую процедуру стоит использовать – тенотомию или тенodes [6, 14, 15]. Хотя и тенотомию, и тенodes часто используют при повреждениях сухожилий длинной головки бицепса, остаются разногласия относительно того, какой метод лучше с точки зрения боли, функциональности, осложнений и косметического результата. Тенотомия и тенodes обеспечивают удовлетворительный исход при повреждениях сухожилия ДГДМП. С точки зрения снижения болевого синдрома различий между методами не было, но у пациентов, перенёсших тенотомию, косметические результаты были хуже [12, 16]. В свою очередь Р. MacDonald и соавт. подтвердили, что тенотомия и тенodes в качестве лечения повреждений длинной головки сухожилия двуглавой мышцы плеча приводят к хорошим субъективным результатам, но в группе тенотомии наблюдается более высокая частота деформации по типу Popeye [6, 21].

Уровень тенодеза также остаётся дискуссионным. В. Diplock и соавт. в своём систематическом обзоре показали, что артроскопический супрапекторальный тенodes и открытый субпекторальный тенodes – это два варианта хирургического лечения патологии сухожилия ДГДМП, при выполнении которых нет статистически значимой разницы в клинических результатах [22, 23].

Для нашего исследования были отобраны 12 пациентов с выраженными патологическими изменениями в области сухожилия ДГДМП, у которых не представлялось возможным выполнить супрапекторальный тенodes ввиду значительных дегенеративных изменений сухожилия по данным МРТ [5, 24].



РИС. 1.

Выраженное дегенеративно-воспалительное изменение сухожилия длинной головки двуглавой мышцы плеча по данным МРТ (указано стрелкой)

FIG. 1.

Severe degenerative-inflammatory changes in the long head of biceps brachii tendon according to MRI (indicated by an arrow)

Также производили интраоперационную артроскопическую оценку сухожилия ДГДМП путём его визуализации при затягивании части, лежащей в МББ, с помощью зажима в полость сустава. Неизменённое сухожилие артроскопически выглядит так, как показано на рисунке 2.



РИС. 2.

Артроскопическая картина нормального сухожилия длинной головки двуглавой мышцы плеча

FIG. 2.

Arthroscopic pattern of a normal long head of biceps brachii tendon

К артроскопическим признакам патологически изменённого СДГБ относили гиперемию синовиальной оболочки, утолщение сухожилия, частичный разрыв волокон сухожилия (представлены на рисунке 3).

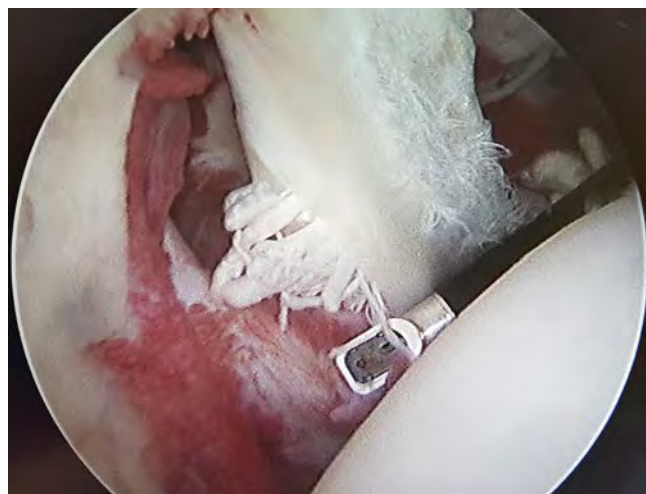


РИС. 3.

Артроскопическая картина сухожилия длинной головки двуглавой мышцы плеча с признаками дегенеративно-воспалительных изменений

FIG. 3.

Arthroscopic pattern of the long head of biceps brachii tendon with signs of degenerative-inflammatory changes

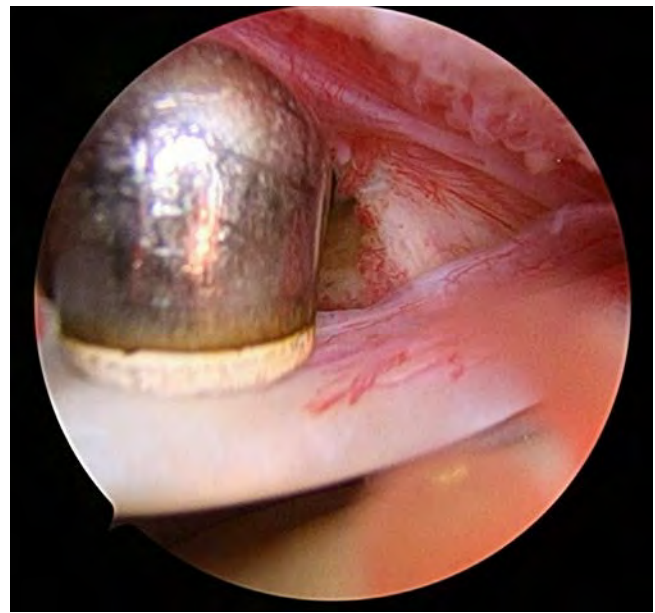
Пациентам выполняли процедуру тенотомии, т. е. отсечения проксимальной части сухожилия от суставного отростка лопатки. Данную процедуру проводили при помощи абляционного электрода, как показано на рисунке 4, таким образом, чтобы зона отсечения проходила как можно ближе к суставному отростку, вместе с небольшой порцией переднего и заднего отделов суставной губы лопатки, не травмируя суставную поверхность.

После выполнения процедуры тенотомии по стандартной методике обеспечивали доступ к нижнему краю сухожилия большой грудной мышцы и сухожильно-мышечному переходу сухожилия ДГДМП. Сухожилие БГМ отводили кверху сразу под контуром сухожилия БГМ в области её крепления к плечевой кости, выделяли в рану сухожилие ДГДМП. Затем отсекали свободную сухожильную часть СДГБ, оставляя 15 мм сухожилия от сухожильно-мышечного перехода по P.J. Denard и соавт. с целью сохранения при рефиксации параметров длины – натяжение [7]. Затем производили рассверливание кортикального слоя плечевой кости ниже сухожилия большой грудной мышцы, устанавливали анкерный фиксатор в плечевую кость; дистальный свободный конец сухожилия ДГДМП прошивали нитями из анкерного фиксатора швами по типу Krackow (рис. 5).

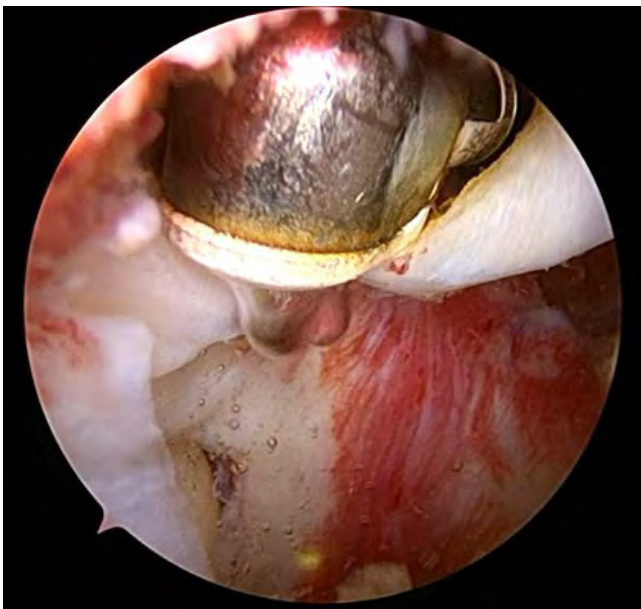
Далее производили хирургическую коррекцию сопутствующей патологии. Во время проведения артроскопии при выявлении разрыва сухожилия надостной мышцы проводили реконструкцию сухожилия. При поврежде-



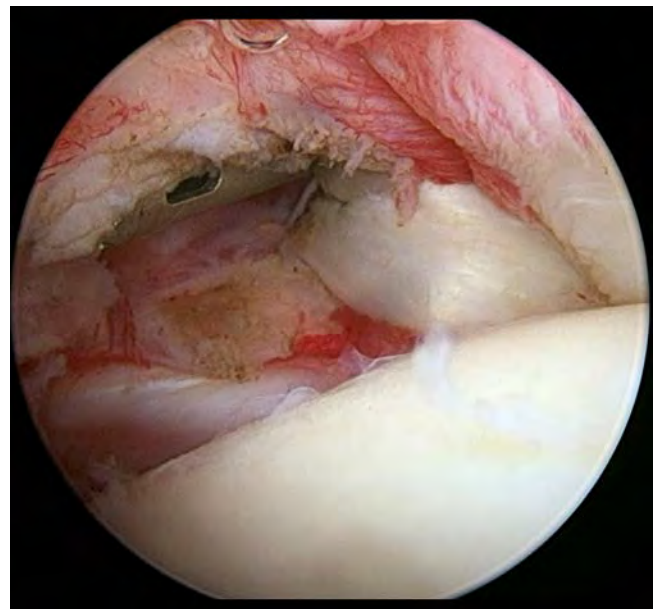
a



б



в



г

РИС. 4.

Артроскопическая картина тенотомии сухожилия длинной головки двуглавой мышцы плеча: **a** – осмотр сухожилия; **б** – подготовка к процедуре тенотомии; **в** – тенотомия сухожилия; **г** – итоговый вид отсечённого сухожилия в межбугорковой борозде

FIG. 4.

Arthroscopic pattern of the tenotomy of long head of biceps brachii tendon: **a** – examination of the tendon; **б** – preparing for the tenotomy procedure; **в** – tenotomy of the tendon; **г** – final view of the dissected tendon in the intertubercular groove

дениях CHM по типу PASTA (partial articular supraspinatus tendon avulsion) выполнялся транссухожильный шов, а при полнслойном разрыве CHM накладывался одно- или двурядный шов, исходя из возраста пациента и требований к нагрузке и функции конечности. При выявлении разрывов верхней порции сухожилия подлопаточной мышцы также производилась анкерная фиксация повреждённой части.

После реконструктивного этапа проводили общую оценку со стороны сустава и со стороны субакромиального пространства, выполняли иссечение субакромиальной бурсы, обработку и ушивание артроскопических доступов, обработку раствором антисептика с наложением асептической повязки и затем иммобилизацию отводящим ортезом на срок от 4 до 6 недель в зависимости от объёма повреждений.

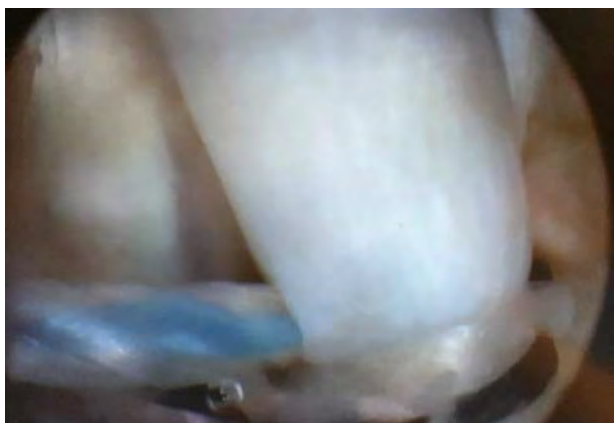


РИС. 5.

Артроскопический вид фиксированного сухожилия длинной головки двуглавой мышцы плеча ниже сухожилия большой грудной мышцы

FIG. 5.

Arthroscopic pattern of a fixed long head of biceps brachii tendon below the pectoralis major tendon

ИСХОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Полученный в результате тенодеза макропрепарат (рис. 6) разделили на три участка: проксимальный отдел, область МББ и область мышечно-сухожильного перехода (пример показан на рисунке 7).



РИС. 6.

Макропрепарат сухожилия длинной головки двуглавой мышцы плеча

FIG. 6.

Macropreparation of the long head of biceps brachii tendon

Каждую часть фиксировали в 40%-м растворе формалина и отправляли на гистологическое исследование. Способ окраски – гематоксилин-эозин.

Макроскопически на данном препарате хорошо видны участки выраженного воспаления синовиальной оболочки сухожилия ДГДМП.

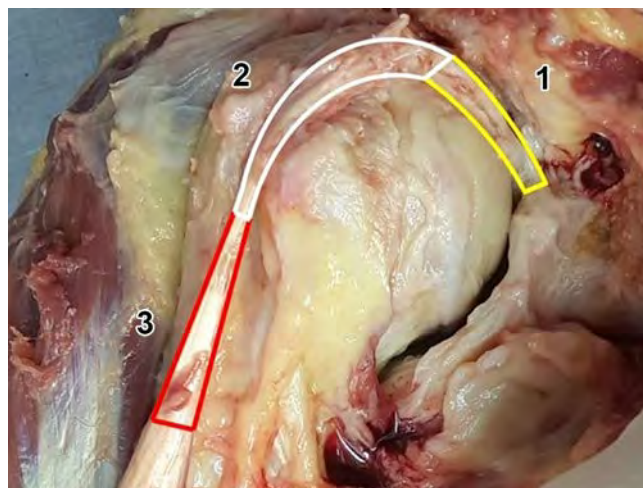


РИС. 7.

Три условные зоны сухожилия длинной головки двуглавой мышцы плеча: 1 – проксимальный отдел длинной головки двуглавой мышцы плеча от места отхождения суставного отростка лопатки; 2 – область межбугорковой борозды; 3 – зона мышечно-сухожильного перехода длинной головки двуглавой мышцы плеча

FIG. 7.

Three conditional zones of the long head of biceps brachii tendon: 1 – proximal part of the long head of biceps brachii from the origin of the articular process of the scapula; 2 – intertubercular groove zone; 3 – zone of the tendomuscular junction of long head of biceps brachii

При исследовании оценивали следующие параметры: морфологию теноцитов и непосредственно изменение их окраски, наличие или отсутствие неоваскуляризации и архитектуру коллагеновых волокон.

В норме гистологическая картина сухожилия ДГДМП выглядит так, как показано на рисунке 8.

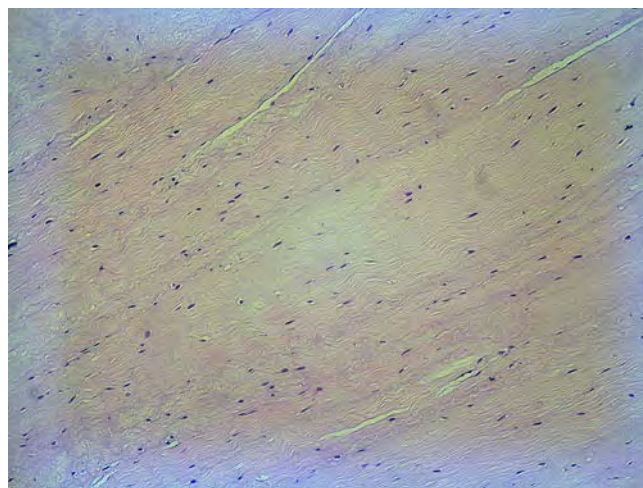


РИС. 8.

Нормальное гистологическое строение сухожилия длинной головки двуглавой мышцы плеча. Окраска гематоксилин-эозином; увеличение $\times 100$

FIG. 8.

Normal histological structure of the long head of biceps brachii tendon. Hematoxylin and eosin staining; magnification $\times 100$

При исследовании различных зон сухожилия ДГДМП с патологическими воспалительными и дегенеративными изменениями у пациентов с признаками тендинопатии с сопутствующими повреждениями сухожилий вращательной манжеты плеча получили гистологическую картину, представленную на рисунках 9–11 (представлен препарат сухожилия ДГДМП пациента 50 лет с сопутствующим повреждением сухожилия надостной и подлопаточной мышц).

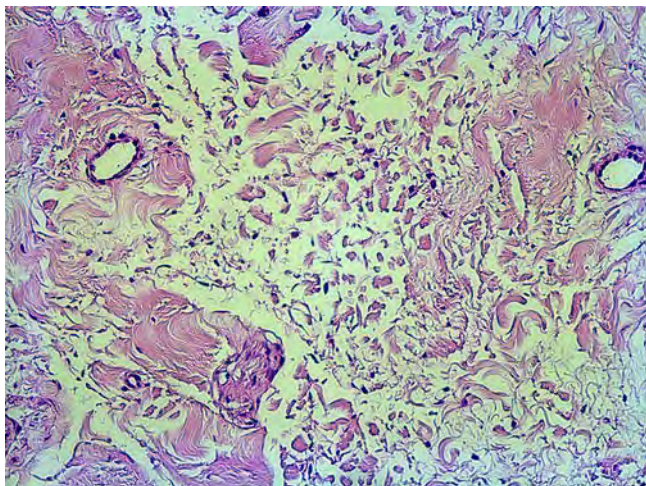


РИС. 9.
Гистологическое строение проксимального отдела сухожилия длинной головки двуглавой мышцы плеча. Окраска гематоксилин-эозином; увеличение $\times 100$

FIG. 9.
Histological structure of the proximal long head of biceps brachii tendon. Hematoxylin and eosin staining; magnification $\times 100$

В проксимальном отделе определяются зоны умеренного отёка и дегенерации волокнистой ткани.

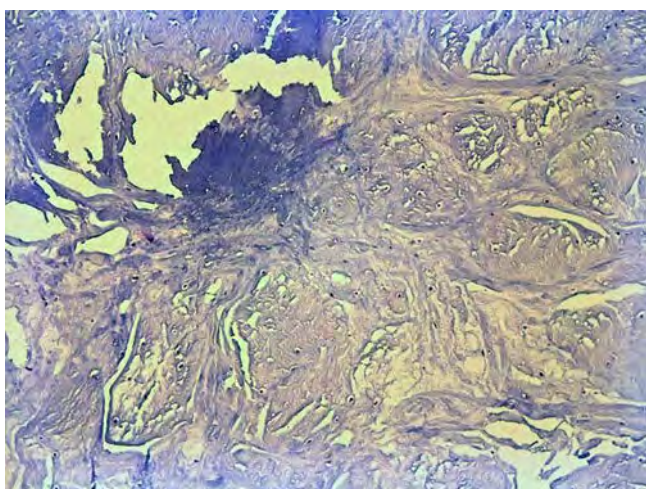


РИС. 10.
Гистологическое строение сухожилия длинной головки двуглавой мышцы плеча в области межбугорковой борозды. Окраска гематоксилин-эозином; увеличение $\times 100$

FIG. 10.
Histological structure of the long head of biceps brachii tendon in the intertubercular groove zone. Hematoxylin and eosin staining; magnification $\times 100$

В зоне МББ патологические изменения наиболее выражены в средней части – здесь отмечаются участки дегенерации и фибриноидного некроза волокнистой ткани.

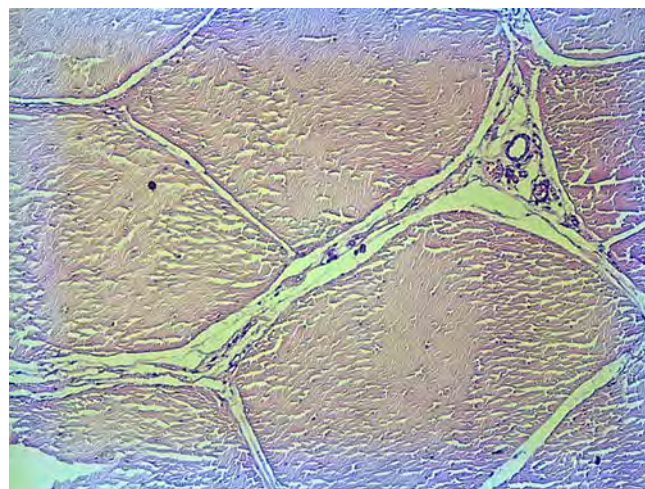


РИС. 11.
Гистологическое строение сухожилия длинной головки двуглавой мышцы плеча в области мышечно-сухожильного перехода. Окраска гематоксилин-эозином; увеличение $\times 100$

FIG. 11.
Histological structure of the long head of biceps brachii tendon in the tendomuscular junction zone. Hematoxylin and eosin staining; magnification $\times 100$

В области мышечно-сухожильного перехода дистальная часть сухожилия имеет обычное строение с незначительным отёком и дегенеративными изменениями.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследовании отдельно оценивались как наличие воспалительного компонента, так и дегенеративные изменения сухожилия ДГДМП. Воспалительные изменения в виде лейкоцитарной реакции и лимфоидной инфильтрации свидетельствуют о наличии болевого синдрома; дегенеративные изменения значимы с точки зрения возможных разрывов сухожилия ДГДМП.

В группе I (18–44 года) при оценке воспалительных изменений были получены следующие результаты:

- в проксимальном отделе изменений не выявлено у 5 (83,3 %) пациентов, незначительные очаговые изменения с признаками отёка отмечены только у 1 (16,7 %) пациента;
- в зоне МББ наблюдается выраженная перестройка с признаками лимфоидной инфильтрации сухожилия ДГДМП, а также значительные воспалительные изменения у всех пациентов (100 %);
- в дистальной части умеренная лейкоцитарная и лимфоцитарная реакция выявлена у 4 (66,7 %) пациентов.

В данной группе воспалительные изменения присутствуют в большей степени в области МББ, в меньшей

степени – в области мышечно-сухожильного перехода. В проксимальном отделе патологические изменения наблюдаются крайне редко.

В возрастной группе II (45–59 лет) получены следующие результаты:

- в проксимальном отделе и в зоне МББ у всех пациентов (100 %) выявлена выраженная гипертрофия синовиальной оболочки с лейкоцитарной реакцией сухожилия ДГДМП;
- в дистальной части умеренный гипертрофический отёк сухожилия ДГДМП наблюдается у 5 (83,7 %) пациентов, в 1 (16,7 %) случае – незначительные воспалительные изменения.

Суммарно у пациентов среднего возраста патологические воспалительные изменения наблюдаются во всех отделах сухожилия ДГДМП с максимальной перестройкой в проксимальном отделе и в области МББ.

При оценке дегенеративных изменений сухожилия ДГДМП в группе I (18–44 года) получены следующие результаты:

ТАБЛИЦА 1
ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СУХОЖИЛИЯ
ДЛИННОЙ ГОЛОВКИ ДВУГЛАВОЙ МЫШЦЫ ПЛЕЧА

Характеристика воспалительных изменений сухожилия ДГДМП	Группа I (чел.)	Группа II (чел.)
Наличие лимфоидной инфильтрации в проксимальном отделе	1	6
Наличие лимфоидной инфильтрации в средней зоне	6	6
Наличие лимфоидной инфильтрации в дистальном отделе	4	5

ТАБЛИЦА 2
ДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СУХОЖИЛИЯ ДЛИННОЙ
ГОЛОВКИ ДВУГЛАВОЙ МЫШЦЫ ПЛЕЧА

Характеристика дегенеративных изменений сухожилия ДГДМП	Группа I (чел.)	Группа II (чел.)
Дистрофические изменения в проксимальном отделе	0	6
Дистрофические изменения в средней зоне	6	6
Дистрофические изменения в дистальном отделе	2	5

• в проксимальном отделе признаков дегенеративно-дистрофических изменений не выявлено у 100 % пациентов;

• в зоне МББ выраженная перестройка с признаками дистрофических изменений сухожилия ДГДМП выявлена во всех случаях (100 %);

• в дистальной части умеренные структурные дегенеративные изменения наблюдаются у 2 (33,3 %) пациентов.

В данной группе дегенеративные изменения присутствуют в большей степени в области МББ, в меньшей степени – в области мышечно-сухожильного перехода. В проксимальном отделе патологические изменения не наблюдаются.

В возрастной группе II (45–59 лет) получены следующие результаты:

• в проксимальном отделе и в зоне МББ умеренная деструкция сухожилия ДГДМП наблюдается у всех пациентов (100 %), а также необходимо отметить, что в 1 случае были выявлены уже участки некроза сухожилия ДГДМП;

TABLE 1
INFLAMMATORY CHANGES IN THE LONG HEAD OF BICEPS
BRACHII TENDON

TABLE 2
DEGENERATIVE CHANGES IN THE LONG HEAD OF BICEPS
BRACHII TENDON

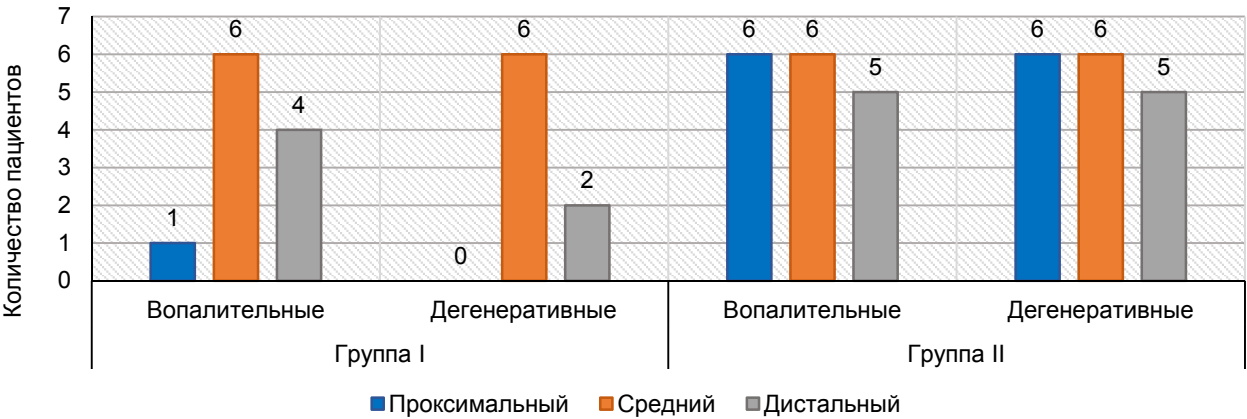


РИС. 12.
Распределение воспалительных и дегенеративных изменений сухожилия длинной головки двуглавой мышцы плеча по возрастным группам

Fig. 12.
Distribution of inflammatory and degenerative changes in the long head of biceps brachii tendon by age group

- в дистальной части у 5 (83,7 %) пациентов наблюдались дегенеративные изменения сухожилия ДГДМП, в 1 (16,7 %) случае – незначительные структурные изменения.

В итоге у пациентов среднего возраста патологические дегенеративные изменения наблюдаются во всех отделах сухожилия ДГДМП с максимальной перестройкой в проксимальном отделе и в области МББ.

Полученные результаты гистологического исследования для удобства интерпретации суммарно представлены в таблицах 1 и 2.

Итоговый вид изменений представлен на рисунке 12.

ОБСУЖДЕНИЕ

У пациентов группы I воспалительные изменения присутствуют в большей степени в области МББ, в меньшей степени – в области мышечно-сухожильного перехода. У пациентов группы II воспалительные изменения наблюдаются во всех отделах сухожилия ДГДМП с максимальной перестройкой в проксимальном отделе и в области МББ.

Дегенеративные изменения в группе I присутствуют в большей степени также в области МББ, в меньшей степени – в области мышечно-сухожильного перехода. В проксимальном отделе патологические изменения не наблюдаются.

В группе II дегенеративные изменения наблюдаются во всех отделах сухожилия ДГДМП с максимальной перестройкой в проксимальном отделе и в области МББ.

Исследуя полученные результаты, можно сделать следующие выводы: воспалительные изменения сухожилия ДГДМП в первую очередь встречаются в области МББ во всех возрастных группах, однако признаки дегенеративных изменений наиболее характерны для пациентов средней возрастной группы.

При наличии выраженных воспалительных и дегенеративных изменений в области сухожилия ДГДМП у пациентов молодого и среднего возраста с учётом полученных результатов стоит обратить внимание на следующие аспекты:

- при планировании оперативного лечения стоит уделять особое внимание МРТ-диагностике сухожилия ДГДМП;
- применение локальной инъекционной терапии ГКС может привести к дегенеративным разрывам сухожилия ДГДМП у пациентов средней возрастной группы;
- необходимо в полном объёме корректировать сопутствующую патологию сухожилий вращательной манжеты плеча;
- при выраженных дегенеративных изменениях или признаках повреждения сухожилия ДГДМП в области МББ и в зоне мышечно-сухожильного перехода стоит рассмотреть возможность выполнения субпекторального тенотомии.

Наши выводы согласуются с авторитетными литературными источниками [6, 7, 11, 12, 25].

Важно отметить, что, по данным С.С. Буркхарда и соавт., сухожилие ДГДМП значительно истончается в дистальном отделе, поэтому стоит учитывать его размеры при процедуре субпекторального тенотомии, так как есть риск несостоятельности рефиксации [7]. Также стоит понимать, что для данного способа необходимо сформировать дополнительный оперативный доступ, что может стать риском появления осложнений в виде повреждения лежащего рядом сосудисто-нервного пучка и повышения риска инфекционных осложнений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Одной из причин болевого синдрома в переднем отделе плеча являются воспалительные и дегенеративные изменения сухожилия ДГДМП. Гистологические изменения сухожилия в области МББ и дистальнее выхода из неё предполагают выполнение тенотомии ниже уровня сухожилия большой грудной мышцы, однако необходимо учитывать анатомические особенности и возможные хирургические риски.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Миронов С.П., Ломтатидзе Е.Ш., Цыкунов М.Б., Соломин М.Ю., Поцелуйко С.В., Ломтатидзе В.Е., и др. *Плечелопаточный болевой синдром*. Волгоград: Издательство ВолгМУ; 2006. [Mironov SP, Lomtadidze ESh, Tsykunov MB, Solomin MYu, Potseluyko SV, Lomtadidze VE, et al. *Subacromial pain syndrome*. Volgograd: Volgograd State Medical University; 2006. (In Russ.)].
2. Chen RE, Voloshin I. Injury to the long head of the biceps: Treatment options and decision-making. *Sports Med Arthrosc Rev*. 2018; 26(3): 139-144. doi: 10.1097/JSA.0000000000000206
3. Архипов С.В. *Посттравматическая нестабильность и заболевания вращательной манжеты плеча*: автореф. дис. ... докт. мед. наук. М.; 1998 [Arkhipov SV. *Posttraumatic instability and rotator cuff diseases*: Abstract of the Thesis of Dr. Sc. (Med.). Moscow; 1998. (In Russ.)].
4. Аскерко Э.А. *Реконструктивная хирургия застарелых повреждений и заболеваний вращательной манжеты плеча у лиц среднего и пожилого возраста*: автореф. дис. ... докт. мед. наук. М.; 2012. [Askerko EA. *Reconstructive surgery of chronic injuries and diseases of the rotator cuff in middle-aged and elderly people*: Abstract of the Thesis of Dr. Sc. (Med.). Moscow; 2012. (In Russ.)].
5. Kim JY, Ree SM, Ree YG. Accuracy of MRI in the diagnosis of intra-articular pathology of the long head of the biceps tendon: Results with a large cohort of patients. *BMC Musculoskelet Disord*. 2019; 20(1): 270. doi: 10.1186/s12891-019-2654-5
6. MacDonald P, Verhulst F, McRae S, Old J, Stranges G, Dubberley J, et al. Biceps tenodesis vs tenotomy in the treatment of biceps tendon long head injuries in patients undergoing

arthroscopic shoulder surgery: A prospective, double-blind, randomized controlled trial. *Am J Sports Med.* 2020; 48(6): 1439-1449. doi: 10.1177/0363546520912212

7. Буркхард С.С., Ло Я.К.И., Брейди П.К., Денард П.Д. *Артро-скопическая хирургия плечевого сустава*. СПб.: Издательство Панфилова; 2015: 74-106. [Burkhard SS, Lo YKI, Brady PK, Denard PJ. *Arthroscopic surgery of the shoulder joint*. Saint Petersburg: Panfilov Publishing House; 2015: 74-106. (In Russ.)].

8. Zhu XM, Leroux T, Ben-David E, Dennis B, Gohal C, Kirsch JM, et al. A meta-analysis of level I evidence comparing tenotomy vs tenodesis in the management of long head of biceps pathology. *J Shoulder Elbow Surg.* 2021; 30(5): 961-968. doi: 10.1016/j.jse.2021.02.002

9. Маланин Д.А., Норкин А.И., Трегубов А.С., Демещенко М.В., Черезов Л.Л. Применение PRP-терапии при тендинопатиях вращательной манжеты и длинной головки двуглавой мышцы плеча. *Травматология и ортопедия России*. 2019; 3(25): 57-66. [Malanin DA, Norkin AI, Tregubov AS, Demeshchenko MV, Cherezov LL. PRP-therapy for tendinopathies of rotator cuff and long head of biceps. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2019; 3(25): 57-66. (In Russ.)]. doi: 10.21823/2311-2905-2019-25-3-57-66

10. Маланин Д.А., Трегубов А.С., Черезов Л.Л. Клинический случай применения аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмы при частичном повреждении сухожилия надостной мышцы плеча. *Волгоградский научно-медицинский журнал*. 2017; 4: 51-55. [Malanin DA, Tregubov AS, Cherezov LL. The use of autologous platelet-rich plasma in partial tendon tear of the supraspinatus muscle in the shoulder joint. A case report. *Volgograd Journal of Medical Research*. 2017; 4: 51-55. (In Russ.)].

11. Belk JW, Ton SG, Hart J, McCarthy EJ, McCarthy EK. Tenodesis of subpectoral and suprapectoral biceps leads to similar clinical outcomes: A systematic review. *HISAKOS*. 2021; 6(6): 356-362. doi: 10.1136/jisakos-2020-000543

12. Головаха М.Л., Шишка И.В., Забелин И.Н. Тенodesис сухожилия длинной головки бицепса при его патологии. *Ортопедия, травматология и протезирование*. 2016; 2: 65-69. [Golovakha ML, Shishka IV, Zabelin IN. Tenodesis of the tendon of the long head of the biceps in its pathology. *Orthopaedics, Traumatology and Prosthetics*. 2016; 2: 65-69. (In Russ.)].

13. Даниленко О.А., Макаревич Е.Р. Тактика хирургического лечения нестабильности сухожилия длинной головки бицепса. *Проблемы здоровья и экологии*. 2018; 4(58): 60-66. [Danilenko OA, Makarevich ER. Tactics of surgical treatment of instability of the long head of biceps tendon. *Health and Ecology Issues*. 2018; (4): 60-66. (In Russ.)]. doi: 10.51523/2708-6011.2018-15-4-12

14. Доколин С.Ю., Кузьмина В.И., Базаров И.С., Кислицын М.А. Артроскопическая коррекция повреждений комплекса «сухожилие длинной головки двуглавой мышцы – суставная губа» в лечении пациентов с полнослойными разрывами вращающей манжеты плеча. *Травматология и ортопедия России*. 2013; 67(1): 19-27. [Dokolin SYu, Kuzmina VI, Bazarov IS, Kislytsyn MA. Arthroscopic correction of the injuries of the complex «tendon of the biceps long head – the articular lip» in treatment of patients with full-layer ruptures of the rotator cuff. *Traumatology and Orthopedics*

of Russia. 2013; 67(1): 19-27. (In Russ.)]. doi: 10.21823/2311-2905-2013--1-19-27

15. Elser F, Brown S, Dewing KB, Giphart JE, Millett J. Anatomy, function, injuries and treatment of the long head of the biceps brachii tendon. *Arthroscopy*. 2011; 27(4): 581-592. doi: 10.1016/j.arthro.2010.10.014

16. Schmalzl J, Plumhoff P, Gilbert F, Gohlke F, Konrads S, Brunner U, et al. Inflamed biceps brachii tendon as a generator of shoulder pain: Histological and biomolecular analysis. *J Orthop Surg.* 2019; 27(1): 2309499018820349. doi: 10.1177/2309499018820349

17. Логвинов А.Н., Ильин Д.О., Каданцев П.М., Макарьева О.В., Бурцев М.Е., Рязанцев М.С., и др. Особенности диагностики частичных разрывов вращательной манжеты плечевого сустава. *Травматология и ортопедия России*. 2019; 25(2): 143-149. [Logvinov AN, Ilyin DO, Kadantsev PM, Makarieva OV, Burtsev ME, Ryazantsev MS, et al. Features of partial rotator cuff tears diagnostics. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2019; 25(2): 143-149. (In Russ.)]. doi: 10.21823/2311-2905-2019-25-2-143-149

18. Longo UG, Loppini M, Marinese G, Khan US, Maffulli N, Denaro V. Tendinopathy of the tendon of the long head of the biceps. *Arthrosc J Sports Med Rev.* 2011; 19(4): 321-332. doi: 10.1097/JSA.0b013e3182393e23

19. van Deurzen DFP, Auu Yang KG, Ohnstenk R, Raven EE, van den Born MJ, Hoelen MA, et al. Tenotomy of the long head of the biceps is not inferior to suprapectoral tenodesis in arthroscopic repair of non-traumatic rotator cuff tears: A multicenter randomized controlled clinical trial that does not require inferiority. *Arthroscopy*. 2021; 37(6): 1767-1776.e1. doi: 10.1016/J.Arthro.2021.01.036

20. Sarmento M. Long head of the biceps: From anatomy to treatment. *Acta Rheumatol Port.* 2015; 40(1): 26-33.

21. Murthy V, Tan AHK. Should tenodesis or tenotomy of the long head of the biceps be performed regularly for arthroscopic rotator cuff repair? *J Orthop.* 2020; 21: 161-165. doi: 10.1016/j.jor.2020.03.033

22. Pozzetti Dow J, Nagaya DYU, Matsunaga FT, Sugawara Tamaoki MJ. Does tenotomy or biceps tenodesis give better results after surgery? Systematic review and meta-analysis. *Clin Orthop Relat.* 2021; 479(7): 1561-1573. doi: 10.1097/CORR.0000000000001672

23. Diplock B, Hing W, Marks D. Long biceps head in the shoulder: A general overview. 2023; 24(1): 232. DOI: 10.1186/s12891-023-06346-5

24. Гончаров Е.Н., Акимкина А.М., Знаменский И.А., Чибисов С.М., Лисаченко И.В., Юматова Е.А. Магнитно-резонансная томография в диагностике повреждений мягкотканых структур плечевого сустава. *Фундаментальные исследования*. 2012; 7(1): 76-79. [Goncharov EN, Akimkina AM, Znamensky IA, Chibisov SM, Lisachenko IV, Yumatova EA. Magnetic resonance imaging in the diagnosis of the injuries of shoulder joint soft tissue structures. *Fundamental Research*. 2012; 7(1): 76-79. (In Russ.)].

25. Haidamous G, Noyes MP, Denard PJ. Arthroscopic biceps tenodesis outcomes: A comparison of inlay and onlay techniques. *Am J Sports Med.* 2020; 48(12): 3051-3056. doi: 10.1177/0363546520952357

Сведения об авторах

Колмаков Денис Олегович – врач травматолог-ортопед, ЧУЗ «Центральная клиническая больница “РЖД-Медицина”», e-mail: doctor.kolmakov@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0005-6669-0838>

Загородний Николай Васильевич – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, врач травматолог-ортопед, руководитель клиники эндопротезирования суставов, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова» Минздрава России; заведующий кафедрой травматологии и ортопедии медицинского факультета, ФGAOU BO «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», e-mail: zagorodniy51@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6736-9772>

Королев Андрей Вадимович – доктор медицинских наук, профессор, врач травматолог-ортопед, Европейская клиника спортивной травматологии и ортопедии, e-mail: korolev.andrey.prof@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-8769-9963>

Ильин Дмитрий Олегович – доктор медицинских наук, доцент, врач травматолог-ортопед, Европейская клиника спортивной травматологии и ортопедии, e-mail: llyinshoulder@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2493-4601>

Ушкова Оксана Геннадьевна – врач травматолог-ортопед, ООО Клиника семейной медицины «Эвкалипт», e-mail: ushkovaoksana@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0003-0641-4351>

Information about the authors

Denis O. Kolmakov – Orthopaedic Traumatologist, Central Clinical Hospital of RZD-Medicine, e-mail: doctor.kolmakov@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0005-6669-0838>

Nikolay V. Zagorodniy – Dr. Sc. (Med.), Corresponding Member of RAS, Head of the Arthroplasty Clinic, National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics named after N.N. Priorov; Head of the Department of Traumatology and Orthopedics of the Medical Faculty, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, e-mail: zagorodniy51@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6736-9772>

Andrey V. Korolev – Dr. Sc. (Med.), Professor, Orthopaedic Traumatologist, European Clinic of Sports Traumatology and Orthopedics, e-mail: korolev.andrey.prof@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-8769-9963>

Dmitriy O. Ilyin – Dr. Sc. (Med.), Docent, Orthopaedic Traumatologist, European Clinic of Sports Traumatology and Orthopedics, e-mail: llyinshoulder@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2493-4601>

Oksana G. Ushkova – Orthopaedic Traumatologist, “Evkalipt” Family Medicine Clinic LLC, e-mail: ushkovaoksana@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0003-0641-4351>

ФАРМАКОЛОГИЯ И ФАРМАЦИЯ PHARMACOLOGY AND PHARMACY

ОЦЕНКА ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ПРЕПАРАТА «МОЛИКСАН» ПРИ ЛЕЧЕНИИ СИРИЙСКИХ ХОМЯКОВ, ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО ЗАРАЖЁННЫХ ВИРУСОМ SARS-COV-2

Гуляева М.А.^{1,2},
Шестопалова Л.В.²,
Дин С.²,
Алексеев А.Ю.¹,
Мархаев А.Г.¹,
Филиппова А.Ю.^{1,2},
Антонов В.Г.³,
Трашков А.П.³,
Шестопалов А.М.¹

¹ ФГБНУ «Федеральный
исследовательский центр
фундаментальной и трансляционной
медицины» (630060, г. Новосибирск,
ул. Тимакова, 2, Россия)

² ФГАОУ ВО «Новосибирский
национальный исследовательский
государственный университет»
(630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 2,
Россия)

³ ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский
государственный педиатрический
медицинский университет
Минздрава России
(194100, г. Санкт-Петербург,
ул. Литовская, 2, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Филиппова Анастасия Юрьевна,
e-mail: a.filippova1@g.nsu.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Исследование особенностей протекания коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, остаётся актуальным вследствие высокой мутагенности вируса и широкого распространения заболевания в мире. Поиск новых препаратов для устранения клинических проявлений при COVID-19 так же, как и против его возбудителя, является релевантным. Во время пандемии, вызванной SARS-CoV-2, дексаметазон был признан единственным эффективным противовоспалительным препаратом для лечения пациентов с тяжёлой формой заболевания новой коронавирусной инфекцией, однако его применение приводит к возникновению большого количества побочных эффектов.

Цель исследования. Изучить терапевтический эффект препарата «Моликсан» в лечении коронавирусной инфекции у модельных животных – сирийских хомяков.

Методы. Для оценки эффективности препарата «Моликсан» проводились визуальная оценка состояния лёгких методом световой микроскопии и морфометрия лёгочной ткани экспериментально инфицированных сирийских хомяков на 6-е сутки после заражения при разных схемах ведения терапии препаратом «Моликсан» и при терапии дексаметазоном. Тестируемый препарат вводили с использованием трёх разных доз (22,2 мг/кг, 44,4 мг/кг и 88,8 мг/кг; эквивалентно дозам 3 мг/кг, 6 мг/кг и 12 мг/кг массы тела человека) 1 раз в сутки или разделяя дозу на два раза с интервалом введения 12 часов при многократном (5 дней) внутримышечном введении. Дексаметазон (препарат сравнения) вводился в дозе 20 мг/кг 1 раз в сутки в течение 5 дней.

Результаты. Проведённые исследования показали статистически значимую эффективность применения препарата «Моликсан» в дозе 44,4 мг/кг, разделённой на два приёма, в течение 5 дней. При сравнении с нелечеными хомяками данная схема терапии снижает степень генерализации и выраженности воспалительного процесса в лёгких; при этом патоморфологическая картина схожа с наблюдаемой при лечении препаратом «Дексаметазон».

Заключение. Исследуемый препарат «Моликсан» эффективен в качестве противовоспалительного препарата при лечении заболевания, вызванного SARS-CoV-2.

Ключевые слова: Моликсан, дексаметазон, SARS-CoV-2, патогенез COVID-19, воспаление, противовоспалительная терапия

Для цитирования: Гуляева М.А., Шестопалова Л.В., Дин С., Алексеев А.Ю., Мархаев А.Г., Филиппова А.Ю., Антонов В.Г., Трашков А.П., Шестопалов А.М. Оценка терапевтического действия препарата «Моликсан» при лечении сирийских хомяков, экспериментально заражённых вирусом SARS-CoV-2. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(2): 203-212. doi: 10.29413/ABS.2024-9.2.20

Статья поступила: 24.11.2023

Статья принята: 16.04.2024

Статья опубликована: 31.05.2024

ASSESSMENT OF THE THERAPEUTIC EFFECT OF THE DRUG MOLIXAN IN THE TREATMENT OF SYRIAN HAMSTERS EXPERIMENTALLY INFECTED WITH THE SARS-COV-2 VIRUS

Gulyaeva M.A.^{1,2},
 Shestopalova L.V.²,
 Din X.²,
 Alekseev A.Yu.¹,
 Markhaev A.G.¹,
 Filippova A.Yu.^{1,2},
 Antonov V.G.³,
 Trashkov A.P.³,
 Shestopalov A.M.¹

¹ Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine (Timakova str. 2, Novosibirsk 630117, Russian Federation)

² Novosibirsk State University (Pirogova str. 2, Novosibirsk 630090, Russian Federation)

³ St. Petersburg State Pediatric Medical University (Litovskaya str. 2, Saint Petersburg 194100, Russian Federation)

Corresponding author:
 Anastasija Yu. Filippova,
 e-mail: a.filippova1@g.nsu.ru

ABSTRACT

Background. Studying the characteristics of the course of coronavirus infection caused by SARS-CoV-2 remains relevant due to the high mutagenicity of the virus and the prevalence of the disease in the world. The search for new drugs to eliminate clinical manifestations of COVID-19, as well as against its agent, is essential. During the pandemic caused by SARS-CoV-2, dexamethasone was recognized as the only effective anti-inflammatory drug for the treatment of patients with severe form of the disease, but its use leads to a large number of side effects.

The aim. To study the therapeutic effect of the drug Molixan in the treatment of coronavirus infection in model animals – Syrian hamsters.

Methods. To assess the effectiveness of the drug Molixan, we carried out a visual assessment of the condition of the lungs using light microscopy and the morphometry of the lung tissue of experimentally infected Syrian hamsters on the day 6 after infection under different Molixan treatment regimens and during dexamethasone therapy. The test drug was administered using three different doses (22.2 mg/kg, 44.4 mg/kg and 88.8 mg/kg, which are equivalent to doses of 3 mg/kg, 6 mg/kg and 12 mg/kg of human body weight) once daily or dividing the dose into two within 12 h interval in case of multiple (5 days) intramuscular administration. Dexamethasone (comparison drug) was administered at a dose of 20 mg/kg once daily for 5 days.

Results. The studies showed statistically significant effectiveness of using Molixan at a dose of 44.4 mg/kg, divided into two doses, during 5 days. When compared with untreated hamsters, this treatment regimen reduces the degree of generalization and severity of the inflammatory process in the lungs; and the pathomorphological picture is similar to that observed during treatment with Dexamethasone.

Conclusion. The studied drug Molixan is effective as an anti-inflammatory drug in the treatment of the disease caused by SARS-CoV-2.

Key words: Molixan, dexamethasone, SARS-CoV-2, COVID-19 pathogenesis, inflammation, anti-inflammatory therapy

For citation: Gulyaeva M.A., Shestopalova L.V., Din X., Alekseev A.Yu., Markhaev A.G., Filippova A.Yu., Antonov V.G., Trashkov A.P., Shestopalov A.M. Assessment of the therapeutic effect of the drug Molixan in the treatment of Syrian hamsters experimentally infected with the SARS-CoV-2 virus. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(2): 203-212. doi: 10.29413/ABS.2024-9.2.20

Received: 24.11.2023

Accepted: 16.04.2024

Published: 31.05.2024

Заболевание, вызванное новым коронавирусом SARS-CoV-2, по-прежнему, является причиной серьёзной обеспокоенности мирового сообщества в силу значительного географического распространения и изменчивости вируса [1]. Смертность при инфекции SARS-CoV-2 составляет примерно 1–3 % и обычно связана с воспалительной реакцией в сторону развития так называемого «цитокинового шторма», в результате которого происходят гиперактивация иммунных клеток и перепроизводство многочисленных воспалительных цитокинов и химических медиаторов [2]. Как было выявлено в результате клинических исследований, гибель пациентов с подтверждённым COVID-19 в основном происходила из-за необратимого повреждения лёгких, которое впоследствии приводило к остановке дыхания. Предполагается, что одной из причин нарушения газообмена в лёгких являлось большое скопление вязкой жидкости, обнаруживаемое в респираторном тракте. Использование эффективных противовоспалительных препаратов при проведении терапии считается незаменимым для преодоления ряда серьёзных последствий данного респираторного заболевания, связанных с патологией лёгких, возникающих в том числе при «цитокиновом шторме» [1].

В начале пандемии времени на разработку новых лекарственных средств от COVID-19 не было в связи с длительностью процесса, поэтому поиск терапевтических решений был сосредоточен на «перепрофилировании уже имеющихся лекарственных средств», таких как дексаметазон, гидроксихлорохин, ралтегравир и другие [3]. Дексаметазон был признан единственным эффективным препаратом для пациентов с тяжёлой формой заболевания [4]. Данное лекарство относится к классу глюкокортикоидов и оказывает противовоспалительное и иммунодепрессивное действие, модулирует опосредованное воспалением повреждение лёгких [5, 6]. При этом применение данного препарата влечёт за собой множественные отрицательные побочные эффекты, такие как: подавление иммунной системы, изменение гормонального баланса [5, 7], развитие сердечно-сосудистых заболеваний и психических расстройств [8]. По прошествии времени в России по-прежнему существует острая необходимость в разработке противовоспалительных препаратов, которые могли бы служить альтернативой препарату «Дексаметазон».

Ранее было показано, что «Моликсан» – глицил-цистеинил-глутамат диаммония – представляет собой производное глутатиона и может быть использован для лечения острых заболеваний, в патогенезе которых основную роль играют аутоиммунные или воспалительные факторы [9]. Исследования, проведённые ранее, продемонстрировали эффективность терапии глутатионом в облегчении одышки, связанной с пневмонией COVID-19 [10]. Опираясь на данные факторы, мы предполагаем, что «Моликсан» может быть использован для облегчения течения COVID-19 в качестве альтернативы глюкокортикоидному препарату.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение терапевтического эффекта препарата «Моликсан» в лечении коронавирусной инфекции у модельных животных – сирийских хомяков.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В эксперименте были использованы нелинейные сирийские хомяки категории SPF в возрасте 7 недель. Как было показано ранее, именно эта модель млекопитающих является оптимальной и доступной для моделирования данной патологии, вызванной SARS-CoV-2 [11]. Все работы с животными проводили в соответствии с этическими нормами обращения с лабораторными животными и Приказом Минздрава России от 23.08.2010 «Об утверждении правил лабораторной практики», а также в соответствии с протоколом исследования, утверждённым биоэтическим комитетом ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» (ФИЦ ФТМ) (протокол № 27/1 от 24.12.2021).

Сирийским хомякам под наркозом интраназально вносили суммарно 100 мкл (50 мкл в каждую ноздрю) вирусосодержащей жидкости (используемый штамм – SARS-CoV-2/human/RUS/Nsk-FRCFTM-1/2020 (EPI_ISL_481284)). Работы с живым вирусом проводились на базе Искитимской межрегиональной ветеринарной лаборатории сертифицированными сотрудниками НИИ вирусологии ФИЦ ФТМ на основании договора с ФИЦ ФТМ.

Животных наркотизировали препаратом «Золетил» внутримышечно в дозе 30 мг/кг. Тестируемый препарат «Моликсан» и используемый в качестве сравнения препарат «Дексаметазон» вводили внутримышечно определёнными курсами. Дексаметазон по фармакологической группе является глюкокортикостероидом, а препарат «Моликсан» отнесён к метаболическим средствам. Однако для проведения исследований, в которых используется активный контроль (исследования эффективности, эквивалентности или превосходства) в качестве препарата сравнения могут использоваться препараты из других фармакотерапевтических групп, отличных от фармгруппы исследуемого препарата, но применяемые при данной патологии [12]. Доза препарата «Дексаметазон» выбрана средней между двумя успешно применяемыми – 16 мг/кг и 24 мг/кг [13].

«Моликсан» вводили с использованием трёх разных доз (22,2 мг/кг, 44,4 мг/кг и 88,8 мг/кг; эквивалентно дозам 3 мг/кг, 6 мг/кг и 12 мг/кг массы тела человека) 1 раз в сутки или разделяя дозу на две инъекции с интервалом 12 часов при многократном (5 дней) внутримышечном введении. Животные были поделены на группы:

1. Контроль – физиологический раствор, эквивалентный объём – 5 дней.
2. Препарат сравнения – дексаметазон 20 мг/кг, 1 раз в сутки – 5 дней.
3. Тестируемый препарат 22,2 мг/кг, 1 раз в сутки – 5 дней.

4. Тестируемый препарат 22,2 мг/кг, 2 раза в сутки (по 11,1 мг/кг на приём) – 5 дней.

5. Тестируемый препарат 44,4 мг/кг, 1 раз в сутки – 5 дней.

6. Тестируемый препарат 44,4 мг/кг, 2 раза в сутки (по 22,2 мг/кг на приём) – 5 дней.

7. Тестируемый препарат 88,8 мг/кг, 1 раз в сутки – 5 дней.

8. Тестируемый препарат 88,8 мг/кг, 2 раза в сутки (по 44,4 мг/кг на приём) – 5 дней.

На 6-е сутки эксперимента животных эвтаназировали и производили забор лёгких. Далее проводили фиксацию в формалине (10%-м) и дальнейшую подготовку органов для морфологического исследования с помощью световой микроскопии проводили по стандартной методике. Состояние лёгких хомяков оценивали с учётом следующих показателей: состояние кровеносных сосудов; характер и локализация лейкоцитарного инфильтрата; состояние бронхиального дерева и альвеол; наличие некротизированной ткани. Морфометрический анализ проводился путём оценки 40 контрольных полей зрения (при увеличении $\times 200$) по каждому животному из каждой группы. Площадь патологически изменённых участков, а также степень выраженности изменений оценивалась в баллах от 0 до 5, где: 0 – отсутствие патологии; 1 – минимальные повреждения; 2 – незначительные повреждения; 3 – умеренные повреждения; 4 – выраженные повреждения; 5 – тяжёлые повреждения. Гистологические препараты изучались с использованием светооптического микроскопа Axiostar Plus (Carl Zeiss, Германия; $\times 200$, $\times 400$). Микрофотографирование проводили цифровой фотокамерой AxioCam ICc 1 (Carl Zeiss, Германия) и с использованием программного обеспечения AxioVision 4.8 (Carl Zeiss, Германия).

Полученные количественные данные проверены на соответствие закону нормального распределения, рассчитаны среднее арифметическое (M) на группу и стандартная ошибка среднего (SEM, standard error of the mean). Межгрупповые различия анализировались по t-критерию Стьюдента. Статистическая обработка данных проводилась программой Statistics for Windows 10. Различия определены при уровне статистической значимости $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

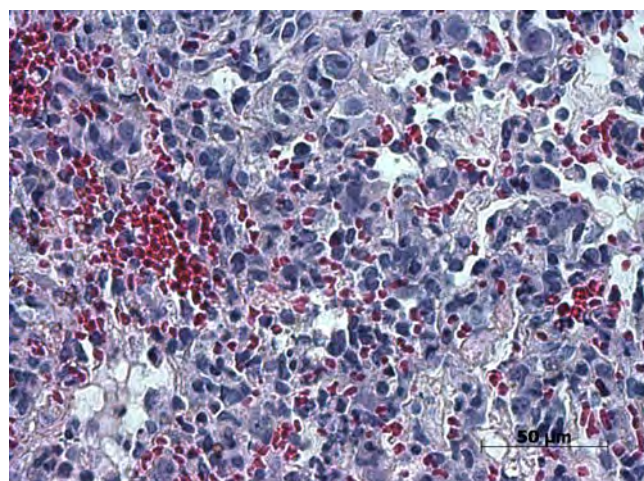
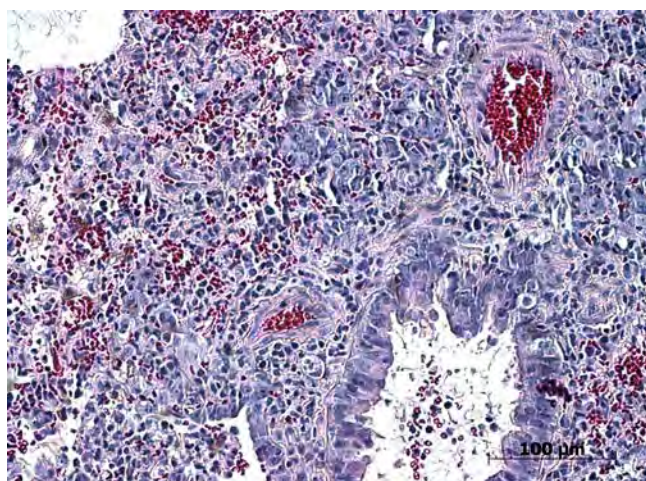
Состояние инфицированных хомяков мониторилось сотрудниками лаборатории ежедневно, и наблюдались следующие клинические проявления заболевания: потеря массы тела, взъерошенность шерсти, потеря аппетита. При гистологическом исследовании лёгких, проводимом с помощью светового микроскопа, во всех экспериментальных группах наблюдалось протекание воспалительного процесса, характеризующееся лейкоцитарной инфильтрацией, с преобладанием моноцитов и лимфоцитов в экссудате, альвеолярные перегородки были утолщены, в интерстиции встречались кровоизли-

яния. При этом степень тяжести воспаления и наблюдаемая патоморфологическая картина отличались у хомяков из разных групп.

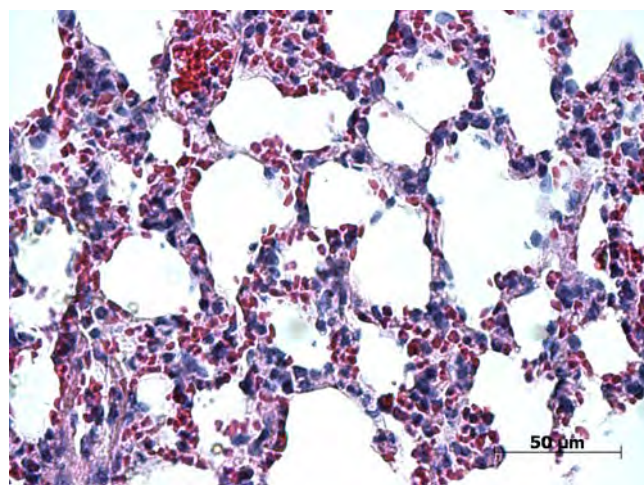
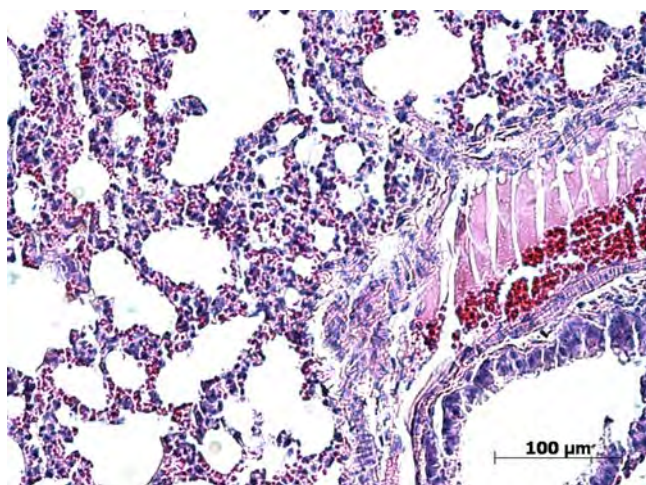
В группе хомяков, не проходящих терапию препаратами, в результате проявления инфекции были отмечены наиболее серьёзные изменения. При детальном рассмотрении среза лёгких мы наблюдаем большое количество клеток в состоянии некроза, отёк лёгких и множественные крупные очаги лейкоцитарного инфильтрата. В результате разрушения стенки сосудов в интерстиции лёгких визуализируются множественные геморрагии. Альвеолярные перегородки значительно утолщены, обширные области ателектазов чередуются с эмфиземой. Структура бронхов различного калибра нарушена, наблюдается объёмная десквамация эпителиоцитов слизистой. В бронхах – скопление клеточного детрита и эритроцитов (рис. 1а). Морфологическая картина, наблюдаемая в лёгких животных, проходивших терапию препаратом «Дексаметазон», выглядит иначе. В большинстве случаев структура альвеол сохранена: они округлые и хорошо расправленные, стенки имеют небольшое утолщение, просвет свободный от детрита и слизи. Местами в лёгких встречаются очаги ателектаза, умеренная десквамация эпителия бронхиального дерева, а также точечные кровоизлияния в интерстиции (рис. 1б).

Характер изменений в лёгких животных из групп № 3 и № 4 схож с наблюдаемыми изменениями в респираторном тракте у хомяков из группы № 1. Визуализируемая патоморфологическая картина отражает протекающую в исследуемых органах интерстициальную пневмонию (рис. 2а, б). Животные из группы № 5 характеризуются в целом нормальной морфологической структурой лёгких. При этом наблюдаются небольшие очаги лейкоцитарного инфильтрата и ателектазы. В воздухоносных путях накапливается небольшое количество клеточного детрита как следствие десквамации эпителиальной выстилки (рис. 2в).

При разделении дозы 44,4 мг/кг на два приёма в течение суток (по 22,2 мг/кг на приём) наблюдался наилучший среди имеющихся экспериментальных групп противовоспалительный эффект. Так, у хомяков из группы № 6 небольшие участки ателектазов чередовались с участками физиологически неизменённых лёгких, без визуальных признаков воспаления с хорошо расправленными альвеолами, имеющими тонкие стенки и свободный от слизи и клеточного детрита просвет (рис. 3а). В некоторых участках по-прежнему визуализировались признаки протекающего воспаления, такие как утолщение альвеолярных септ и лимфоцитарно-моноцитарный экссудат в интерстиции. В обеих группах (№ 5 и № 6) наблюдается статистически значимое снижение общей степени выраженности воспаления в исследуемом органе в сравнении с нелечеными животными и животными из групп № 3, № 7 и № 8 (табл. 1). Структура лёгких схожа со структурой органов хомяков, проходивших терапию дексаметазоном. При сравнении патоморфологической картины в данных группах не наблюдалось статистически значимых отличий (табл. 1).



a



6

РИС. 1.

Фрагменты легких хомячков на 6-е сутки после инфицирования вирусом SARS-CoV-2; окрашивание гематоксилином и эозином; увеличение $\times 200$, $\times 400$. **a** – без проведения терапии: отёк в ткани лёгкого, утолщение альвеолярных перегородок, очаги ателектаза, мультифокальные кровоизлияния в интерстиции, некрозы; **б** – терапия препаратом «Дексаметазон»: утолщение альвеолярных перегородок, точечные кровоизлияния в ткань лёгкого, десквамация эпителия бронхов

FIG. 1.

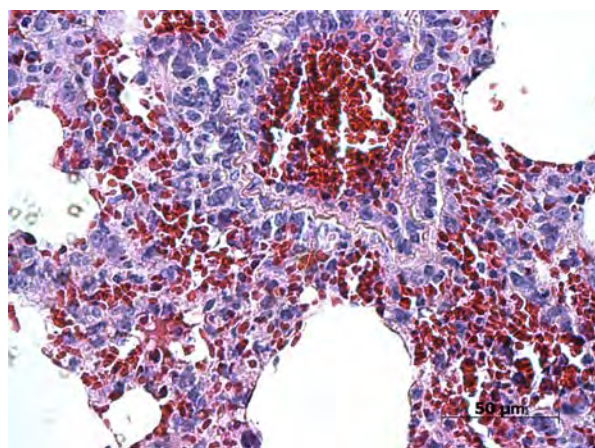
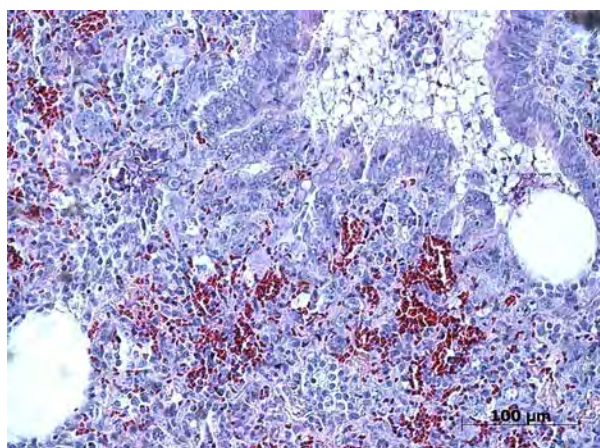
Fragments of lungs of the hamsters on the day 6 post infection with SARS-CoV-2; hematoxylin and eosin staining; magnification $\times 200$, $\times 400$. **a** – without therapy: lung tissue edema, thickened alveolar septa, atelectasis foci, multifocal hemorrhages in the interstitium, necrosis; **б** – therapy with Dexamethasone: thickened alveolar septa, petechial hemorrhages in lung tissue, desquamation of bronchial epithelium

При увеличении дозы препарата «Моликсан» патоморфологическая картина в лёгких хомячков значительно ухудшается. Проявляется выраженная сосудистая реакция, кровеносные сосуды различного калибра выглядят кровенаполненными. Повсеместно в интерстиции, а также периваскулярно наблюдается обильный лейкоцитарный эксудат (рис. 3б, в).

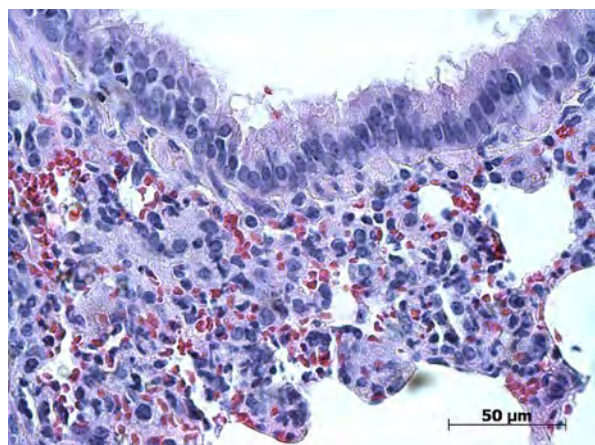
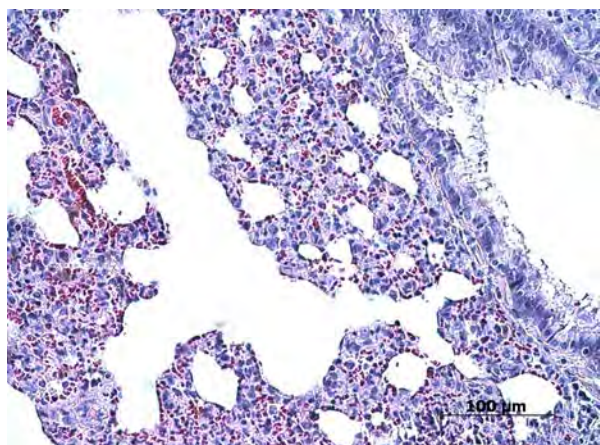
По результатам морфометрии статистически значимых отличий по объёму повреждённых структур в лёгких хомячков из групп № 7, № 8 и нелеченых животных не обнаружено (табл. 1).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

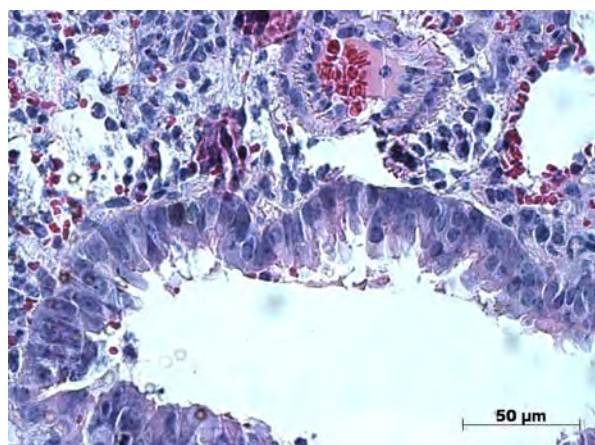
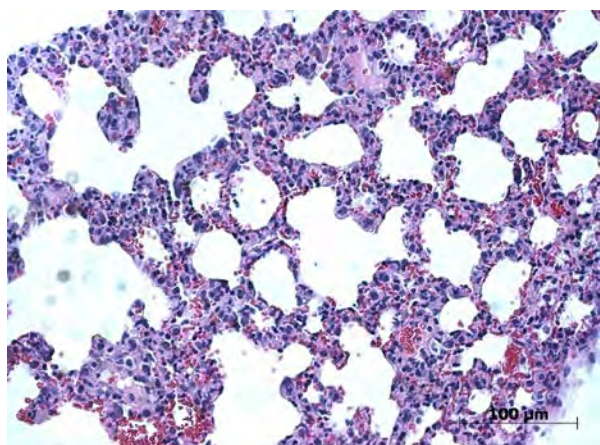
Необходимость разработки лекарственных препаратов и средств профилактики заболеваний вирусной этиологии не подлежит сомнению. Исследования, проводимые Всемирной организацией здравоохранения, указывают на то, что доля инфекционных заболеваний остаётся стабильной и из года в год колеблется в районе 25 % от общего числа болезней, приводящих к смертельному исходу. Одной из главных причин смертности населения является заражение вирусными агентами с последующими развивающимися патологиями.



a



б



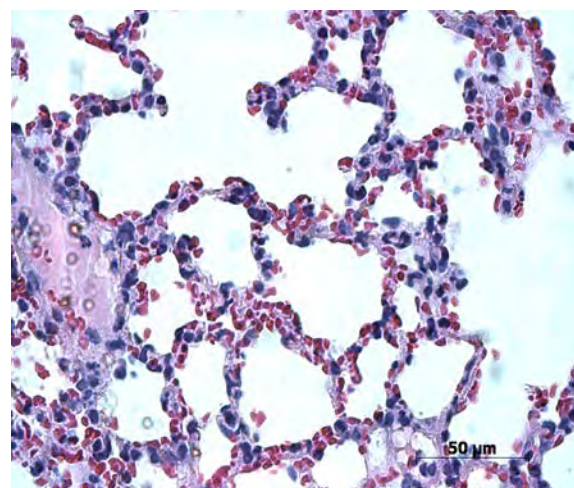
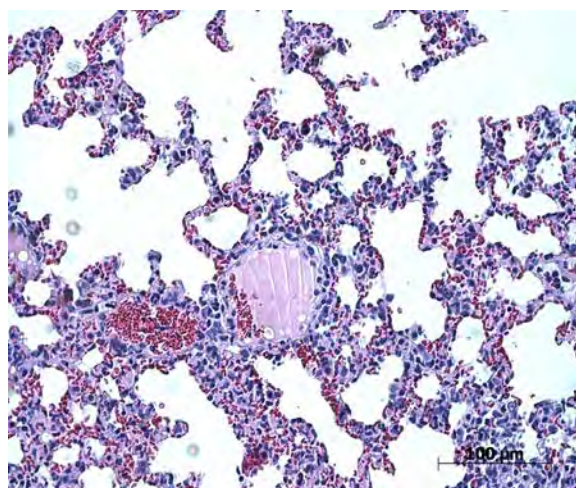
в

РИС. 2.

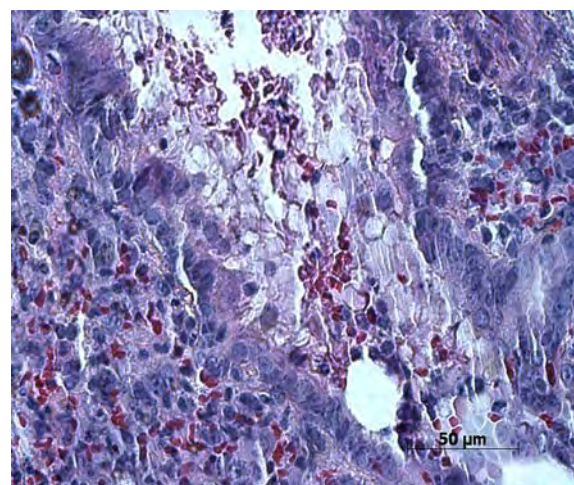
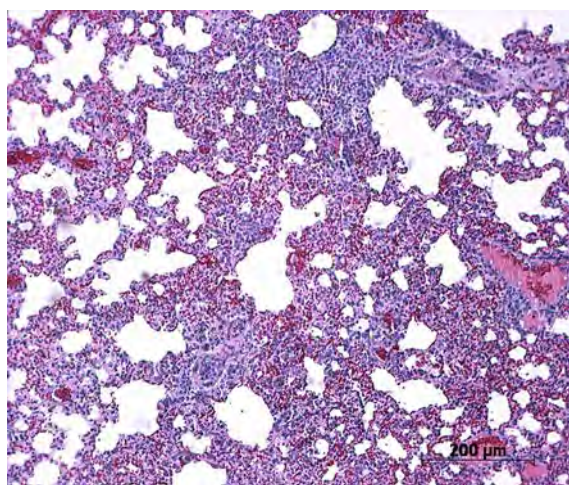
Фрагменты легких хомяков на 6-е сутки после инфицирования вирусом SARS-CoV-2; терапия препаратом «Моликсан»; окрашивание гематоксилином и эозином; увеличение $\times 200$, $\times 400$. **а** – доза 22,2 мг/кг, однократное введение препарата: обширные ателектазы, лейкоцитарный инфильтрат, кровоизлияния в ткань лёгких, клеточный детрит в просвете бронхального дерева; **б** – доза 22,2 мг/кг, разделённая на 2 инъекции: межальвеолярные септы утолщены, точечные геморрагии в интерстиции, лейкоцитарный экссудат, десквамация эпителиоцитов слизистой бронхиол; **в** – доза 44,4 мг/кг, однократное введение препарата: лейкоцитарный инфильтрат, утолщение межальвеолярных перегородок, десквамация эпителиальной выстилки, точечные геморрагии

FIG. 2.

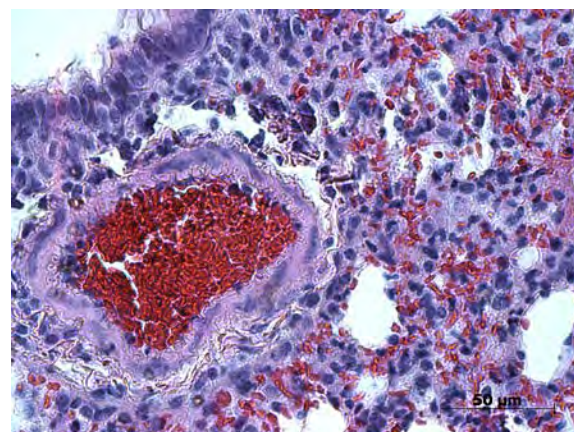
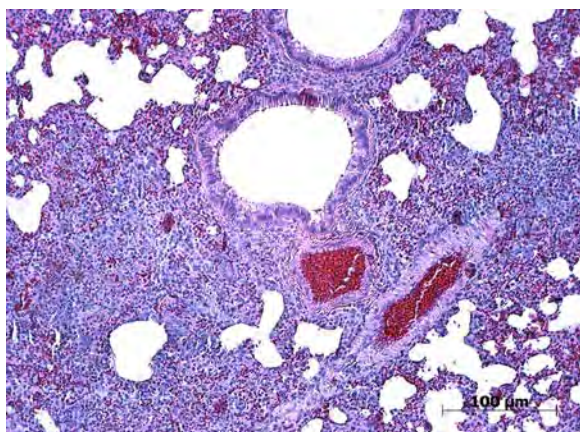
Fragments of lungs of the hamsters on the day 6 post infection with SARS-CoV-2; therapy with Molixan; hematoxylin and eosin staining; magnification $\times 200$, $\times 400$. **a** – dose 22.2 mg/kg, single administration: extensive atelectasis, leukocyte infiltrate, hemorrhages into the lung tissue, cellular detritus in the bronchial tree lumen; **б** – dose 22.2 mg/kg, divided into 2 injections: thickened interalveolar septa, petechial hemorrhages in the interstitium, leukocyte exudate, desquamation of epithelial cells of the bronchiole mucosa; **в** – dose 44.4 mg/kg, single administration: leukocyte infiltrate, thickened interalveolar septa, desquamation of the epithelial lining, petechial hemorrhages



a



б



в

РИС. 3.

Фрагменты лёгких хомяков на 6-е сутки после инфицирования вирусом SARS-CoV-2; терапия препаратом «Моликсан»; окрашивание гематоксилином и эозином; увеличение $\times 200$, $\times 400$. **а** – доза 44,4 мг/кг, разделённая на 2 инъекции: кровенаполненность сосудов различного калибра, просветы альвеол расправлены и свободны от детрита; **б** – доза 88,8 мг/кг, однократное введение: очаги лейкоцитарного инфильтрата, множественные геморрагии, детрит в просветах альвеол; **в** – доза 88,8 мг/кг, разделённая на 2 инъекции: крупные очаги лейкоцитарного инфильтрата, кровенаполненные кровеносные сосуды, множественные точечные геморрагии

FIG. 3.

Fragments of lungs of the hamsters on the day 6 post infection with SARS-CoV-2; therapy with Molixan; hematoxylin and eosin staining; magnification $\times 200$, $\times 400$. **a** – dose 44,4 mg/kg, divided into 2 injections: blood-filled vessels of various sizes, alveolar lumens are straightened and free from detritus; **б** – dose 88.8 mg/kg, single administration: leukocyte infiltrate foci, multiple hemorrhages, detritus in the alveolar lumens; **в** – dose 88.8 mg/kg, divided into 2 injections: large foci of leukocyte infiltrate, blood-filled vessels, multiple petechial hemorrhages

ТАБЛИЦА 1

СТЕПЕНЬ ВЫРАЖЕННОСТИ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА В ЛЁГКИХ ХОМЯКОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ДОЗЫ ПРЕПАРАТА «МОЛИКСАН» (БАЛЛЫ, 0–5)

TABLE 1

THE SEVERITY OF THE INFLAMMATORY PROCESS IN THE LUNGS OF HAMSTERS DEPENDING ON THE THERAPEUTIC DOSE OF "MOLIXAN" (POINTS, 0–5)

№ обследованной группы	Количество животных на группу (n)	Среднее арифметическое с ошибкой среднего
1. Положительный контроль	5	3,18 ± 0,106 ⁺
2. Препарат 22,2 мг/кг, однократно	6	3,07 ± 0,100 ⁺
3. Препарат 22,2 мг/кг, двукратно	6	2,84 ± 0,102*
4. Препарат 44,4 мг/кг, однократно	6	2,85 ± 0,076*
5. Препарат 44,4 мг/кг, двукратно	6	2,65 ± 0,094*
6. Препарат 88,8 мг/кг, однократно	6	2,96 ± 0,091 ⁺
7. Препарат 88,8 мг/кг, двукратно	6	2,97 ± 0,128 ⁺
8. Дексаметазон	6	2,83 ± 0,101*

Примечание. * – статистическая значимость отличий экспериментальных групп от положительного контроля; ⁺ – статистическая значимость отличий группы с наилучшими показателями (группа № 5) от других экспериментальных групп; уровень статистической значимости $p \leq 0,05$.

Коронавирусная инфекция, вызванная новым вирусом SARS-CoV-2, не остаётся без внимания со стороны системы здравоохранения и по сей день в силу мутации вируса и появления новых циркулирующих штаммов, что влечёт за собой увеличение числа инфицированных людей, а также расширение географии распространения. В настоящее время по-прежнему предпринимаются попытки найти новые терапевтические средства как против возбудителя данного заболевания, так и регулирующие его клинические проявления.

Развивающийся цитокиновый шторм приводит к серьёзному поражению лёгких при COVID-19. При этом в респираторных и воздухоносных отделах обнаруживается большое скопление вязкой жидкости, что приводит к остановке дыхания. Результаты аутопсии показали, что именно повреждение лёгких является основной причиной гибели пациентов, инфицированных вирусом SARS-CoV-2 [1]. Таким образом, становится незаменимым проведение эффективной противовоспалительной терапии для смягчения последствий данного респираторного заболевания.

В период пандемии для лечения пациентов с тяжёлой формой COVID-19 широко применялся дексаметазон, который относят к глюкокортикостероидным средствам синтетического происхождения. В процессе развития данного заболевания была показана его высокая эффективность ввиду мощного противовоспалительного эффекта и как следствие – снижение смертности у тяжелобольных пациентов. При этом данный препарат имеет множественные отрицательные побочные проявления [14, 15].

В проведённом исследовании животным из группы № 8 вводили 20 мг/кг дексаметазона 1 раз в день. При этом мы наблюдали значительное уменьшение количества точечных кровоизлияний в лёгких и нормальную морфологию бронхиального дерева в данной груп-

пе животных. Статистические данные подтвердили статистически значимое уменьшение воспаления в группе № 8 по сравнению с группой животных, не проходивших терапию. Как показали ранее проведённые исследования, дексаметазон является эффективным препаратом, купирующим воспалительный процесс, при лечении сирийских хомяков с тяжёлой пневмонией, вызванной SARS-CoV-2. При этом его эффективность зависит от продолжительности лечения [16]. Однако не следует забывать о доказанных побочных эффектах, связанных с применением стероидов, таких как гипергликемия, гипокалиемия, желудочно-кишечный стресс, а также повышенный риск полиорганной дисфункции [14].

Препарат «Моликсан» не относится к гормонам и уже известен своей эффективностью при хронических воспалительных заболеваниях, так как обладает цитопротекторной и иммуномодулирующей активностью. Исследуемый нами препарат «Моликсан» ранее был изучен в отношении применения при вирусных гепатитах, и его использование при данной инфекции основано на доказанном противовоспалительном эффекте. Он является производным глутатиона, который относительно безопасен, обладает антифибротическим эффектом и, как было показано, способен облегчить течение COVID-19 у людей [17]. При том, что был выявлен внешний терапевтический эффект, было непонятно, каким образом данный препарат способен влиять на течение патогенеза, вызванное COVID-19. Использование препарата «Моликсан» в нашем эксперименте продемонстрировало противовоспалительный эффект в зависимости от дозы и её применения у модельных животных. Однократное или двукратное введение средней дозы (группы № 4 и № 5) приводит к статистически значимому снижению распространения воспаления в лёгких, а также влияет на интенсивность воспалительного инфильтрата в лёгочной ткани в сторону уменьшения его объёмов.

В малых и больших дозах исследуемый препарат не оказывает эффективного воздействия на состояние лёгких сирийских хомяков (группы № 2 и № 3 и группы № 6 и № 7 соответственно), и статистически значимого улучшения состояния органа не наблюдалось. Введение препарата «Моликсан» в малых дозах не приводило к статистически значимому противовоспалительному эффекту, и патоморфологическая картина в лёгких не отличалась от таковой у нелеченых животных. Введение больших доз приводило к увеличению объёма лейкоцитарного инфильтрата и количества мультифокальных геморрагий в интерстиции. Возможно, данный эффект каким-то образом связан с сосудистой реакцией, приводящей к нарушению целостности стенок кровеносных сосудов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование гистологических препаратов и анализ морфометрии тканей лёгких сирийских хомяков указывает на тенденцию к дозозависимому эффекту при использовании в терапии препарата «Моликсан». Двукратное суточное введение препарата в средней дозе (44,4 мкг/кг) на протяжении 5 дней вызывает статистически значимое уменьшение распространённости и объёма воспаления в тканях лёгких данной группы животных в сравнении с хомяками, не проходившими терапию, и животными из групп № 3, № 7 и № 8. Статистической значимости изменений не получено между группами, получавшими «Моликсан» в малой дозе при двукратном введении, в средней дозе при однократном и двукратном введении, и группой животных, получавших дексаметазон.

Таким образом, нами показана эффективность применения препарата «Моликсан» в качестве противовоспалительного средства при воспалении лёгких, вызванном инфицированием SARS-CoV-2.

Финансирование

Исследование выполнено при поддержке гранта Российского научного фонда № 22-24-00199 (<https://rscf.ru/project/22-24-00199>).

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Soy M, Keser G, Atagündüz P, Tabak F, Atagündüz I, Kayhan S. Cytokine storm in COVID-19: Pathogenesis and overview of anti-inflammatory agents used in treatment. *Clin Rheumatol*. 2020; 39(7): 2085-2094. doi: 10.1007/s10067-020-05190-5
2. Kim JS, Lee JL, Yang JW, Lee KH, Effenberger M, Szpirt W, et al. Immunopathogenesis and treatment of cytokine storm in COVID-19. *Theranostics*. 2021; 11(1): 316. doi: 10.7150/thno.49713
3. Kumar R, Gupta N, Kodan P, Mittal A, Soneja M, Wig N. Battling COVID-19: Using old weapons for a new enemy. *Trop Dis Travel Med Vaccines*. 2020; 6(1): 6. doi: 10.1186/s40794-020-00107-1
4. Atluri K, Aimlin I, Arora S. Current effective therapeutics in management of COVID-19. *J Clin Med*. 2022; 11(13): 3838. doi: 10.3390/jcm11133838
5. Salem MA. A response to the recommendations for using dexamethasone for the treatment of COVID-19: The dark side of dexamethasone. *J Pharm Pract*. 2021; 34(2): 179-180. doi: 10.1177/0897190020979608
6. Andreaskos E, Papadaki M, Serhan CN. Dexamethasone, pro-resolving lipid mediators and resolution of inflammation in COVID-19. *Allergy*. 2021; 76(3): 626. doi: 10.1111/all.14595
7. Isidori AM, Arnaldi G, Boscaro M, Falorni A, Giordano C, Giordano R, et al. COVID-19 infection and glucocorticoids: Update from the Italian Society of Endocrinology Expert Opinion on steroid replacement in adrenal insufficiency. *J Endocrinol Invest*. 2020; 43: 1141-1147. doi: 10.1007/s40618-020-01266-w
8. Oray M, Samra KA, Ebrahimiadib N, Meese H, Foster CS. Long-term side effects of glucocorticoids. *Expert Opin Drug Saf*. 2016; 15(4): 457-465. doi: 10.1517/14740338.2016.1140743
9. Голофеевский В.Ю., Антушевич А.Е., Антонов В.Г., Гребенюк А.А. Новая модель экспериментального цирроза печени для оценки гепатопротективной и антифибротической эффективности лекарственных препаратов. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017; 10(146): 88-93. [Golofeevsky VYu, Antushevich AE, Antonov VG, Grebenyuk AA. New model of experimental cirrhosis for estimation of hepatoprotective and antifibrotic efficiency of drugs. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2017; 10(146): 88-93. (In Russ.)].
10. Horowitz RI, Freeman PR, Bruzzese J. Efficacy of glutathione therapy in relieving dyspnea associated with COVID-19 pneumonia: A report of 2 cases. *Respir Med Case Rep*. 2020; 30: 101063. doi: 10.1016/j.rmcr.2020.101063
11. Chan JF, Zhang AJ, Yuan S, Poon VK, Chan CC, Lee AC, et al. Simulation of the clinical and pathological manifestations of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in golden Syrian hamster model: Implications for disease pathogenesis and transmissibility. *Clin Infect Dis*. 2020; 71(9): 2428-2446. doi: 10.1093/cid/ciaa325
12. Васильев А.Н., Гавришина Е.В., Ниязов Р.Р., Адонин В.К., Тутер Е.А., Бунятян Н.Д., и др. Анализ зарубежных и отечественных научных и методических подходов к выбору препарата сравнения в доклинических и клинических исследованиях. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2015; 10(4): 671-673. [Vasiliev AN, Gavrishina EV, Niyazov RR, Adonin VK, Tuter EA, Bunyatyan ND, et al. Analysis of foreign and domestic scientific and methodological approaches to choice of comparator drug in preclinical and clinical studies. *International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2015; 10(4): 671-673. (In Russ.)]. URL: <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=7603> [дата доступа: 04.03.2024].
13. Brocato RL, Hammerbeck CD, Bell TM, Wells JB, Queen LA, Hooper JW. A lethal disease model for hantavirus pulmonary syndrome in immunosuppressed Syrian hamsters infected with Sin Nombre virus. *J Virol*. 2014; 88(2): 811-819. doi: 10.1128/JVI.02906-13
14. Madamsetty VS, Mohammadinejad R, Uzielienė I, Nabavi N, Dehshahri A, García-Couce J, et al. Dexamethasone: Insights into pharmacological aspects, therapeutic mechanisms,

and delivery systems. *ACS Biomater Sci Eng.* 2022; 8(5): 1763-1790. doi: 10.1021/acsbomaterials.2c00026

15. Maskin LP, Bonelli I, Palizas F, Velo AE, Lurbet MF, et al. High- versus low-dose dexamethasone for the treatment of COVID-19-related acute respiratory distress syndrome: A multicenter, randomized open-label clinical trial. *J Intensive Care Med.* 2022; 37(4): 491-499. doi: 10.1177/08850666211066799

16. Yuan L, Zhou M, Ma J, Liu X, Chen P, Zhu H, et al. Dexamethasone ameliorates severe pneumonia but slightly enhances

viral replication in the lungs of SARS-CoV-2-infected Syrian hamsters. *Cell Mol Immunol.* 2022; 19(2): 290-292. doi: 10.1038/s41423-021-00793-7

17. Dubina MV, Gomonova VV, Taraskina AE, Vasilyeva NV, Sayganov SA. Pathogenesis-based preexposure prophylaxis associated with a low risk of SARS-CoV-2 infection in health-care workers at a designated COVID-19 hospital: A pilot study. *BMC Infect Dis.* 2021; 21(1): 536. doi: 10.1186/s12879-021-06241-1

Сведения об авторах

Гуляева Марина Александровна – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории экспериментальной онкологии и испытания фармакологических средств, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины»; доцент кафедры физиологии факультета естественных наук, ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», e-mail: mgulyaeva@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3945-5339>

Шестопалова Лидия Владимировна – доктор биологических наук, профессор, заместитель декана факультета естественных наук, ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», e-mail: lv@fen.nsu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6619-2135>

Дин Синьсинь – магистрант факультета естественных наук, ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», e-mail: 2969418606@qq.com

Алексеев Александр Юрьевич – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории экспериментальной биологии патогенных микроорганизмов, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», e-mail: ayalekseev@frctm.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0015-9305>

Мархаев Александр Геннадьевич – младший научный сотрудник лаборатории экспериментальной биологии патогенных микроорганизмов, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», e-mail: mag87@ngs.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5418-4261>

Филиппова Анастасия Юрьевна – лаборант лаборатории экспериментальной онкологии и испытания фармакологических средств, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины»; студент специалитета Института медицины и психологии В. Зельмана, ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», e-mail: a.filippova1@g.nsu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7403-3089>

Антонов Виктор Георгиевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры биологической химии, ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России, e-mail: mulit7@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9910-5395>

Трашков Александр Петрович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической физиологии с курсами иммунопатологии и медицинской информатики, ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России, e-mail: alexandr.trashkov@gmail.com

Шестопалов Александр Михайлович – доктор биологических наук, профессор, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», e-mail: amshestopalov@frctm.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9734-0620>

Information about the authors

Marina A. Gulyaeva – Cand. Sc. (Biol.), Research Officer at the Laboratory of Experimental Oncology and Testing of Pharmacological Agents, Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine; Associate Professor at the Department of Physiology, Faculty of Natural Sciences, Novosibirsk State University, e-mail: mgulyaeva@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3945-5339>

Lydiya V. Shestopalova – Dr. Sc. (Biol.), Professor, Deputy Dean of the Faculty of Sciences, Novosibirsk State University, e-mail: lv@fen.nsu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6619-2135>

Xinxin Dean – Graduate Student at the Faculty of Sciences, Novosibirsk State University, e-mail: 2969418606@qq.com

Alexander Yu. Alekseev – Cand. Sc. (Biol.), Senior Research Officer at the Laboratory of Experimental Biology of Pathogenic Microorganisms, Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine, e-mail: ayalekseev@frctm.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0015-9305>

Alexander G. Markhaev – Junior Research Officer at the Laboratory of Experimental Biology of Pathogenic Microorganisms, Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine, e-mail: mag87@ngs.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5418-4261>

Anastasija Yu. Filippova – Clinical Research Assistant at the Laboratory of Experimental Oncology and Testing of Pharmacological Agents, Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine; Student, V. Zelman Institute of Medicine and Psychology, Novosibirsk State University, e-mail: a.filippova1@g.nsu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7403-3089>

Viktor G. Antonov – Dr. Sc. (Med.), Professor at the Department of Biological Chemistry, St. Petersburg State Pediatric Medical University, e-mail: mulit7@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9910-5395>

Alexander P. Trashkov – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor at the Department of Pathological Physiology with Courses of Immunopathology and Medical Informatics, St. Petersburg State Pediatric Medical University, e-mail: alexandr.trashkov@gmail.com

Alexander M. Shestopalov – Dr. Sc. (Biol.), Professor, Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine, e-mail: amshestopalov@frctm.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9734-0620>

ФТИЗИАТРИЯ PHTHISIOLOGY

РЕЦИДИВИРУЮЩИЕ ИНФЕКЦИИ ВЕРХНИХ И НИЖНИХ ОТДЕЛОВ РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА У ДЕТЕЙ: ОЦЕНКА ПРЕДИКТОРНОЙ ЗНАЧИМОСТИ ПРИ МОНОИНФЕКЦИИ ТУБЕРКУЛЁЗА И КОИНФЕКЦИИ ВИЧ

Шугаева С.Н.^{1, 2},
Пашкова Л.П.³,
Васильева Е.И.¹,
Звонкова С.Г.¹,
Кошкина О.Г.³,
Огарков О.Б.⁴

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

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

³ ОГБУЗ «Иркутская областная
клиническая туберкулёзная больница»
(664039, г. Иркутск, ул. Терешковой, 59,
Россия)

⁴ ФГБНУ «Научный центр проблем
здоровья семьи и репродукции
человека» (664003, г. Иркутск,
ул. Тимирязева, 16, Россия)

Автор, ответственный за переписку:

Шугаева Светлана Николаевна,

e-mail: shugaeva_s@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Во фтизиатрии все рецидивирующие инфекции (РИ) респираторного тракта (РТ) считаются фактором риска туберкулёза (ТБ) у детей. Дифференцированная по отделам РТ оценка предикции РИ позволит оптимизировать выборочный скрининг ТБ.

Цель исследования. Оценка предикторной значимости рецидивирующих инфекций верхних и нижних отделов респираторного тракта на развитие туберкулёза у детей при моноинфекции и коинфекции ВИЧ.

Методы. Проведено ретроспективное исследование (2010–2020 гг.) анамнестической распространённости РИ РТ у 249 детей. Сформированы четыре группы: здоровые – 72 здоровых ребёнка; ТБ – 65 детей с монотуберкулёзом; ТБ/ВИЧ – 56 детей с ВИЧ-ассоциированным ТБ; ВИЧ – 65 детей с моноинфекцией ВИЧ.

Результаты. РИ нижних отделов РТ были выявлены в анамнезе у 15 (23%) детей группы ТБ и у 3 (4%) здоровых детей ($p < 0,001$; отношение шансов (ОШ) – 8,6). Наиболее часто РИ нижних дыхательных путей встречались в течение года, предшествующего заболеванию ТБ (11 из 15 случаев), в течение 2 лет – в 4 из 15 случаев ($p = 0,027$; ОШ = 11,0). В группе ТБ/ВИЧ преобладание встречаемости РИ нижних отделов РТ по сравнению с группой ВИЧ установлено только в течение предшествующего заболеванию ТБ года (24 из 33 случаев (73%) против 10 из 34 случаев (29%) в группе ВИЧ ($\chi^2 = 10,9$; $p = 0,001$; ОШ = 6,4). Встречаемость РИ верхних отделов РТ в парах групп Здоровые – ТБ и ВИЧ – ТБ/ВИЧ не имела статистически значимых различий.

Заключение. Предиктором ТБ у детей вне зависимости от их ВИЧ-статуса являются РИ нижних отделов РТ, регистрируемые в течение года, предшествующего заболеванию ТБ. РИ верхних отделов РТ не оказывают влияния на реализацию ТБ при моноинфекции и коинфекции ВИЧ.

Ключевые слова: туберкулёз, ВИЧ-инфекция, рецидивирующие инфекции респираторного тракта, предиктор туберкулёза, дети

Для цитирования: Шугаева С.Н., Пашкова Л.П., Васильева Е.И., Звонкова С.Г., Кошкина О.Г., Огарков О.Б. Рецидивирующие инфекции верхних и нижних отделов респираторного тракта у детей: оценка предикторной значимости при моноинфекции туберкулёза и коинфекции ВИЧ. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(2): 213-219. doi: 10.29413/ABS.2024-9.2.21

Статья поступила: 08.02.2024

Статья принята: 20.03.2024

Статья опубликована: 31.05.2024

RECURRENT UPPER AND LOWER RESPIRATORY TRACT INFECTIONS IN CHILDREN: ASSESSMENT OF PREDICTIVE VALUE IN TUBERCULOSIS AND HIV COINFECTION

Shugaeva S.N.^{1,2},
Pashkova L.P.³,
Vasilyeva E.I.¹,
Zvonkova S.G.¹,
Koshkina O.G.³,
Ogarkov O.B.⁴

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

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

³ Irkutsk Regional Clinical Tuberculosis
Hospital (Tereshkovoy str. 59,
Irkutsk 664039, Russian Federation)

⁴ Scientific Centre for Family Health
and Human Reproduction Problems
(Timiryazeva str. 16, Irkutsk 664003,
Russian Federation)

Corresponding author:
Svetlana N. Shugaeva,
e-mail: shugaeva_s@mail.ru

ABSTRACT

Background. In phthisiology, all recurrent respiratory tract infections are considered risk factors for tuberculosis (TB) in children. A differentiated assessment of the predictive value of recurrent upper and lower respiratory tract infections will improve the effectiveness of selective TB screening.

The aim. To carry out a differentiated assessment of the predictive value of recurrent upper and lower respiratory tract infections in children with tuberculosis and HIV coinfection.

Materials and methods. We conducted a retrospective study (2010–2020) of the anamnestic prevalence of recurrent respiratory tract infections in 249 children divided into 4 groups: 72 healthy children (HC); TB – 65 children with tuberculosis; TB/HIV – 56 children with HIV-associated TB; HIV – 65 children with HIV infection.

Results. Recurrent lower respiratory tract infections were detected in the anamnesis of 15 (23 %) children of the TB group and in 3 (4 %) children of the HC group ($p < 0.001$; odds ratio (OR) – 8.6). Lower respiratory tract infections were most common during the year preceding TB disease (11 out of 15 cases), within 2 years before the inclusion of children in the study – in 4 out of 15 cases ($p = 0.027$; OR = 11.0). In the TB/HIV group, the prevalence of lower respiratory tract infections compared to the HIV group was established only during the year preceding TB – 24 out of 33 cases (73 %) versus 10 out of 34 cases (29 %) in the HIV group ($\chi^2 = 10.9$; $p = 0.001$; OR = 6.4). The occurrence of upper respiratory tract infections in pairs of HC group – TB group and HIV group – TB/HIV group had no statistical differences.

Conclusion. The predictor of TB in children regardless of their HIV status is the recurrent lower respiratory tract infections, registered during the year preceding the TB disease. The recurrent infections of the upper respiratory tract do not affect the realization of TB in children, regardless of their HIV status.

Key words: tuberculosis, HIV infection, recurrent infections, respiratory tract, children

Received: 08.02.2024
Accepted: 20.03.2024
Published: 31.05.2024

For citation: Shugaeva S.N., Pashkova L.P., Vasilyeva E.I., Zvonkova S.G., Koshkina O.G., Ogarkov O.B. Recurrent upper and lower respiratory tract infections in children: Assessment of predictive value in tuberculosis and HIV coinfection. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(2): 213–219. doi: 10.29413/ABS.2024-9.2.21

ВВЕДЕНИЕ

Иммунокомпрометация органов дыхания играет существенную роль в реализации туберкулёзного процесса, повышая риск заболевания туберкулёзом (ТБ) во всех возрастных группах населения, в том числе и у детей [1, 2]. Согласно клиническим рекомендациям «Латентная туберкулёзная инфекция (ЛТИ) у детей» (2016), к группе риска туберкулёза с респираторной органопатологией относятся дети с хроническим бронхитом и рецидивирующими респираторными заболеваниями (обозначенная в рекомендациях группа «часто болеющие дети»).

У детей рецидивирующие инфекции (РИ) встречаются многократно чаще, чем хронические варианты поражений респираторного тракта (РТ) [3–5]. Хронический бронхит как отдельная нозологическая форма у детей регистрируется крайне редко; практически он всегда вторичен, т. е. развивается на фоне приобретённых или врождённых дефектов лёгких и бронхов, а также иммунодефицита [6–8]. Следовательно, в отношении «фтизиатрического» риск-анализа наибольший интерес представляют рецидивирующие (рекуррентные) инфекции дыхательных путей.

Термин «рецидивирующие инфекции респираторного тракта» объединяет достаточно объёмную и широко распространённую среди детей группу заболеваний. В клинической практике инфекции РТ (в том числе и рекуррентные) традиционно разделяют на два кластера: поражения верхних (средний отит, синусит, тонзиллофарингит, обструктивный ларингит) и нижних отделов (бронхит, внебольничная пневмония) [3, 6, 7]. Весьма вероятно (допущение в качестве научной гипотезы), что существуют меж- и внутрикластерные различия значимости преморбидных РИ РТ в реализации туберкулёзного процесса. Тем не менее, в специальной литературе эта проблема, имеющая значение для эффективной профилактики и раннего выявления ТБ в детских группах риска и особенно среди больных ВИЧ-инфекцией, не нашла должного отражения.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка предикторной значимости рецидивирующих инфекций верхних и нижних отделов респираторного тракта на развитие туберкулёза у детей при моноинфекции и коинфекции ВИЧ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С одобрения этического комитета ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 1 от 12.01.2010) проведено ретроспективное исследование на базе ОГБУЗ «Иркутская областная клиническая туберкулёзная больница» и детских поликлиник г. Иркутска. Начало исследо-

вания – январь 2010 г., окончание – январь 2020 г. Критериями включения в исследование явились: возраст детей от 12 месяцев до 14 лет включительно; информированное согласие родителей (опекунов) детей на участие в исследовании. Критерии исключения: отказ родителей (опекунов) от участия в исследовании; наличие заболеваний, способных существенно повысить риск ТБ у ребёнка (сахарный диабет, иммунодефицитные состояния (помимо ВИЧ-инфекции), заболевания, требующие длительной цитостатической или иммуносупрессивной терапии и др.).

Сформированная выборка участников исследования (249 детей) была поделена на четыре группы. Группу «Здоровые» составили 72 здоровых ребёнка, отнесённых к I или II группам здоровья; группу ТБ – 65 детей при установлении диагноза моноинфекции ТБ; группу ТБ/ВИЧ – 56 больных ВИЧ-инфекцией детей на момент выявления ТБ; группу ВИЧ – 56 детей, больных моноинфекцией ВИЧ. Группа ТБ/ВИЧ сформирована методом сплошной выборки, остальные – методом стратифицированной по полу и возрасту рандомизации. Группы наблюдения были сопоставимы по возрасту и полу с равным распределением девочек и мальчиков. Медиана возраста (годы) детей в группах: «Здоровые» – 4,5; ТБ – 5,0; ТБ/ВИЧ – 4,2; ВИЧ – 4,3 ($p > 0,05$ при всех вариантах попарного сопоставления).

Методы исследования

Выполнялись выкопировка медицинской документации (амбулаторная карта развития ребёнка ф. № 112; амбулаторная карта больного туберкулёзом; карта стационарного больного туберкулёзом), интервьюирование родителей (опекунов) и врачей-педиатров поликлинической службы. Оценены анамнестическая распространённость и клиническая структура РИ РТ в течение трёх лет, предшествующих включению участника в исследование. При регистрации рецидивирующего течения инфекций верхнего и нижнего отделов РТ использованы общепринятые в педиатрии критерии, представленные в таблице 1 [6–11].

Статистическая обработка результатов исследования проведена по непараметрическим критериям с использованием пакета программ Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США). Данные представлены в виде абсолютных (n) и относительных величин с доверительными интервалами (P [ДИ_{0,95}]). Межгрупповой анализ проведён попарным методом с учётом логической обоснованности сравнения. Определены три пары групп для сопоставления: ТБ – Здоровые, ТБ – ТБ/ВИЧ, ТБ/ВИЧ – ВИЧ. Статистическая значимость различий качественных признаков оценена при помощи критерия χ^2 и его модификаций (поправка Йейтса при $n < 10$; двусторонний точный критерий Фишера при $n < 5$). При оценке вероятности события использован показатель «отношение шансов» и доверительные интервалы к нему (ОШ [ДИ_{0,95}]). Критический уровень статистической значимости (p) при проверке статистических гипотез о существовании различий принят равным 0,05.

ТАБЛИЦА 1
КРИТЕРИИ РЕГИСТРАЦИИ РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО
ТЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИЙ РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА
У ДЕТЕЙ

Нозологическая форма	Частота эпизодов в год
<i>Рецидивирующие инфекции верхних отделов респираторного тракта</i>	
Острый средний отит	4 и более или 3 и более за последние 6 месяцев
Острый тонзиллофарингит	4 и более
Острый синусит	4 и более
Острый обструктивный ларингит	2 и более
<i>Рецидивирующие инфекции нижних отделов респираторного тракта</i>	
Острый бронхит	3 и более
Внебольничная пневмония	2 и более

РЕЗУЛЬТАТЫ

В таблице 2 представлен анализ частоты встречаемости РИ РТ в анализируемых группах детей.

Анамнестическая распространённость РИ (без дифференциации по отделам дыхательных путей) в группе ТБ наблюдалась более чем в трети случаев и в четыре раза превышала таковую среди здоровых детей. У 12 % детей группы ТБ (3 из 25 человек) в разные сроки зарегистрированы инфекции как верхних, так и нижних отделов РТ; в группе здоровых детей сочетания поражения разных отделов РТ не выявлено. В обеих группах больных ВИЧ-инфекцией детей (ТБ/ВИЧ и ВИЧ) распространённость РИ была одинаково доминирующей (89 % и 95 % соответственно), также равномерно встречались сочетанные поражения отделов РТ (30 % и 26 % соответственно). Сравнительный меж- и внутригрупповой анализ не выявил различий по давности регистрации РИ РТ до момента включения участников в исследование (временной лаг – один год).

В ходе исследования не установлено предикторной значимости РИ верхних отделов РТ при реализации туберкулёзного процесса у детей независимо от их ВИЧ-статуса (сравнение в парах Здоровые – ТБ и ВИЧ – ТБ/ВИЧ): статистических различий не выявлено при суммарной оценке всех клинических вариантов и по отдельным нозологиям. Удельный вес каждой клинической формы РИ верхних дыхательных путей не различался в группах Здоровые и ТБ; в когорте больных ВИЧ-инфекцией детей (группы ТБ/ВИЧ и ВИЧ) рекуррентный тонзиллофарингит преобладал над другими клиническими вариантами. Например, в группе ТБ/ВИЧ вероятность регистрации этой формы была семикратно выше по сравнению с обструктивным ларингитом (ОШ = 7,0 [2,0–24,6]) и в 4,3 раза превышала таковую при среднем отите и синусите (ОШ = 4,3 [1,3–11,6] для каждого сопоставления). При стратификации по годовым периодам регистрации РИ верхних отделов меж-

TABLE 1
CRITERIA FOR THE REGISTRATION OF RECURRENT
RESPIRATORY TRACT INFECTIONS IN CHILDREN

и внутригрупповое сравнение не выявило статистически значимых различий ни в одном случае.

Обратная картина сложилась при оценке предикторной роли РИ нижних дыхательных путей. Установлено статистически значимое влияние этого преобидного фона на реализацию ТБ у детей независимо от их ВИЧ-статуса в течение предшествующего заболеванию ТБ года.

Так, в ходе исследования выявлено статистически подтверждённое преобладание анамнестической регистрации РИ нижних отделов РТ у детей с моноинфекцией туберкулёза по сравнению со здоровыми детьми. В группе ТБ рекуррентная пневмония была выявлена у каждого десятого ребёнка, среди здоровых – у одного из ста детей (ОШ = 8,6). До выявления туберкулёза рецидивирующее течение бронхита регистрировалось у каждого восьмого ребёнка, что в 5 раз чаще (ОШ = 4,9) по сравнению со здоровыми детьми. Необходимо отметить, что встречаемость этих нозоформ среди детей, больных ТБ, была равномерно распределённой; случаев регистрации сочетанных поражений не выявлено.

В группе ТБ наиболее часто рекуррентные инфекции нижних дыхательных путей встречались в течение года, предшествующего установлению диагноза ТБ (11 из 15 случаев), за 2 года – (4 из 15 случаев) ($p = 0,027$; ОШ = 11,0 [2,0–60,6]), за 3 года случаев не выявлено.

При сравнении групп ТБ/ВИЧ и ВИЧ в целом по 3-летнему периоду наблюдения различий встречаемости РИ нижних отделов не выявлено. В группе ТБ/ВИЧ статистически подтверждённое преобладание частоты встречаемости РИ нижних отделов РТ по сравнению с группой ВИЧ установлено только в течение предшествующего заболеванию ТБ года. Так, рекуррентные бронхит и пневмония в этот период были зарегистрированы в группе ТБ/ВИЧ в 24 из 33 случаев (73 %) против 10 из 34 случаев (29 %) в группе ВИЧ ($\chi^2 = 10,9$; $p = 0,001$; ОШ = 6,4 [2,2–18,5]). В группе ТБ/ВИЧ отмечена максимальная регистрация РИ нижних отделов в предшествующем заболеванию ТБ году – 24 из 33 случаев (73 %); равномерно распределённые

ТАБЛИЦА 2
ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ РЕЦИДИВИРУЮЩИХ
ИНФЕКЦИЙ ВЕРХНИХ И НИЖНИХ ОТДЕЛОВ
РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА В АНАЛИЗИРУЕМЫХ
ГРУППАХ НАБЛЮДЕНИЯ

TABLE 2
THE INCIDENCE OF RECURRENT UPPER AND LOWER
RESPIRATORY TRACT INFECTIONS IN THE ANALYZED
OBSERVATION GROUPS

Клиническая форма РИ РТ	Группа наблюдения (абс./%)				Сравниваемые группы (χ^2 ; p)	ОШ [ДИ _{0,95}]
	Здоровые ($n = 72$)	ТБ ($n = 65$)	ТБ/ВИЧ ($n = 56$)	ВИЧ ($n = 56$)		
	1	2	3	4		
Рецидивирующие инфекции верхних и нижних отделов респираторного тракта						
Все клинические формы	10/14	25/38	50/89	53/95	1,2 (10,8 ; 0,001) 2,3 (30,8 ; < 0,001) 3,4 (-; 0,489)	3,9 [1,7–8,9] 13,3 [5,0–35,6] 2,1 [0,5–8,9]
Рецидивирующие инфекции верхних отделов респираторного тракта						
Средний отит	1/1	3/5	6/11	7/12	1,2 (-; 0,345) 2,3 (-; 0,30) 3,4 (0; 1,0)	3,4 [0,3–33,9] 2,5 [0,6–10,4] 1,2 [0,4–3,8]
Тонзиллофарингит	4/6	6/9	16/29	17/30	1,2 (-; 0,517) 2,3 (-; < 0,001) 3,4 (0,04; 0,836)	1,7 [0,5–6,4] 3,9 [1,4–10,9] 1,1 [0,5–2,4]
Синусит	1/1	3/5	6/11	6/11	1,2 (-; 0,345) 2,3 (-; 0,30) 3,4 (0,04; 0,834)	3,4 [0,4–33,9] 2,5 [0,6–10,4] 1,0 [0,4–2,3]
Обструктивный ларингит	1/1	1/2	4/7	3/5	1,2 (-; 1,0) 2,3 (-; 0,181) 3,4 (-; 0,719)	1,1 [0,1–18,1] 4,9 [0,5–45,4] 1,4 [0,3–6,4]
Все клинические формы	7/10	13/20	32/57	33/59	1,2 (2,1; 0,145) 2,3 (17,8 ; < 0,001) 3,4 (0,04; 0,848)	2,3 [0,9–6,2] 5,3 [2,4–11,9] 1,1 [0,5–2,3]
Рецидивирующие инфекции нижних отделов респираторного тракта						
Бронхит	2/3	8/12	17/30	19/34	1,2 (-; 0,047) 2,3 (4,4 ; 0,026) 3,4 (0,16; 0,689)	4,9 [1,0–24,0] 3,1 [1,2–7,9] 1,2 [0,5–2,6]
Внебольничная пневмония	1/1	7/11	16/29	15/27	1,2 (-; 0,027) 2,3 (5,1 ; 0,019) 3,4 (0,04; 0,833)	8,6 [1,0–71,7] 3,3 [1,2–8,8] 1,1 [0,5–2,5]
Все клинические формы	3/4	15/23	33/59	34/61	1,2 (-; < 0,001) 2,3 (16,1 ; < 0,001) 3,4 (0,04; 0,848)	8,6 [2,4–31,6] 4,9 [2,2–10,5] 1,1 [0,5–2,3]

Примечание. Полу жирным шрифтом выделены показатели, имевшие статистически значимые межгрупповые различия.

результаты отмечены на 2-м и 3-м годах до выявления ТБ (4 и 3 случая; $p < 0,001$; ОШ₁₋₂ = 19,3 [5,3–70,7] и $p < 0,001$; ОШ₁₋₃ = 26,7 [6,5–109,5] соответственно).
Необходимо отметить, что РИ нижних дыхательных путей встречались более чем в половине случаев наблюдения больных ВИЧ-инфекцией детей. В группах больных туберкулёзом ожидаемо выше была распространённость РИ РТ у пациентов с коморбидным течением туберкулёзного процесса: 3-кратно – по отдельным нозоформам, 5-кратно – при учёте всех клинических форм.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведённого исследования подтвердили выдвинутую научную гипотезу о существенных различиях влияния РИ разных отделов РТ на реализацию моно- и коморбидного с ВИЧ-инфекцией туберкулёза у детей. Предикторная значимость выявлена у рекуррентных инфекций нижних отделов дыхательных путей, отсутствие таковой – у РИ верхних отделов РТ.
Полученные данные согласуются с патогенетическими представлениями о влиянии респираторной ор-

ганопатологии на трансформацию латентной туберкулёзной инфекции (ЛТИ) в заболевание ТБ. Предшествующие РИ нижних отделов РТ снижают резистентность дистальных отделов лёгких, облегчая адгезию и последующее размножение возбудителя ТБ, что в итоге повышает вероятность трансформации «здорового» носительства микобактерий (ЛТИ) в заболевание ТБ, особенно у больных ВИЧ-инфекцией детей (широкое распространение других факторов риска) [2, 12, 13]. Негативная роль РИ верхних отделов заключается в формировании ЛТИ за счёт недостаточности барьерной функции ЛОР-органов, что при сохранной защите дистальных отделов лёгких не может быть значимым фактором перехода носительства возбудителя в заболевание ТБ.

Для формирования риск-когорт и, как следствие, организации эффективных превентивных мероприятий в уязвимых группах важно определение времени действия риска [14]. В данном случае это установление срока давности анамнестической регистрации РИ нижних отделов РТ у заболевших ТБ детей. В группе детей с изолированным течением туберкулёзного процесса рецидивирующий бронхит и повторная пневмония регистрировались в 11 раз чаще в течение предшествующего года по сравнению с их встречаемостью за 2 года до заболевания ТБ. В группе детей с ВИЧ-ассоциированным туберкулёзом наблюдалась та же тенденция (преобладание в 19 раз в течение предшествующего года). Полученные данные свидетельствуют о том, что независимо от ВИЧ-статуса ребёнок риск воздействия рекуррентных инфекций нижних дыхательных путей на заболевание ТБ реализуется в течение одного года.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведённого исследования установлено, что предикторную значимость у детей с туберкулёзом и его ассоциацией с ВИЧ-инфекцией имеют рецидивирующие инфекции нижних отделов респираторного тракта, регистрируемые в течение предшествующего заболеванию ТБ года. Рецидивирующие инфекции верхних дыхательных путей не оказывают существенно влияния на реализацию моно- и коморбидного с ВИЧ туберкулёзного процесса.

Полученные результаты позволяют вдвое сократить численность формально определённой на настоящий момент группы риска туберкулёза по признаку рекуррентных инфекций и тем самым повысить эффективность профилактических и диагностических мероприятий при оказании противотуберкулёзной помощи детям независимо от их ВИЧ-статуса. Конкретизация времени действия этого фактора риска ТБ (регистрация рецидивирующего течения бронхита и внебольничной пневмонии в течение предшествующего года) также способствует повышению эффективности выборочного скрининга и оптимизации диагностического алгоритма в случаях подозрения активного ТБ у ребёнка.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Овсянкина Е.С., Панова Л.В., Захарова И.Н. Вопросы междисциплинарного взаимодействия при выявлении и диагностике туберкулёза у детей и подростков: обзор литературы и комментарии. *Медицинский совет*. 2023; 17(17): 54-61. [Ovsyankina ES, Panova LV, Zakharova IN. Issues of interdisciplinary interaction during detection and diagnosis of tuberculosis in children and adolescents: A literature review and comments. *Medical Council*. 2023; (17): 54-61. (In Russ.)]. doi: 10.21518/ms2023-262
2. Шугаева С.Н., Петрова А.Г. Клинические проявления иммунопатологии как фактор риска туберкулёза у детей при моноинфекции и коинфекции ВИЧ. *Туберкулез и болезни лёгких*. 2017; 95(11): 69-73. [Shugaeva SN, Petrova AG. Clinical manifestations of immunopathology as a risk factor of tuberculosis in children in case of the single infection and concurrent HIV infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2017; 95(11): 69-73. (In Russ.)]. doi: 10.21292/2075-1230-2017-95-11-69-73
3. Chang AB, Redding GJ, Everard ML. Chronic wet cough: Protracted bronchitis, chronic suppurative lung disease and bronchiectasis. *Pediatr Pulmonol*. 2008; 43(6): 519-531. doi: 10.1002/ppul.20821
4. Furman E, Mazunina E, Evseenkova T. Prevalence and clinical features of protracted bacterial bronchitis in children of the large Russian city of Perm. *Eur Respir J*. 2019; 54(63): 1009. doi: 10.1183/13993003.congress2019.PA1009
5. Самсыгина Г.Н., Выжлова Е.Н. Еще раз о проблемах понятия «часто болеющие дети». *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2016; 95(4): 209-215. [Samsygina GA, Vyijlova EN. Once again about the problems of «frequently ill children» notion. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*. 2016; 95(4): 209-215. (In Russ.)].
6. Баранов А.А. (ред.). *Педиатрия. Национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014. [Baranov AA (ed.). *Pediatrics. National manual*. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. (In Russ.)].
7. Таточенко В.К. *Болезни органов дыхания у детей. Практическое руководство*. Красноярск: Борпек; 2019. [Tatochenko VK. *Respiratory diseases in children. A practical guide*. Krasnoyarsk: Borges; 2019. (In Russ.)].
8. Kilic SS. *Recurrent respiratory tract infection. Recent advances in pediatrics*. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers; 2004.
9. Сотникова Л.С., Русецкий Ю.Ю., Минасян В.С., Мейтель И.Ю., Арутюнян С.К. Современные представления о лечении и профилактике рецидивирующего острого среднего отита у детей (обзор клинических рекомендаций). *Вестник оториноларингологии*. 2022; 1: 46-51. [Sotnikova LS, Rusetsky YuYu, Minasyan VS, Meitel IYu, Arutyunyan SK. Current views on the treatment and prevention of recurrent acute otitis media in children (review of clinical recommendations). *Russian Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2022; 87(1): 46-51. (In Russ.)]. doi: 10.17116/otorino20228701146
10. Cohen J, Just M, Koskas E, Francois M, Garnier JM, Guillot M, et al. Gaudelus infections respiratoires recidivantes: Quel bilan, quels traitements? *Arch Pediatr*. 2005; 12: 183-190. doi: 10.1016/j.arcped.2004.11.013

11. Dang TT, Majumdar SR, Marrie TJ, Eurich DT. Recurrent pneumonia: A review with focus on clinical epidemiology and modifiable risk factors in elderly patients. *Drugs Aging*. 2015; 32(1): 13-19. doi: 10.1007/s40266-014-0229-6

12. Шугаева С.Н., Петрова А.Г., Пашкова Л.П., Журавлева А.В., Салацкая Н.В., Зайцев И.В. Предупреждение и раннее выявление туберкулёза у детей с потенциальным риском и реализованной ВИЧ-инфекцией в детской лечебной сети. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2011; 107(8): 82-84. [Shugaeva SN, Petrova AG, Pashkova LP, Zhuravleva AV, Salatskaya NV, Zaitsev IV. Prevention and early revealing of the tubercu-

losis at children with potential risk and realized by a HIV-infection in the children's medical network. *Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2011; 107(8): 82-84. (In Russ.)].

13. Benedictis FM, Bush A. Recurrent lower respiratory tract infections in children. *BMJ*. 2018; 362: k2698. doi: 10.1136/bmj.k2698

14. Анганова Е.В., Ильина С.В., Козлова И.В., Малов И.В., Огарков О.Б., Савилов Е.Д., и др. *Общая эпидемиология. Курс лекций*. М.: Медицинское информационное агентство; 2020. [Anganova EV, Ilyina SV, Kozlova IV, Malov IV, Ogarkov OB, Savilov ED, et al. *General epidemiology. A course of lectures*. Moscow: Medical Information Agency; 2020. (In Russ.)].

Сведения об авторах

Шугаева Светлана Николаевна – доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой фтизиопульмонологии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России; профессор кафедры туберкулёза и инфекционных болезней, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, e-mail: shugaeva_s@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3660-9278>

Пашкова Лариса Петровна – врач-фтизиатр, заведующая амбулаторным отделением детского приёма, Филиал № 1, ОГБУЗ «Иркутская областная клиническая туберкулёзная больница», e-mail: pashkovall@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0001-2345-1504>

Васильева Елена Ивановна – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры педиатрии и детской хирургии дополнительного профессионального образования, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: irk_vasilieva@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0005-7736-6347>

Звонкова Светлана Геннадьевна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры фтизиопульмонологии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: sallyz@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0004-0565-9258>

Кожкина Ольга Геннадьевна – заместитель главного врача по организационно-методической работе, ОГБУЗ «Иркутская областная клиническая туберкулёзная больница», e-mail: koshkina.1974@mail.ru

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>

Information about the authors

Svetlana N. Shugaeva – Dr. Sc. (Med.), Head of the Department of Phthisiopulmonology, Irkutsk State Medical University; 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: shugaeva_s@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3660-9278>

Larisa P. Pashkova – Phthisiologist, Head of the Outpatient Department of Children's Admission, Branch No. 1, Irkutsk Regional Clinical Tuberculosis Hospital, e-mail: pashkovall@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0001-2345-1504>

Elena I. Vasilieva – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor at the Department of Pediatrics and Pediatric Surgery of Continuing Professional Education, Irkutsk State Medical University, e-mail: irk_vasilieva@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0005-7736-6347>

Svetlana G. Zvonkova – Cand. Sc. (Med), Teaching Assistant at the Department of Phthisiopulmonology, Irkutsk State Medical University, e-mail: sallyz@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0004-0565-9258>

Olga G. Koshkina – Phthisiologist, Deputy Head Physician for Organizational and Methodological Work, Irkutsk Regional Clinical Tuberculosis Hospital, e-mail: koshkina.1974@mail.ru

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>

ХИРУРГИЯ SURGERY

ГИБРИДНОЕ ЛЕЧЕНИЕ РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО ВЕНОЗНОГО МЕЗЕНТЕРИАЛЬНОГО ТРОМБОЗА С НЕКРОЗОМ ТОНКОЙ КИШКИ

Григорьев С.Е.^{1,2},
Новожилов А.В.^{1,2},
Григорьев Е.Г.^{1,3}

¹ ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет»

Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия)

² ГБУЗ «Иркутская орден «Знак почёта» областная клиническая больница»

(664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100, Россия)

³ ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Григорьев Евгений Георгиевич,
e-mail: egg.irk@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Представлено клиническое наблюдение пациента 39 лет с тромбозом и послеоперационным ретромбозом верхней брыжеечной вены. Заболевание осложнилось некрозом тонкой кишки и абдоминальной хирургической инфекцией. Успешная тромбэктомия и резекция кишки позволили восстановить мезентериальное кровоснабжение, стабилизировать состояние пациента и наложить межкишечный анастомоз. Ретромбоз на фоне дефицита антитромбина III в раннем послеоперационном периоде осложнился несостоятельностью анастомоза, несформированным кишечным свищом и перитонитом. Проведено гибридное – хирургическое, парахирургическое и консервативное – лечение, включавшее селективную инфузию активатора тромболитиза в устье верхней брыжеечной артерии. Пациент выздоровел. Клинико-лабораторные проявления тромбоза верхней брыжеечной вены, в отличие от острого нарушения кровообращения в артерио-мезентериальном бассейне, неспецифичны и не всегда позволяют своевременно диагностировать ишемию кишечника. МСКТ-ангиография устанавливает венозный мезентериальный тромбоз в большинстве наблюдений. Неэффективность антикоагулянтной терапии на фоне дефицита антитромбина III обусловила тромбоз и ретромбоз верхней брыжеечной вены. Для лечения критической послеоперационной ишемии тонкой кишки наряду с увеличением объема внутривенной инфузии антитромбина III, заморозенной плазмы назначено селективное введение активатора тромболитиза (актилизе) в верхнюю брыжеечную артерию, что позволило восстановить артериоло-венулярный внутристеночный кровоток тонкой кишки и предупредить очередной стволовой ретромбоз верхней брыжеечной вены. Формирование лапаростомы с использованием силиконовой пластины позволило постоянно контролировать течение абдоминального инфекционного процесса и принимать своевременные решения о проведении очередного вмешательства по показаниям. Вакуум-ассистированная конструкция обеспечила перманентную санацию брюшной полости без травмы мягких тканей брюшной стенки и подлежащих петель кишечника.

Ключевые слова: верхняя брыжеечная вена, венозный мезентериальный тромбоз, ретромбоз, тромбэктомия, внутриартериальная инфузия, актилизе

Статья поступила: 01.06.2023

Статья принята: 23.04.2024

Статья опубликована: 31.05.2024

Для цитирования: Григорьев С.Е., Новожилов А.В., Григорьев Е.Г. Гибридное лечение рецидивирующего венозного мезентериального тромбоза с некрозом тонкой кишки. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(2): 220-227. doi: 10.29413/ABS.2024-9.2.22

HYBRID TREATMENT OF RECURRENT VENOUS MESENTERIC THROMBOSIS WITH SMALL INTESTINAL NECROSIS

Grigoryev S.E.^{1,2},
Novozhilov A.V.^{1,2},
Grigoryev E.G.^{1,3}

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

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

³ Irkutsk Scientific Centre
of Surgery and Traumatology
(Bortsov Revolyutsii str. 1, Irkutsk 664003,
Russian Federation)

Corresponding author:
Eugeny G. Grigoryev,
e-mail: egg@iokb.ru

ABSTRACT

The article presents a clinical case of a 39-year-old patient with thrombosis and post-operative rethrombosis of the superior mesenteric vein. The disease was complicated by the small intestine necrosis and abdominal surgical infection. Successful thrombectomy and bowel resection made it possible to restore mesenteric blood supply, to stabilize the patient's condition and to perform an enteroenteroanastomosis. Due to antithrombin III deficiency, rethrombosis in the early postoperative period was complicated by anastomotic leak, unformed intestinal fistula and peritonitis. A hybrid treatment (surgical, parasurgical and conservative) was performed, which included selective infusion of a thrombolysis activator at the superior mesenteric artery mouth. The patient recovered.

Clinical and laboratory manifestations of superior mesenteric vein thrombosis, in contrast to acute circulatory disorders in the arteriomesenteric system, are non-specific and do not always allow timely diagnosis of intestinal ischemia. MSCT angiography identifies venous mesenteric thrombosis in most cases. The ineffectiveness of anticoagulant therapy against the background of antithrombin III deficiency caused superior mesenteric vein thrombosis and rethrombosis. The treatment of the small intestine critical postoperative ischemia included an increase in the volume of antithrombin III and frozen plasma intravenous infusion and selective administration of a thrombolysis activator (actilyse) into the superior mesenteric artery, which made it possible to restore the arteriolo-venular intramural blood flow of the small intestine and to prevent another stem rethrombosis of the superior mesenteric vein. Laparostomy using a silicone plate made it possible to constantly monitor the course of the abdominal infectious process and to make timely decisions about the next intervention if medically required. The vacuum assisted design provided permanent lavage of the abdominal cavity without trauma to the soft tissues of the abdominal wall and presenting intestinal loops.

Key words: superior mesenteric vein, venous mesenteric thrombosis, rethrombosis, thrombectomy, intraarterial infusion, actilyse

Received: 01.06.2023
Accepted: 23.04.2024
Published: 31.05.2024

For citation: Grigoryev S.E., Novozhilov A.V., Grigoryev E.G. Hybrid treatment of recurrent venous mesenteric thrombosis with small intestinal necrosis. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(2): 220-227. doi: 10.29413/ABS.2024-9.2.22

ВВЕДЕНИЕ

Среди острых форм нарушения кровоснабжения кишечника тромбоз вен порто-мезентериального бассейна встречается в 5–15 % наблюдений: верхней брыжеечной вены – в 30 %, воротной – в 50 %, селезёночной – в 20 % [1–3]. Венозный мезентериальный тромбоз (ВМТ) сопровождается высокой летальностью (37–76 %). Вероятность неблагоприятного исхода среди пациентов с некрозом кишки увеличивается [4–7].

Причины ВМТ достаточно изучены: наследственные и приобретённые тромбофилии; онкологические процессы абдоминальной локализации, в частности гепатоцеллюлярный рак; воспаление и травмы органов брюшной полости; цирроз печени и т. д. Первичный (идиопатический) ВМТ встречается в 10–37 % случаев [2, 5].

Можно считать общей точку зрения о том, что наиболее информативной в диагностике ВМТ является МСКТ-ангиография [1, 2, 8]. Что же касается лечения, его характер зависит от причин ВМТ, длительности и выраженности нарушений венозного оттока, состояния ишемизированной кишки [3]. Всегда назначается антикоагулянтная терапия. Системный тромболитис используется нечасто и ещё реже – введение препарата в верхнюю брыжеечную артерию [4, 9–11]. При сегментарном некрозе выполняют тромбэктомию и резекцию кишки [1, 4, 5]. Как правило, методы лечения комбинируются [1, 4].

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент, 39 лет, поступил в 23-00 ч 18.09.2021 с умеренной болью в животе неопределённой локализации, постоянного характера, которая беспокоила в течение 10 дней, тошнотой. Их появление связывал с приёмом небольшой дозы алкоголя. Несмотря на диспепсию и болевые ощущения, продолжал работать. Занимался самолечением: спазмолитики, ненаркотические обезболивающие препараты. Стул ежедневный, кал обычного цвета и консистенции. Вес 82 кг, рост 182 см, индекс массы тела 24,8 кг/м².

Сознание ясное, положение активное, температура тела нормальная, артериальное давление (АД) 130/90 мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) 94 в мин. Язык влажный, чистый. Передняя брюшная стенка при пальпации мягкая, болезненная в эпи-мезогастррии. Симптомов раздражения брюшины и шума плеска не было. Кишечные шумы выслушивались. Пальцевое исследование прямой кишки: на перчатке кал обычного цвета. Общий анализ крови: лейкоциты – $7,4 \times 10^9/\text{л}$; эритроциты – $5,16 \times 10^{12}/\text{л}$; гемоглобин – 148 г/л. Биохимический анализ крови: общий белок – 75,3 г/л; глюкоза – 5,4 ммоль/л; мочевины – 6,88 ммоль/л; креатинин – 113,5 мкмоль/л; щелочная фосфатаза – 107 МЕ/л; общий билирубин – 10,16 мкмоль/л; прямой билирубин – 4,1 мкмоль/л; аланинаминотрансфераза – 142 МЕ/л; аспартатаминотрансфераза – 110 МЕ/л; амилаза – 45 МЕ/л. Коагулограмма: международное нормализованное отношение – 0,96; протромбиновое время – 12,6 с; протромбиновый индекс – 108,7 %; фибриноген – 3 г/л. Уль-

тразвуковое исследование брюшной полости: признаков острой патологии не было. Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ): над печенью и в малом тазу определялись следы свободной жидкости 10 ед. Н.

19.09.2021 в 02-15 ч. резко усилилась боль в животе. Переведён в палату интенсивной терапии и реанимации. Брюшная стенка болезненная в эпи-мезогастррии, симптомов раздражения брюшины и шума плеска не было, кишечные шумы не выслушивались. АД – 100/70 мм рт. ст., ЧСС – 104 в мин. Заподозрен венозный мезентериальный тромбоз. Учитывая выраженный болевой синдром, предполагаемую операцию, выполнена катетеризация эпидурального пространства (ропивакан 0,2 % 3 мл/ч), назначен фентанил 50 мкг/мл – 2 мл, дополнительно промедол 20 мг/мл – 1 мл.

Клиническая версия подтверждена МСКТ-ангиографией: чревный ствол в устье стенозирован до 1–2 мм, остальные висцеральные ветви аорты контрастировались обычно. Венозная фаза: верхняя брыжеечная вена (ВБВ) – кровоток отсутствовал. Визуализирован протяжённый окклюзивный тромб (рис. 1).



РИС. 1.

МСКТ-ангиограмма: **1** – верхняя брыжеечная вена с окклюзивным протяжённым тромбом; **2** – петля тонкой кишки с утолщёнными стенками дилатирована; **3** – свободная жидкость под правым куполом диафрагмы

FIG. 1.

MSCT angiography of the abdominal cavity: **1** – superior mesenteric vein with extensive occlusive thrombus; **2** – small intestine loop with thickened walls is dilated; **3** – free fluid under the right hemidiaphragm

Верхняя мезентерикография: брыжеечная артерия и её ветви без особенностей, сформирована малая дуга Реолана с ретроградным контрастированием чревного ствола (стеноз устья до 90 %). Кровоток по селезёночной и воротной венам сохранён, ВВВ не контрастировалась.

Выполнена полная (ксифоидо-лонная) срединная лапаротомия. В брюшной полости – до 500 мл прозрачной жидкости. Серозная оболочка тонкой кишки на всём протяжении гиперемирована, отёчная, перистальтики не было. В 150 см от связки Трейтца – некроз на протяжении 20 см с отчётливыми границами.

Доступ к ВВВ с мобилизацией нижней горизонтальной ветви двенадцатиперстной кишки и перешейка поджелудочной железы. Поперечная венотомия: в проксимальном сегменте плотный, организованный тромб серого цвета – удалён. Ретроградный кровоток восстановлен. Катетером Фогарти из проксимального сегмента ВВВ извлечены свежие рыхлые тромботические массы красного цвета. Антеградный кровоток восстановлен. Выполнен сосудистый шов проленом 6/0. Тонкая кишка, на большем протяжении спавшаяся, восстановила розовую окраску, появилась перистальтика. Некротизированный участок в пределах здоровых тканей (40 см) резецирован с герметизацией культи однократным швом. Рана брюшной стенки закрыта кожными швами над силиконовой пластиной. Инфузия гепарина (контроль по активированному частичному тромбопластиновому времени (АЧТВ) – 60–70 с), свежезамороженной плазмы.

Макропрепарат: петля тонкой кишки 40 см длиной, серозная оболочка багрового цвета, в просвете геморрагическая

жидкость (рис. 2). Гистологическое исследование: некроз стенки тонкой кишки с вовлечением всех слоёв. Резекция выполнена в пределах жизнеспособных тканей.

20.09.2021 выполнена программированная релапаротомия. В брюшной полости – небольшое количество серозно-геморрагической жидкости. Тонкая кишка дилатирована, обычной окраски, с вялой перистальтикой. Назоинтестинальная интубация (диаметр зонда Эббота – Миллера – 6 мм) до проксимальной культи: кишечное содержимое с геморрагическим оттенком до 500 мл. Наложен однократный анастомоз конец в конец непрерывным везикулярным швом нитью PDS 3/0. Апоневроз и кожа ушиты.

23.09.2021 отмечен выраженный болевой абдоминальный синдром. Выполнена ангиография: магистральный кровоток по верхней брыжеечной артерии сохранен; периферические (внутристеночные) ветви не контрастировались; верхняя брыжеечная вена не визуализирована (рис. 3).

Релапаротомия. Выполнена поперечная венотомия снятием ранее наложенной лигатуры. В просвете – красный рыхлый тромб. Тромбэктомия катетером Фогарти. Кровоток восстановлен. Выполнен сосудистый шов проленом 6/0 (рис. 4).

Уровень антитромбина III – 51 % (норма 75–125 %). Генетические маркеры тромбофилии, аномалия Лейдена, дефицит протеинов S и C не выявлены. Проведён консилиум с участием врачей-гематологов. Назначен антиромбин III 984 МЕ/сут., продолжена инфузия свежезамороженной плазмы и гепарина под контролем АЧТВ. Начата тромболитическая терапия инфузией акти-



РИС. 2.
Макропрепарат: резецированный участок тонкой кишки;
тромбы из верхней брыжеечной вены

FIG. 2.
Gross specimen: resected section of the small intestine; thrombi
from the superior mesenteric vein

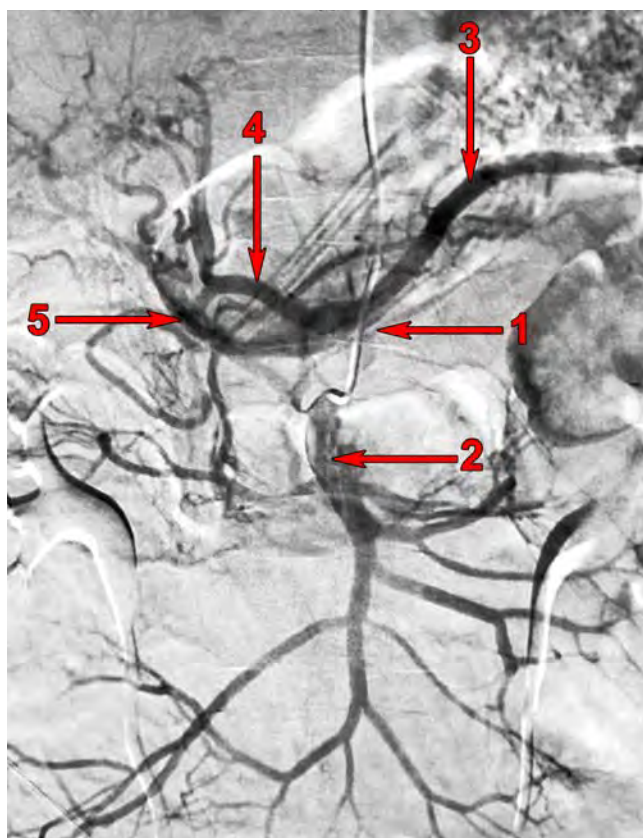


РИС. 3.

Селективная ангиограмма: 1 – катетер в устье верхней брыжеечной артерии (лучевой доступ); 2 – верхняя брыжеечная артерия; 3 – селезёночная вена; 4 – коронарная вена желудка; 5 – воротная вена

FIG. 3.

Selective angiogram: 1 – catheter at the superior mesenteric artery mouth; 2 – superior mesenteric artery; 3 – splenic vein; 4 – coronary gastric vein; 5 – portal vein

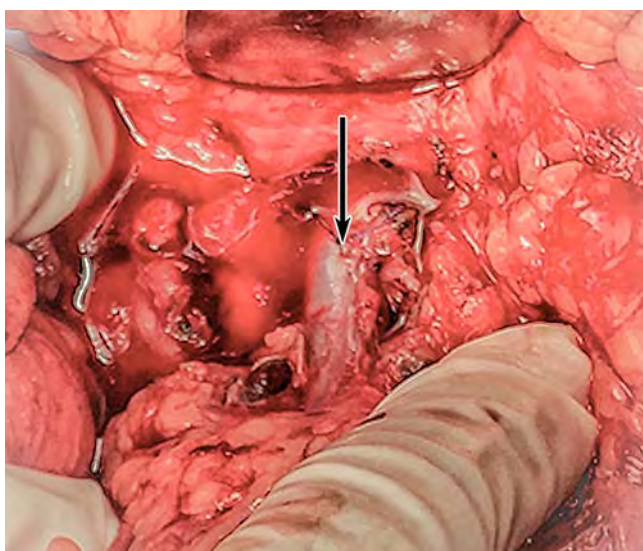


РИС. 4.

Интраоперационное фото: шов передней стенки верхней брыжеечной вены (стрелка)

FIG. 4.

Intraoperative photo: suture of the anterior wall of the superior mesenteric vein (arrow)

зе 100 мг в сутки через катетер, установленный в устье верхней брыжеечной артерии лучевым доступом. Внутриаартериально назначен папаверин 30 мг/ч.

Риск внутрибрюшного кровотечения при использовании актилизе по поводу BMT реален, особенно при интрамезентериальном внутриаартериальном введении. Вероятность геморрагических осложнений при катетерном тромболитическом лечении невелика. Поводом для внутриаартериальной инфузии актилизе в раннем послеоперационном периоде стал резистентный к антикоагулянтной терапии периферический ретромбоз сосудов кишечной стенки.

24.09.2022 выполнена перевязка со сменой силиконовой пластины. Отмечено уменьшение отёка тонкой кишки. Назоинтестинальный зонд извлечён. Продолжена внутриаартериальная инфузия актилизе. Артериальный катетер удалён 26.09.2022.

28.09.2021 (через 8 суток после наложения анастомоза!) появилось кишечное содержимое под силиконовой пластиной. Пластина удалена. Выполнена ревизия через лапаростомию. В брюшной полости – серозный выпот, небольшое количество кишечного химуса, тонкая кишка активно перистальтировала, розового цвета. Дефект передней стенки анастомоза 3–4 мм. Края иссечены. Гистологическое исследование: фрагменты иссечённой стенки тонкой кишки с некрозом и нейтрофильной инфильтрацией. Рана кишки хорошо кровоточила, ушита отдельными внеслизистыми швами нитью PDS 4/0. Выполнена санация брюшной полости, смена силиконовой пластины.

01.10.2021 выполнен осмотр через лапаростомию: в ране передней брюшной стенки – большое количество фибрина, петли кишки спаившиеся, активно перистальтировали, швы анастомоза состоятельные. Сформирова-



РИС. 5.

Вакуум-ассистированная лапаростома

FIG. 5.

Vacuum assisted laparostomy

на вакуум-ассистированная лапаростома: полупроницаемая силиконовая мембрана, аспиратор с медицинским поролоном (режим – 60 мм рт. ст.), герметизация полиэтиленовой стерильной плёнкой (рис. 5). На 3-и сутки отходили газы, стул с небольшим количеством жидкого кала.

18.10.2021 выполнена герметизация брюшной полости: после мобилизации кожи и подкожной жировой клетчатки наложены швы. Заживление произошло первичным натяжением. Пациент выписан на 12-е сутки после заключительной операции. Продолжительность пребывания в стационаре – 45 койко-дней, в том числе в отделении реанимации – 31 день.

Пациент осмотрен через 7 месяцев. Средняя средняя послеоперационная грыжа. Бандажом не пользовался. Индекс массы тела – 26,3 кг/м². Физически активен. Аппетит сохранен, общий стол с небольшими ограничениями. Стул ежедневный, кал обычной консистенции и окраски.

ОБСУЖДЕНИЕ

У практически здорового человека без вредных привычек развился ВМТ. Алкоголь употреблял редко в небольших дозах и связывал своё заболевание с ним. Однако основной причиной тромбоза верхней брыжеечной вены, вероятно, следует считать исходный дефицит антитромбина III. Поздняя диагностика связана с неотчётливой клинической картиной ВМТ: умеренные боли, отсутствие рвоты, сохранённая перистальтика кишечника, обычный цвет кала. После МСКТ-ангиографии диагноз стал очевиден.

Всемирное общество неотложной хирургии в качестве первой линии лечения ВМТ рекомендует быстрое назначение антикоагулянтов. Системная тромболитическая терапия проводится редко, по особым показаниям. Селективное внутриартериальное введение препарата при портomesентериальном тромбозе применяется редко. По данным А.И. Хрипуна и соавт., в группе пациентов без некроза кишки, где антикоагулянтная терапия была основным методом лечения, показатель летальности составил 21 % [11]. European Society for Trauma and Emergency Surgery рекомендует к первой линии лечения также отнести антикоагулянтную терапию – непрерывную инфузию нефракционного или низкомолекулярного гепарина [12]. При ухудшении состояния может назначаться эндоваскулярное лечение, например, непрямой тромболитизис через верхнюю брыжеечную артерию. Для устранения спазма периферических сосудов кишечника используются сосудорасширяющие средства (алпростадил, папаверин).

В обсуждаемом наблюдении рецидив ВМТ после успешной тромбэктомии и резекции тонкой кишки, несмотря на гепаринотерапию, обусловлен дефицитом антитромбина III. Ключевым этапом лечения в послеоперационном периоде стала селективная инфузия актилизе в ВБА, которая позволила восстановить кишечный кровоток на уровне микроциркуляции и предупредить очередной магистральный ретромбоз. Очевидно, про-

цедуру следовало назначить после повторной тромбэктомии, но сдерживала вероятность геморрагических осложнений. JV. Tilsed и соавт. считают, что селективный катетерный тромболитизис нельзя сочетать с резекцией кишки, поскольку он может осложниться массивным внутрибрюшным кровотечением [12].

Противоположной точки зрения придерживаются S.F. Yang и соавт. По их мнению, катетерный внутриартериальный тромболитизис в послеоперационном периоде улучшает результаты лечения портomesентериального тромбоза, а риск внутрибрюшного кровотечения после этой процедуры преувеличен [13]. Несостоятельность энтеро-энтероанастомоза (8-е сутки) обусловлена, вероятно, ишемией кишечной стенки в результате мезентериального ретромбоза и нарушения микроциркуляции. Лапаростома с использованием прозрачной силиконовой пластины позволила своевременно диагностировать несостоятельность межкишечного анастомоза. Аспирационная конструкция предупредила прогрессирование абдоминальной хирургической инфекции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В обсуждаемом наблюдении заболевание развивалось постепенно, в течение 10 дней. Пациента беспокоила умеренная по интенсивности боль в животе, которую удавалось уменьшить приёмом таблетированных анальгетиков и спазмолитиков. Тошноты, рвоты не было. Стул ежедневный, кал обычного цвета. При осмотре в стационаре отчётливых признаков «острого живота» не было. При проведении МСКТ без контрастного усиления (тактическая ошибка) патологических изменений не обнаружено. Вскоре усилилась боль, не выслушивались кишечные шумы. Заподозрен венозный мезентериальный тромбоз, подтверждённый МСКТ-ангиографией. Характер тромботических масс, обнаруженных после венотомии, – плотный серого цвета тромб в дистальном и рыхлые красные сгустки крови в проксимальных сегментах ВБВ. С учётом анамнеза это позволяет предположить, что первоначально тромб формировался на ограниченном участке у устья ВБВ, препятствовал венозному оттоку в одной из начальных петель тощей кишки (некроз 20 см). Возможно, он был неокклюзивным и создавал умеренную венозную конгестию проксимального сегмента ВБВ. Длительное нарушение мезентерико-портального сообщения обусловило замедление кровотока, тромбирование проксимального сегмента ВБВ – внезапное усиление боли.

Тщательное гематологическое клинико-лабораторное исследование определило причину мезентериального тромбоза и ретромбоза – дефицит антитромбина III. Его восполнение определило эффективность антикоагулянтной терапии и в сочетании с внутриартериальной инфузией актилизе позволило нормализовать микроциркуляцию кишечной стенки. Несостоятельность анастомоза установлена своевременно. Иссечён некротически изменённый участок кишки. Поскольку рана убедительно кровоточила, выполнено её ушива-

ние. От резекции кишки отказались. На фоне восстановления мезентериального кровотока и эффективной санации абдоминальной инфекции рецидива не состоятельности анастомоза не было. Наступило выздоровление.

Итак, в гибридное лечение обсуждаемого пациента включены тромбэктомия (дважды), резекция тонкой кишки, антикоагулянтная и внутриартериальная тромболитическая терапия, лапаростомия с герметизацией брюшной полости силиконовой пластиной, вакуум-аспирационная санация живота.

Финансирование

Исследование не имело финансовой поддержки.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Хрипун А.И., Шурыгин С.Н., Миронков А.Б., Прямиков А.Д. Венозная форма острого нарушения мезентериального кровообращения: диагностика и лечение. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2017; (12): 95-102. [Khripun AI, Shurygin SN, Mironkov AB, Priamikov AD. Venous acute disturbance of mesenteric circulation: Diagnosis and treatment. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2017; (12): 95-102. (In Russ.)]. doi: 10.17116/hirurgia20171295-102
2. Панасюк А.И., Бойко Т.Н., Дехнич В.М., Гаскина Л.В., Григорьев Е.Г. Диагностика и лечение венозного мезентериального тромбоза. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2016; 175(4): 82-83. [Panasyuk AI, Boyko TN, Dekhnic VM, Gaskina LV, Grigoriev EG. Diagnosis and treatment of venous mesenteric thrombosis. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2016; 175(4): 82-83. (In Russ.)].
3. Андреева М.Б. Базлов С.Б. Острые портomesентериальные венозные тромбозы. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2013; 4(139): 13-15. [Andreeva MB, Baslov SB. Acute porto-mesenteric vein thrombosis. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2013; 4(139): 13-15. (In Russ.)].
4. Прозоров С.А., Гришин С.А. Эндоваскулярные методы лечения при остром нарушении мезентериального кровообращения. *Неотложная медицинская помощь. Журнал им. Н.В. Склифосовского*. 2016; (2): 37-42. [Prozorov SA, Grishin AV. Endovascular treatment for acute disorders of mesenteric circulation. *Russian Sklifosovsky Journal "Emergency Medical Care"*. 2016; (2): 37-42. (In Russ.)].

5. Лазебник Л.Б., Михеева О.М., Ефремов Л.И., Аकोпова А.О., Десятниченко И.Г. Тромбофилия как одна из причин мезентериального венозного тромбоза у больного молодого возраста. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2013; (8): 72-76. [Lazebnik LB, Mikheeva OM, Efremov LI, Akopova AO, Desyatnichenko IG. Thrombophilia as one of the causes of mesenteric venous thrombosis in a young patient. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2013; (8): 72-76. (In Russ.)].

6. Tendler DA, Lamont T, Grubel P. Mesenteric venous thrombosis in adults. 2019. URL: <https://www.uptodate.com/contents/mesenteric-venous-thrombosis-in-adults> [date of access: 29.05.2022].

7. Lawson RM. Mesenteric ischemia. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 2018; 30(1): 29-39. doi: 10.1016/j.cnc.2017.10.003

8. Дарвин В.В., Мазайшвили К.В., Климова Н.В., Васильев В.В., Густелёв Ю.А. Современные возможности и перспективы организации неотложной ангиохирургической помощи больным с острой мезентериальной ишемией. *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова*. 2019; 14(2): 89-93. [Darvin VV, Mazajshvili KV, Klimova NV, Vasilev VV, Gustelyov YuA. Modern possibilities and perspectives of the organization of angiosurgical emergency care for patients with acute mesenteric ischemia. *Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center*. 2019; 14(2): 89-93. (In Russ.)]. doi: 10.25881/BPNMSC.2019.80.36.019

9. Lim S, Halandras PM, Bechara C, Aulivola B, Crisostomo P. Contemporary management of acute mesenteric ischemia in the endovascular era. *Vasc Endovascular Surg*. 2019; 53(1): 42-50. doi: 10.1177/1538574418805228

10. Bala M, Catena F, Kashuk J, De Simone B, Gomes CA, Weber D, et al. Acute mesenteric ischemia: Updated guidelines of the World Society of Emergency Surgery. *World J Emerg Surg*. 2022; 17(1): 54. doi: 10.1186/s13017-022-00443-x

11. Хрипун А.И., Прямиков А.Д., Миронков А.Б. Лечение пациентов с массивным мезентериальным венозным тромбозом. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2023; 29(2): 31-37. [Khripun AI, Pryamikov AD, Mironkov AB. Treatment of patients with massive mesenteric venous thrombosis. *Angiology and Vascular Surgery*. 2023; 29(2): 31-37. (In Russ.)]. doi: 10.33029/1027-6661-2023-29-2-31-37

12. Tilsed JV, Casamassima A, Kurihara H, Mariani D, Martinez I, Pereira J, et al. ESTES guidelines: Acute mesenteric ischaemia. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2016; 42(2): 253-270. doi: 10.1007/s00068-016-0634-0

13. Yang SF, Liu BC, Ding WW, He CS, Wu XJ, Li JS. Initial transcatheter thrombolysis for acute superior mesenteric venous thrombosis. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(18): 5483-5492. doi: 10.3748/wjg.v20.i18.5483

Сведения об авторах

Григорьев Сергей Евгеньевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной хирургии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России; врач-хирург отделения портальной гипертензии, ГБУЗ «Иркутская орден «Знак почёта» областная клиническая больница», e-mail: grigorievse@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0254-8240>

Новожилов Александр Владимирович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной хирургии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России; заведующий отделением портальной гипертензии, ГБУЗ «Иркутская орден «Знак почёта» областная клиническая больница», e-mail: novojilov_av@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1957-287X>

Григорьев Евгений Георгиевич – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой госпитальной хирургии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России; научный руководитель, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», e-mail: egg.irk@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5082-7028>

Information about the authors

Sergei E. Grigoryev – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor at the Department of Advanced-Level Surgery, Irkutsk State Medical University; Surgeon of the Department of Portal Hypertension, Irkutsk Regional Clinical Hospital, e-mail: grigorievse@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0254-8240>

Alexandr V. Novozhilov – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor at the Department of Advanced-Level Surgery, Irkutsk State Medical University; Head of the Department of Portal Hypertension, Irkutsk Regional Clinical Hospital, e-mail: novozhilov_av@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1957-287X>

Eugene G. Grigoryev – Dr. Sc. (Med.), Professor, Corresponding Member of RAS, Head of the Department of Advanced-Level Surgery, Irkutsk State Medical University; Scientific Advisor, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, e-mail: egg@iokb.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5082-7028>

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ EXPERIMENTAL RESEARCHES

ВЗАИМОСВЯЗЬ СФИНГОЛИПИДНЫХ МЕХАНИЗМОВ С ОКИСЛИТЕЛЬНОМ СТРЕССОМ И ИЗМЕНЕНИЯМИ МИТОХОНДРИЙ ПРИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ РАЗГРУЗКЕ ПОСТУРАЛЬНЫХ МЫШЦ

Протопопов В.А.¹,
Секунов А.В.¹,
Панов А.В.²,
Брындина И.Г.¹

¹ ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия»

Минздрава России (426056, г. Ижевск, ул. Коммунаров, 281, Россия)

² Университет Мерсера
(31207, Джорджия, г. Мэйкон, Mercer University Drive, 1501, США)

Автор, ответственный за переписку:
Протопопов Владимир Алексеевич,
e-mail: vladimirvst@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Длительное бездействие скелетных мышц сопровождается развитием окислительного стресса и изменениями сфинголипидного метаболизма. Взаимосвязь сфинголипидных механизмов с генерацией активных форм кислорода (АФК) при функциональной разгрузке мышц не изучена.

Цель исследования. Выявить взаимосвязь между изменениями сфингомиелиназы и церамида с продукцией активных форм кислорода в камбаловидной мышце крыс при функциональной разгрузке.

Методы. Крыс-самцов линии Wistar подвергли антиортостатическому вывешиванию (АОВ) в течение 12 часов и 14 дней на фоне применения блокатора кислой сфингомиелиназы (ASM, acid sphingomyelinase) амитриптилина (AMI, amitriptyline). На гистологических срезах камбаловидной мышцы определяли уровни ASM, церамида и АФК (флуоресцентная микроскопия). Методом вестерн-блоттинга определяли прооксидантные ферменты (НАДФН-оксидазы 2 и 4 (NOX2 и NOX4, NADPH oxidase)), цитохром-с-оксидазу (COX IV, cytochrome c oxidase subunit IV) и белок-регулятор биогенеза митохондрий PGC-1 α (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha) в мышечном гомогенате, а также церамид и ASM в изолированной фракции митохондрий. На модели *ex vivo* исследовали влияние сфингомиелиназы и прооксидантов на уровни церамида, ASM, АФК и NOX2 путём инкубации мышцы с экзогенной сфингомиелиназой или H₂O₂.

Результаты. 12-часовое АОВ сопровождалось увеличением уровня ASM и церамида в волокнах камбаловидной мышцы. Разгрузка в течение 14 дней характеризовалась увеличением ASM, церамида, АФК, NOX2, NOX4 и снижением COX IV и PGC-1 α . Уровни ASM и церамида были увеличены также в митохондриальной фракции. Ингибитор ASM амитриптин частично или полностью нивелировал изменения, вызванные разгрузкой. В модели *ex vivo* обнаружен стимулирующий эффект воздействия экзогенной сфингомиелиназы на уровни АФК и NOX2 в мышце, тогда как H₂O₂ стимулировал продукцию ASM и церамида.

Выводы. Установлена тесная взаимосвязь сфингомиелиназного пути образования церамида и продукции АФК в скелетной мышце в условиях функциональной разгрузки.

Ключевые слова: скелетные мышцы, функциональная разгрузка, атрофия, сфингомиелиназа/церамид, окислительный стресс, митохондрии

Для цитирования: Протопопов В.А., Секунов А.В., Панов А.В., Брындина И.Г. Взаимосвязь сфинголипидных механизмов с окислительным стрессом и изменениями митохондрий при функциональной разгрузке постуральных мышц. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(2): 228-242. doi: 10.29413/ABS.2024-9.2.23

Статья поступила: 31.08.2023

Статья принята: 22.04.2024

Статья опубликована: 31.05.2024

THE RELATIONSHIP OF SPHINGOLIPID MECHANISMS WITH OXIDATIVE STRESS AND CHANGES IN MITOCHONDRIA DURING FUNCTIONAL UNLOADING OF POSTURAL MUSCLES

Protopopov V.A.¹,
Sekunov A.V.¹,
Panov A.V.²,
Bryndina I.G.¹

¹ Izhevsk State Medical Academy
(Kommunarov str. 281, Izhevsk 426056,
Russian Federation)

² Mercer University (Mercer University
Drive 1501, Macon, GA 31207, USA)

Corresponding author:
Vladimir A. Protopopov,
e-mail: vladimirvst@yandex.ru

ABSTRACT

Background. Prolonged inactivity of skeletal muscles is accompanied by the development of oxidative stress and changes in sphingolipid metabolism. The relationship of sphingolipid mechanisms with generation of reactive oxygen species (ROS) in muscles subjected to functional unloading has not been studied.

The aim. To identify the relationship between changes in sphingomyelinase and ceramide abundance and ROS production in rat soleus muscle during functional unloading.

Methods. Male Wistar rats were subjected to hindlimb suspension for 12 hours or 14 days with the acid sphingomyelinase (ASM) inhibitor amitriptyline (AMI). The levels of ASM, ceramide and ROS were determined by fluorescence microscopy on histological sections. Pro-oxidant enzymes (NADPH oxidases 2 and 4 (NOX2 and NOX4)), cytochrome c oxidase (COX IV), the regulator of mitochondrial biogenesis PGC-1 α (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1- α) in muscle homogenates were studied by Western blotting, which also was used for assessment of ceramide and ASM in the isolated mitochondrial fraction. The effects of sphingomyelinase and prooxidants on ceramide, ASM, ROS and NOX2 levels were studied in an ex vivo model by incubating the muscle with exogenous sphingomyelinase or H₂O₂.

Results. 12-hour hindlimb suspension was accompanied by an increase in the level of ASM and ceramide in rat soleus muscle. Unloading for 14 days was characterized by an increase in ASM, ceramide, ROS, NOX2, NOX4 and a decrease in COX IV and PGC-1 α levels. ASM and ceramide were also increased in the mitochondrial fraction of muscle. The ASM inhibitor amitriptyline partially or completely prevented the changes caused by the unloading. In the ex vivo model, the stimulating effect of exogenous sphingomyelinase on the ROS and NOX2 levels in rat soleus muscle was found, whereas H₂O₂ stimulated muscle ASM and ceramide production.

Conclusion. A close relationship has been established between the sphingomyelinase pathway of ceramide formation and ROS production in skeletal muscle under conditions of functional unloading.

Key words: skeletal muscles, functional unloading, atrophy, sphingomyelinase/ceramide, oxidative stress, mitochondria

Received: 31.08.2023
Accepted: 22.04.2024
Published: 31.05.2024

For citation: Protopopov V.A., Sekunov A.V., Panov A.V., Bryndina I.G. The relationship of sphingolipid mechanisms with oxidative stress and changes in mitochondria during functional unloading of postural muscles. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(2): 228-242. doi: 10.29413/ABS.2024-9.2.23

ВВЕДЕНИЕ

Мышечная атрофия от бездействия (*disuse muscle atrophy*), развивающаяся вследствие длительного постельного режима, иммобилизации конечностей, действия гипогравитации, характеризуется значительным снижением массы мышц и уменьшением диаметра мышечных волокон. Хорошо известно, что данные процессы возникают из-за изменений скорости синтеза и деградации белка, однако точные сигнальные механизмы, приводящие к мышечной атрофии, до сих пор находятся на стадии изучения.

Роль активных форм кислорода (АФК) в развитии атрофии мышц до конца не ясна. Имеются данные о том, что в физиологических условиях, в том числе при физической нагрузке, АФК могут выступать в роли сигнальных молекул, которые способствуют усилению синтеза белка, поглощению глюкозы, активации биогенеза митохондрий и развитию гипертрофии мышц [1]. Другие авторы указывают на повышение уровня АФК в условиях бездействия скелетной мышцы и рассматривают их как фактор, способствующий развитию мышечной атрофии вследствие ингибирования синтеза и усиления деградации белков, активации перекисного окисления липидов, в том числе в мембранах митохондрий [2].

Известно, что продукция АФК в скелетных мышцах может осуществляться в дыхательной цепи митохондрий, при активации ксантиноксидаз, а также НАДФН-оксидаз (NOX, NADPH oxidase) [2]. Традиционно основным источником АФК в скелетных мышцах считались митохондрии, однако последние данные свидетельствуют о том, что мышечные НАДФН-оксидазы также могут вносить существенный вклад в развитие окислительного стресса. Известно, что для скелетных мышц характерны две изоформы ферментов: NOX2 (сарколемма) и NOX4 (саркоплазматический ретикулум, митохондрии) [3]. Их активация с последующей продукцией АФК происходит посредством сборки мембранных и цитозольных субъединиц [3]. Роль NOX2 и NOX4 в развитии мышечных дисфункций, включая атрофию от бездействия, была описана в ряде работ [4–6].

Роль митохондриальной дисфункции в развитии окислительного стресса при атрофических процессах также не вызывает сомнений. Показано, что в камбаловидной мышце мышей тотальные уровни АФК увеличиваются уже на 3-й день функциональной разгрузки, а митохондриальные АФК – после 7 и 14 дней на фоне угнетения активности ферментных комплексов дыхательной цепи [7]. Таким образом, рост свободных кислородных радикалов может быть индуцирован уже с самых ранних сроков разгрузки и, помимо митохондриальных АФК, зависит от вклада других источников.

Взаимосвязь оксидативных процессов в мышце с метаболизмом сфинголипидов, в частности с повышением образования церамида, показана в ряде работ, свидетельствующих о его значимой роли как ингибитора синтеза белка, регулятора апоптоза и инсулинорезистентности скелетных мышц. Известно, что образование церамида может происходить в рамках трёх основных

путей, таких как синтез в эндоплазматическом ретикулуме (путь *de novo*), гидролиз сфингомиелина при участии сфингомиелиназ и реалкилирование сфингозина («salvage pathway») [8]. В ряде исследований представлены убедительные доказательства того, что повышение активности сфингомиелиназного пути с последующим накоплением церамида может опосредовать развитие как окислительного стресса, так и митохондриальной дисфункции [9–11].

Ранее нами было показано, что функциональная разгрузка скелетных мышц сопровождается повышением уровня церамида, при этом основным путём его образования является активация кислой сфингомиелиназы (ASM, acid sphingomyelinase) [12]. Имеются данные о том, что действие ASM может приводить к ремоделированию липидных рафтов плазматической мембраны и формированию обогащённых церамидом доменов (CEMD, ceramide-enriched membrane domains) с возможным изменением нисходящего сигналинга [13]. В нескольких работах мы впервые показали, что ASM-зависимая перестройка липидных рафтов с формированием CEMD и увеличением мембранного NOX2 наблюдается в камбаловидной мышце крыс при её функциональной разгрузке [14–17]. Введение кломипрамина – соединения из группы ингибиторов кислой сфингомиелиназы (FIASMA, functional inhibitors of acid sphingomyelinase) – частично предотвращало вышеуказанные последствия, а также уменьшало степень атрофии мышц [18].

Для проверки гипотезы о том, что ASM и церамид могут принимать участие в развитии окислительного стресса и модуляции митохондриальной функции в разгруженных постуральных мышцах, мы изучили тотальные и митохондриальные уровни церамида и ASM, содержание АФК и прооксидантных ферментов (NOX2 и NOX4), активность сукцинатдегидрогеназы (SDH, succinate dehydrogenase), содержание цитохром-с-оксидазы (COX IV, cytochrome c oxidase subunit IV) и фактора биогенеза митохондрий (PGC1 α , peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1- α) в остром (12 часов) и длительном (14 дней) периодах функциональной разгрузки на фоне применения функционального ингибитора ASM амитриптилина (AMI, amitriptyline). Дополнительно были проведены эксперименты *ex vivo* с обработкой камбаловидной мышцы экзогенной сфингомиелиназой или H₂O₂ для выяснения причинно-следственной связи между изменениями АФК и ASM.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Животные и экспериментальный протокол

Эксперименты были проведены на белых крысах линии Wistar массой 200–250 г. Функциональная разгрузка скелетных мышц осуществлялась с помощью модели антиортостатического вывешивания (АОВ) под углом 30° к горизонтальной поверхности по Ильину – Новикову в модификации Morey – Holton. Животные случайным образом были поделены на следующие группы ($n = 6$ в каждой группе): Cntr (виварный контроль); 12h HS (группа

АОВ в течение 12 ч); 12h HS + AMI (группа АОВ в течение 12 ч с амитриптилином); 14d HS (группа АОВ в течение 14 дней); 14d HS + AMI (группа АОВ в течение 14 дней с амитриптилином). Амитриптилин применяли в дозе 180 мг/л вместе с питьевой водой в течение 14 дней. Животных содержали в стандартных условиях вивария, где они получали корм и воду *ad libitum*. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России (протокол № 685/1 от 10.03.2020). При выполнении экспериментов руководствовались правилами проведения работ на экспериментальных животных (Приложение к Приказу Минздрава России № 267 от 19.06.2003). После окончания сроков экспериментов у животных под общим наркозом в комбинации тилетамина и золазепама в соотношении 1:1 (Zoletil, Vibrac, Франция; в дозе 10 мг/кг, 0,1 мл) извлекали камбаловидные мышцы и замораживали их в жидком азоте, после чего хранили при -80°C .

Для экспериментов в модели *ex vivo* полученные от интактных крыс мышцы помещали в физиологический раствор следующего состава: NaCl 137 мМ; KCl 5 мМ; CaCl_2 2 мМ; MgCl_2 2 мМ; NaHCO_3 24 мМ; NaH_2PO_4 1 мМ; глюкоза 11 мМ; pH = 7,4. Раствор перфузировали газовой смесью, содержащей 95 % O_2 и 5 % CO_2 , при комнатной температуре. Камбаловидные мышцы каждого из животных инкубировались в течение 15 мин в физиологическом растворе с добавлением 0,1 ед/мл сфингомиелиназы (sphingomyelinase from *Staphylococcus aureus*; Sigma-Aldrich, США) или 100 μM перекиси водорода (H_2O_2), после чего проводили их обработку антителами для флуоресцентного исследования.

Гомогенизация и выделение митохондриальной фракции

Для получения мышечного гомогената 20 мг замороженной камбаловидной мышцы измельчали с помощью криостата HM525 NX (Thermo Fisher Scientific, США) затем помещали в охлаждённый буфер, содержащий 150 мМ NaCl; 50 мМ Трис-HCl; pH = 7,4; 1,2 мМ ЭДТА с добавлением Na_3VO_4 20 мкл/мл; DTT 4 мкл/мл; PMSF 20 мкл/мл; аprotинина 5 мкл/мл; лейпептин 5 мкл/мл; пепстатин А 5 мкл/мл; Phosphatase Inhibitor Cocktail B 40 мкл/мл из расчёта 100 мкл буфера на одну пробу. Затем проводили гомогенизацию и центрифугирование (в течение 10 мин при температуре 4°C и 12 000 g).

Для получения митохондриальной фракции 60 мг измельчённой на криотоме камбаловидной мышцы инкубировали в среде, содержащей 150 мМ KCl, 50 мМ Трис-HCl, 2 мМ ЭДТА, 0,01%-й трипсин (pH = 7,4 при 4°C), в течение 10 мин и гомогенизировали, используя гомогенизаторы Ultra-Turrax (IKA, Германия) и Potter (Wheaton, США). Постядерный супернатант выделяли из гомогената центрифугированием при 900 g в течение 10 мин при 4°C . Митохондрии осаждали центрифугированием остаточного постядерного супернатанта при 8000 g в течение 10 мин при 4°C . Осадок промывали средой

150 мМ KCl, 50 мМ Трис-HCl, 2 мМ ЭДТА, pH = 7,4 с добавлением 20 мкл/мл Na_3VO_4 , 4 мкл/мл DTT; 20 мкл/мл PMSF, 5 мкл/мл аprotинина, 5 мкл/мл лейпептин, 5 мкл/мл пепстатина А, 40 мкл/мл Phosphatase Inhibitor Cocktail B, снова центрифугировали в тех же условиях и наконец ресуспендировали в той же среде при концентрации белка приблизительно 20 мкг/мл.

В мышечных гомогенатах и митохондриальной фракции определяли концентрацию белка на спектрофотометре UV-3600 (Shimadzu, Япония) при длине волны 495 нм методом Bradford в соответствии с калибровочной кривой с использованием раствора стандартов бычьего сывороточного альбумина (BCA). Аликвоты хранили при -80°C и использовали для последующего анализа методом вестерн-блоттинга.

Вестерн-блоттинг

Белковые лизаты загружали в 4–12%-й разделяющий полиакриламидный гель и проводили электрофорез в мини-системе Bio-Rad (США) в течение часа при 100 В с последующим переносом белков на нитроцеллюлозную мембрану (Bio-Rad, США) в системе mini Trans-Blot (Bio-Rad, США) в течение 1 ч при напряжении 100 В и температуре 4°C . Далее окрашивали нитроцеллюлозную мембрану красителем Ponceau S для оценки равной загрузки белка на все дорожки, затем отмывали от красителя и блокировали в 4%-м растворе BCA в TBST (TBS (TRIS-buffered saline) + 0,1 % Tween 20) при комнатной температуре в течение часа. Затем проводили инкубацию (в течение 16 ч при 4°C) с первичными антителами против ASM (acid sphingomyelinase, 1:1000; Affinity Biosciences, США), NOX2 (NOX2, 1:1000; Affinity Biosciences, США), NOX4 (NOX4, 1:1000; Abcam, Великобритания), цитохром-с-оксидазы (COX IV, 1:1000; Abcam, Великобритания), PGC-1 α (PGC-1 α , 1:1000; Affinity Biosciences, США) и глицеральдегидфосфатдегидрогеназы (GAPDH, glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase, 1:2000; Abcam, Великобритания). После этого отмывали мембраны в TBST 5 раз по 5 мин. Затем мембраны инкубировали в течение 1 ч с вторичными антителами, конъюгированными с пероксидазой хрена (caprine anti-rabbit, 1:5000; Affinity Biosciences, США). Далее проводили отмывку в TBST 5 раз по 5 мин. Детекцию мембранных полос проводили с помощью 3,3'-диаминобензидина (DAB, diaminobenzidine). Анализ полученных изображений проводили посредством набора инструментов ImageJ (США). Полученный от белковых полос сигнал был нормализован к референсному белку GAPDH.

Гистохимические и флуоресцентные исследования

Для исследований из замороженных мышечных препаратов изготавливались полутонкие срезы. С помощью микротомы HM525 NX Cryostat (Thermo Fisher Scientific, США) была выполнена криосекция замороженной мышечной ткани, предварительно заключённой в блоки Tissue-Tek (Thermo Fisher Scientific, США), после чего серийные поперечные срезы мышцы толщиной 14 мкм

монтировались на предметные стёкла Superfrost Plus (Thermo Fisher Scientific, США).

Для иммунофлуоресцентного исследования смонтированные на предметных стёклах срезы фиксировали раствором 4%-го параформальдегида, приготовленного на фосфатно-солевом буфере (PBS, phosphate-buffered saline: 3,2 мМ NaH_2PO_4 , 0,5 мМ K_2HPO_4 , 1,3 мМ KCl, 135 мМ NaCl, pH = 7,4). После фиксации срезы троекратно промывались PBS и с целью пермеабиллизации инкубировались во влажной камере в течение часа с раствором, в состав которого входили 1%-й Тритон-X100 и 5%-й раствор БСА. После этапа пермеабиллизации срезы инкубировались с растворами первичных антител против церамида (mouse IgG, 1:200, ALX-804-196-T050; Enzo Life Sciences, США) или ASM (rabbit IgG, 1:200; Affinity Biosciences, США) в течение 1 суток с последующей троекратной отмывкой в PBS. Затем проводилась инкубация с раствором вторичных антикроличьих Alexa Fluor 488 (goat IgG, 1:300; Abcam, Великобритания) и антимышиных Alexa Fluor 647 (goat IgG, 1:300; Abcam, Великобритания) антител в течение 1 часа при комнатной температуре без доступа к свету.

Для части срезов камбаловидной мышцы было проведено гистохимическое окрашивание с целью определения активности SDH. Реакцию SDH визуализировали путём инкубации срезов в 0,1 М фосфатном буфере (pH = 7,6), содержащем 0,9 мм NaN_3 , 0,9 мм 1-метоксифеназинметилсульфата, 1,5 мм нитросинего тетразолия, 5,6 мм динатриевой соли ЭДТА и 48 мм динатриевой соли сукцината.

Для определения уровней АФК был использован набор Cellular ROS Assay Kit (ab186027; Abcam, Великобритания). Окраска была произведена в соответствии с инструкцией набора.

Иммунофлуоресцентное исследование в экспериментах *ex vivo* проводилось с использованием первичных антител против церамида (mouse IgG, 1:200; Enzo Life Sciences, США), ASM (rabbit IgG, 1:200; Affinity Biosciences, США) и NOX2 (NOX2, 1:1000; Affinity Biosciences, США) в течение 1 часа с последующей отмывкой и окраской вторичными антителами Alexa Fluor 488 (goat IgG, 1:300; Abcam, Великобритания) и Alexa Fluor 647 (goat IgG, 1:300; Abcam, Великобритания) в течение 1 часа при комнатной температуре без доступа к свету. Исследование активных форм кислорода в данном случае проводили с использованием H_2DCFDA (2',7'-дихлородигидрофлуоресцеин ди-ацетат) в концентрации 10 μM в течение 30 мин без доступа к свету с последующей флуоресцентной микроскопией. Анализ изображений проводился с помощью приставки DS-Fi3 EF-2E, совмещённой с микроскопом Nikon Eclipse E200 (Nikon, Япония), с использованием морфометрических программ NIS-Elements D (Nikon Instruments Inc., США) и ImageJ.

Dot Blot-анализ церамида в митохондриальной фракции

С целью определения количества церамида был проведён Dot Blot-анализ. Липиды экстрагирова-

ли из митохондриальной фракции по Фолчу и хлороформенные экстракты наносили на нитроцеллюлозную мембрану. После 30-минутного высыхания блокировали в 3%-м растворе БСА и инкубировали в течение ночи с первичными антителами к церамиду (mouse IgG, 1:5000, ALX-804-196-T050; Enzo Life Sciences, США). Затем после троекратной отмывки по 5 мин в PBS инкубировали с раствором вторичных биотинилированных антител (goat IgG, 1:5000; Abcam, Великобритания) в течение 1 ч, отмывали и вновь инкубировали с раствором стрептавидина, конъюгированного с HRP (streptavidin, 1:5000; Abcam, Великобритания). Детекцию мембранных полос проводили с помощью DAB. Анализ полученных изображений проводили посредством набора инструментов ImageJ.

Статистический анализ

Статистическую обработку проводили в SPSS Statistica 22.0 (IBM Corp., США). Для оценки статистической значимости различий в группах и между отдельными группами применяли критерии Краскела – Уоллиса и Манна – Уитни; различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Оценка уровня церамида и кислой сфингомиелиназы

Для оценки роли кислой сфингомиелиназы в увеличении уровня церамида было проведено иммунофлуоресцентное исследование криосрезов камбаловидной мышцы (рис. 1). Установлено, что 12-часовое АОВ приводило к статистически значимому увеличению иммунореактивности ASM и церамида (рис. 1а–в), а при 14-дневной разгрузке (рис. 1г–е) их прирост был ещё более значительным. Применение амитриптилина на фоне вывешивания значительно ослабляло или полностью нивелировало эффекты 12-часовой и 14-дневной разгрузки.

Исследование уровня активных форм кислорода и прооксидантных ферментов NOX2 и NOX4

Уровень АФК имел тенденцию к увеличению уже после 12 ч функциональной разгрузки (рис. 2а, б). 14-дневное АОВ сопровождалось статистически значимым повышением АФК (рис. 2в, г), причём введение амитриптилина полностью предотвращало данный эффект. Интересно, что изменения иммунофлуоресценции ASM с церамидом в разные периоды разгрузки имели сходную направленность с изменениями АФК и были сопоставимы с последними по интенсивности.

Поскольку одними из основных источников АФК являются НАДФН-оксидазы, нами были проанализированы наиболее характерные для скелетных мышц изоформы – NOX2 и NOX4. Ингибирование ASM амитриптилином не влияло на результаты 12-часового эксперимента (рис. 3а, в). Вывешивание в течение 14 сут. (рис. 3б, г) характеризовалось статистически значи-

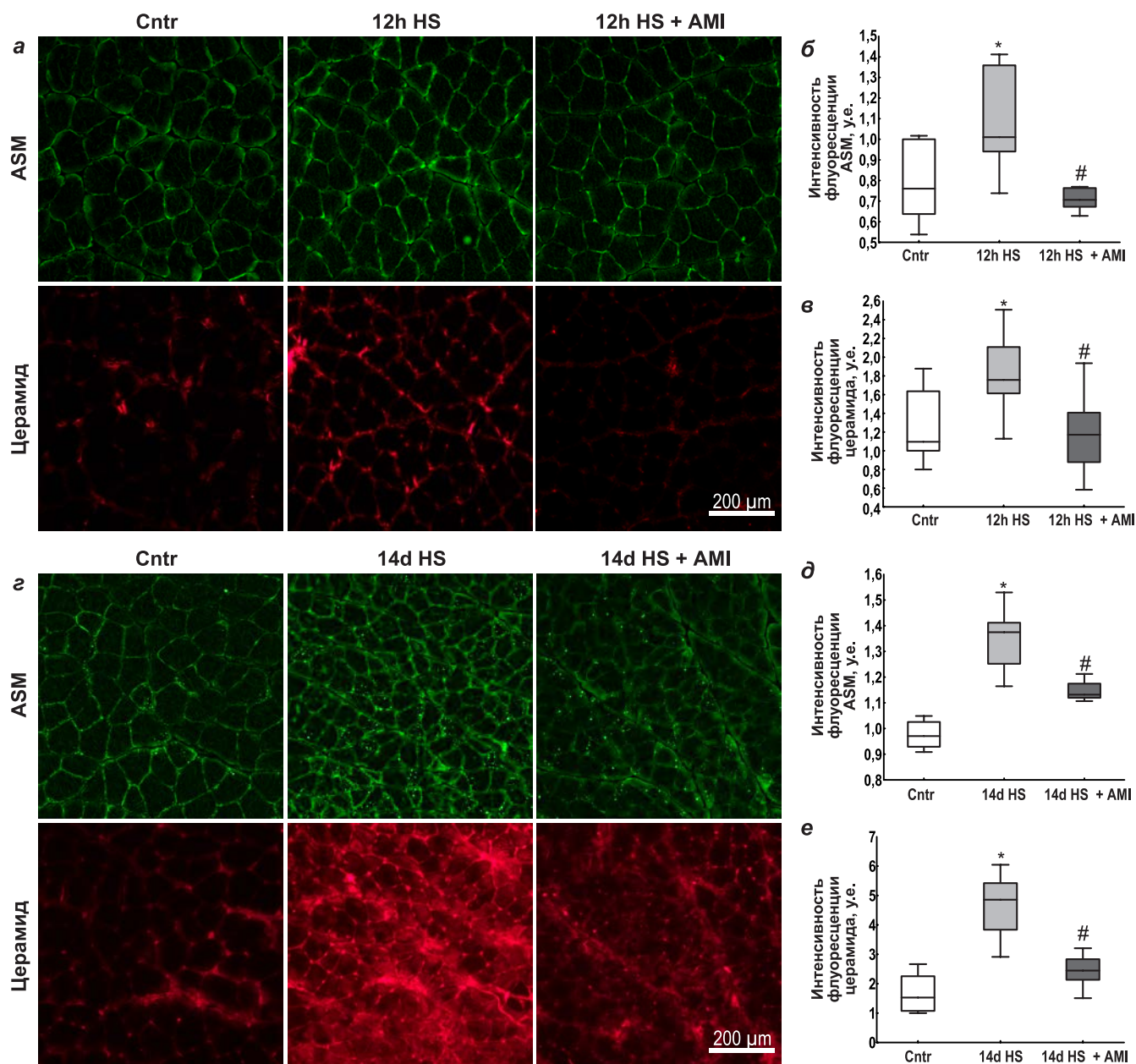


РИС. 1.

Иммунофлуоресцентное исследование церамида и ASM в камбаловидных мышцах крыс при антиортостатическом вывешивании (HS) и при АОС с применением ингибитора ASM амитриптилина (HS + AMI): длительность воздействия – 12 ч (12h; **а–в**) и 14 дней (14d; **г–д**); Cntr – контроль; * – различия статистически значимы при $p < 0,05$ в сравнении с контролем; # – различия статистически значимы при $p < 0,05$ в сравнении с вывешиванием

FIG. 1.

Immunofluorescence study of ceramide and ASM in rat soleus muscles at hindlimb suspension (HS) and at HS with ASM inhibitor amitrityline (HS + AMI); the duration of exposure is 12 hours (12h; **a–b**) or 14 days (14d; **c–d**); Cntr – control animals; * – differences are statistically significant at $p < 0.05$ in comparison with the control rats; # – differences are statistically significant at $p < 0.05$ in comparison with HS rats

мым повышением прооксидантных ферментов NOX2 и NOX4. На фоне применения амитриптилина обе изоформы НАДФН-оксидаз были количественно сопоставимы с контролем и статистически значимо уменьшались по сравнению с группой 14-дневного АОВ без введения препарата.

Исследования COX IV, PGC-1 α и SDH

Для оценки общего уровня митохондрий были проведены исследования COX IV в гомогенате мышечной ткани методом иммуноблоттинга. Статистически незначимая, но заметная тенденция к увеличению COX IV наблюдалась в группе 12-часового вывешивания. Стати-

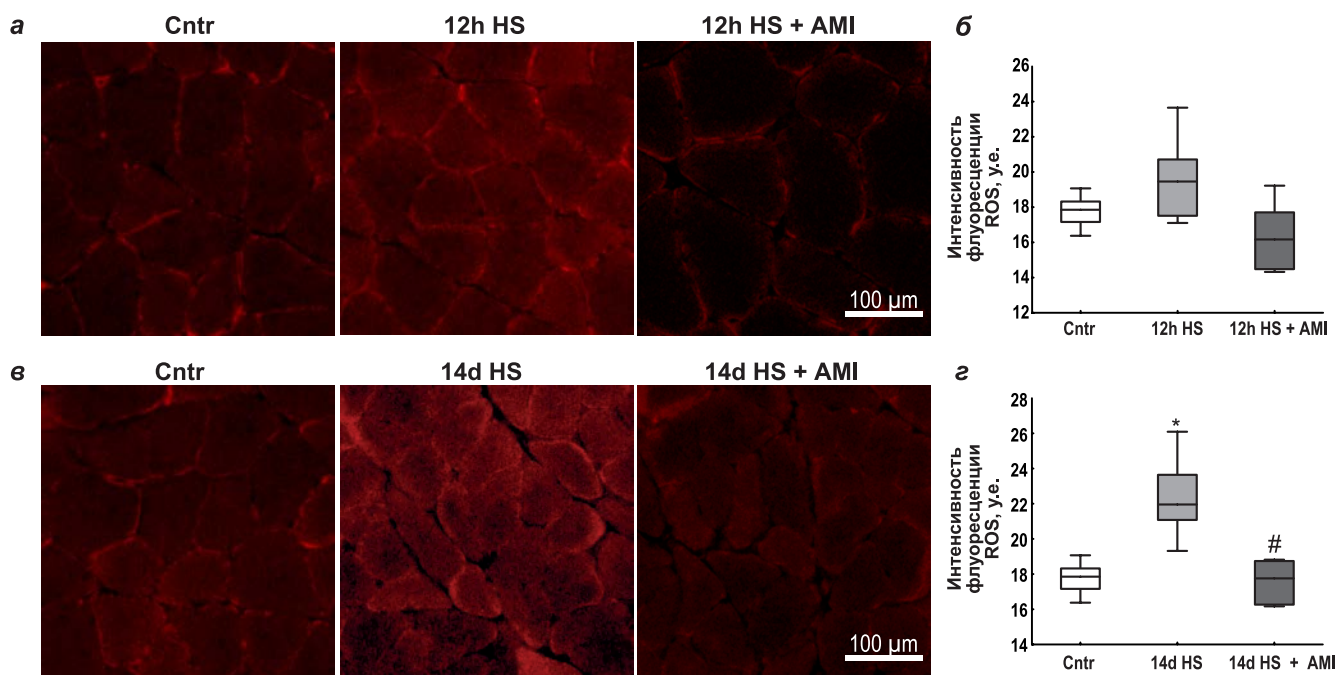


РИС. 2.

Флуоресцентное исследование АФК (ROS) в камбаловидных мышцах крыс при антиортостатическом вывешивании (HS) и при АОС с применением ингибитора ASM амитриптилина (HS + AMI); длительность воздействия – 12 ч (12h; а, б) и 14 дней (14d; в, з); Cntr – контроль; * – различия статистически значимы при $p < 0,05$ в сравнении с контролем; # – различия статистически значимы при $p < 0,05$ в сравнении с вывешиванием

FIG. 2.

Fluorescent study of ROS in rat soleus muscles at hindlimb suspension (HS) and at HS with ASM inhibitor amitriptyline (HS + AMI); the duration of exposure is 12 hours (12h; а, б) or 14 days (14d; в, з); Cntr – control animals; * – differences are statistically significant at $p < 0.05$ in comparison with the control rats; # – differences are statistically significant at $p < 0.05$ in comparison with HS rats

стически значимое повышение показателя по сравнению с контрольной группой отмечено при АОС на фоне введения амитриптилина (рис. 4а). На 14-е сутки вывешивания количество COX IV статистически значимо уменьшалось в сравнении с контролем (рис. 4б), при этом ингибитор ASM предотвращал снижение COX IV, вызванное разгрузкой.

В связи с тем, что количество митохондрий в мышечных волокнах может зависеть от процессов их биогенеза, нами было исследовано содержание фактора биогенеза митохондрий PGC-1 α . В серии экспериментов с 12-часовым вывешиванием не было найдено статистически значимых различий между группами (рис. 4в). После 14 сут. разгрузки уровень PGC-1 α статистически значимо уменьшался по сравнению с контрольной группой (рис. 4г). В группе 14-дневного вывешивания на фоне применения амитриптилина снижение PGC-1 α сохранялось, однако статистически значимых различий по сравнению с контролем не отмечалось.

Активность SDH была статистически значимо ниже в мышечных волокнах на фоне кратковременной разгрузки в сравнении с контролем. Эффекта от применения амитриптилина не наблюдалось, хотя статистически значимого отличия показателя от контроля не было отмечено (рис. 5а). После 14 суток вывешивания уровень

SDH существенно не изменялся, однако визуально было отмечено уменьшение интенсивности окраски в субсарколеммальных областях. Амитриптилин значительно увеличивал уровень SDH по отношению к контролю как на фоне двухнедельной разгрузки, так и в группе вывешивания без препарата (рис. 5б).

Исследования ASM и церамида в митохондриальной фракции

Уровни церамида и ASM в изолированной митохондриальной фракции при 12-часовом вывешивании не имели статистически значимых различий с контрольной группой (рис. 6а, в). После 14 суток разгрузки содержание церамида и ASM значительно увеличивалось. При разгрузке на фоне введения амитриптилина статистически значимых различий по отношению к контрольной группе обнаружено не было (рис. 6б, г).

Исследования влияния экзогенной сфингомиелиназы и перекиси водорода на камбаловидные мышцы в модели *ex vivo*

Инкубация камбаловидной мышцы с H₂O₂ приводила к усилению интенсивности флуоресцентного сигнала ASM (+ 68 %) и церамида (+ 312 %) по сравнению с контрольной мышцей (рис. 7а, в).

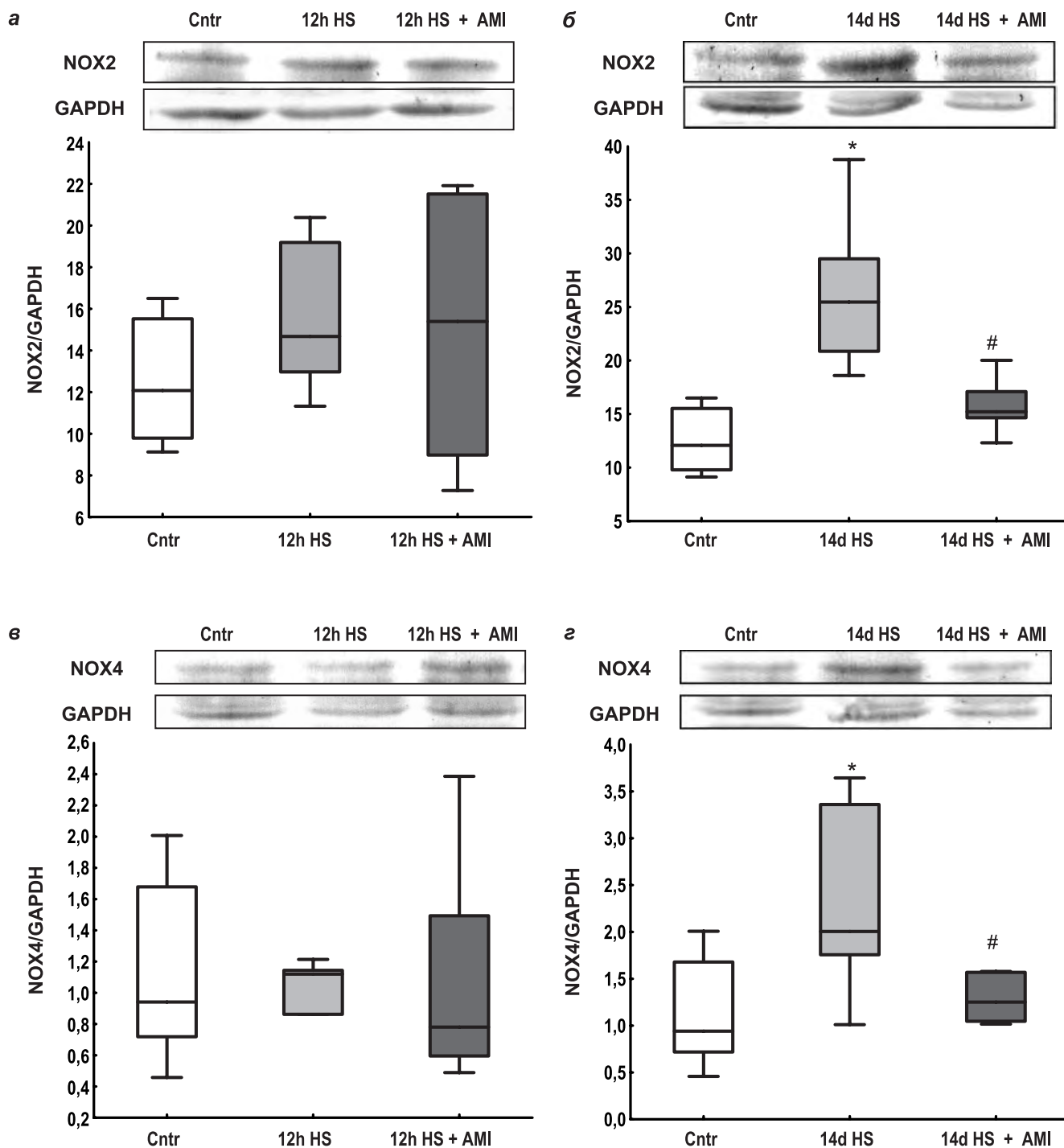


РИС. 3.

NOX2 (а, б) и NOX4 (в, г) в гомогенатах камбаловидных мышц (вестерн-блоттинг) при 12-часовой (12h HS) и 14-дневной (14d HS) разгрузке и при АОС с применением ингибитора АСМ амитриптилина (HS + АМІ); Cntr – контроль; * – различия статистически значимы при $p < 0,05$ в сравнении с контролем; # – различия статистически значимы при $p < 0,05$ в сравнении с вывешиванием

FIG. 3.

NOX2 (а, б) and NOX4 (в, г) in the soleus muscle homogenates (Western blotting) after 12-hour (12h HS) and 14-day (14d HS) hindlimb unloading and at HS with ASM inhibitor amitriptyline (HS + AMI); Cntr – control animals; * – differences are statistically significant at $p < 0.05$ in comparison with the control group; # – differences are statistically significant at $p < 0.05$ in comparison with HS rats

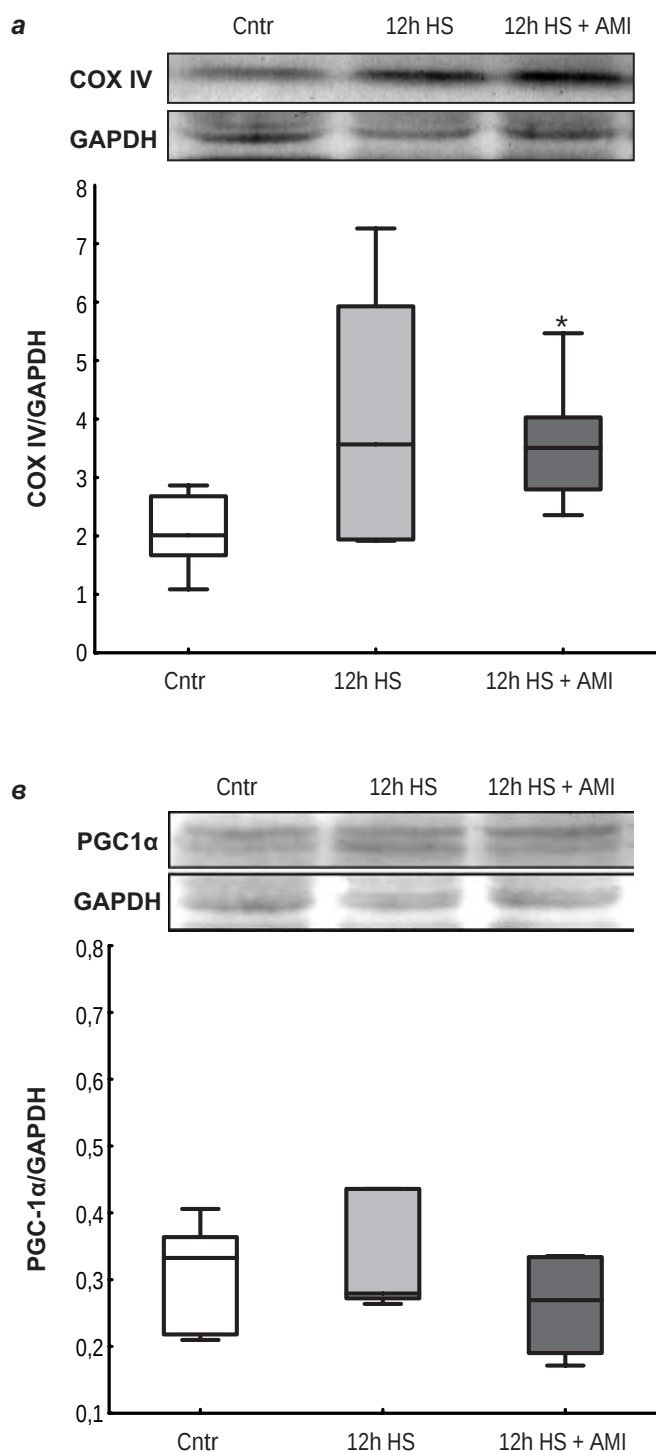


РИС. 4.

Содержание COX IV (**a, б**) и PGC-1 α (**в, г**) в гомогенате камбаловидных мышц (вестерн-блоттинг) при 12-часовом (12h HS) или 14-дневном (14d HS) антиортоstaticком вывешивании и при АОС с применением ингибитора кислой сфингомиелитазы амитриптилина (HS + AMI); Cntr – контроль; * – различия статистически значимы при $p < 0,05$ в сравнении с контролем; # – различия статистически значимы при $p < 0,05$ в сравнении с вывешиванием

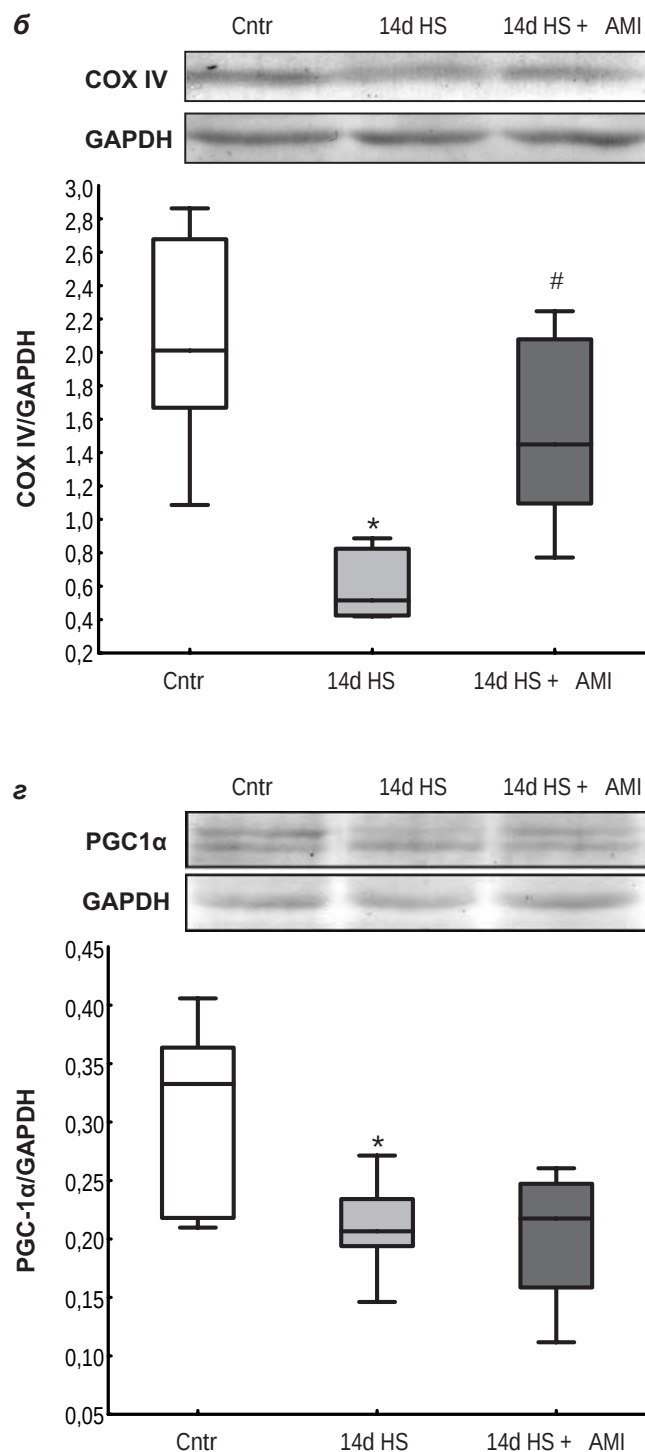


FIG. 4.

Content of COX IV (**a, б**) and PGC-1 α (**в, г**) in the soleus muscle homogenates (Western blotting) after 12-hour (12h HS) and 14-day (14d HS) hindlimb unloading and at HS with ASM inhibitor amitriptyline (HS + AMI); Cntr – control animals; * – differences are statistically significant at $p < 0.05$ in comparison with the control group; # – differences are statistically significant at $p < 0.05$ in comparison with HS rats

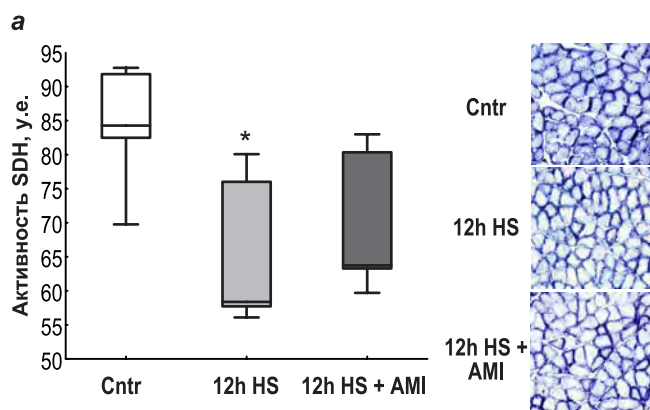


РИС. 5.

Активность сукцинатдегидрогеназы (SDH) в камбаловидных мышцах крыс при антиортостатическом вывешивании (HS) и при АОС с применением ингибитора ASM амитриптилина (HS + AMI); длительность воздействия – 12 ч (12h; **a**) и 14 дней (14d; **б**); Cntr – контроль; * – различия статистически значимы при $p < 0,05$ в сравнении с контролем; # – различия статистически значимы при $p < 0,05$ в сравнении с вывешиванием

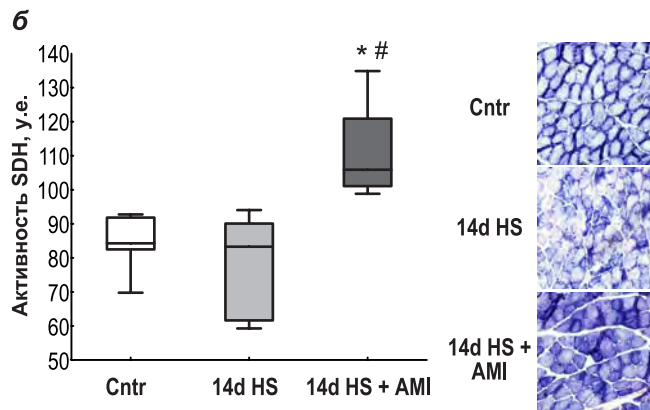


FIG. 5.

Succinate dehydrogenase activity in rat soleus muscles at hindlimb suspension (HS) and at HS with ASM inhibitor amitriptyline (HS + AMI); the duration of exposure is 12 hours (12h; **a**) or 14 days (14d; **б**); Cntr – control animals; * – differences are statistically significant at $p < 0.05$ in comparison with the control group; # – differences are statistically significant at $p < 0.05$ in comparison with HS rats

Инкубация с экзогенной сфингомиелиназой сопровождалась интенсивной продукцией АФК: прирост составил + 702 % по сравнению с контролем (рис. 76, в). Также мы наблюдали увеличение интенсивности флуоресцентного свечения церамида (+ 62 %) и одного из возможных источников АФК – NOX2 (+ 30 %).

ОБСУЖДЕНИЕ

Механизмы развития окислительного стресса в моделях атрофии от бездействия скелетных мышц активно изучались в течение последних десятилетий. Однако роль сфинголипидов в индукции образования активных форм кислорода в мышечных волокнах при разгрузке не была исследована. Наши результаты с применением амитриптилина при разгрузке показывают, что функциональное ингибирование ASM, сопровождающееся ограничением интенсивности образования церамида в мышце, может также снижать и уровень АФК с параллельным восстановлением количества митохондриального маркера COX IV. Обнаруженный нами эффект более характерен для относительно длительных сроков функциональной разгрузки (14 дней). В исследованиях *ex vivo* мы показали, что добавление экзогенной (бактериальной) сфингомиелиназы может индуцировать резкий прирост активных форм кислорода, а также увеличивать интенсивность мечения NOX2 в мышечных волокнах. Аналогично этому добавление экзогенного H_2O_2 в качестве источника АФК также приводило к увеличению уровня ASM и церамида.

Известно, что наиболее характерные для мышц изоформы прооксидантных ферментов NOX2 и NOX4 могут вносить значительный вклад в развитие окислительного стресса при мышечных атрофиях. Показано, что се-

мидневная разгрузка так же, как и 14-дневная в нашем исследовании, сопровождалась увеличением уровня NOX2 и окислительного стресса в камбаловидной мышце крыс [4, 6]. Исследования атрофии скелетных мышц, связанной с другими причинами, также свидетельствуют о роли NOX4 [5]. Так, установлена роль ангиотензин-II-зависимого сигналинга в активации NOX2 и NOX4 и мышечной атрофии. Примечательно, что индуцированный ангиотензином-II окислительный стресс, опосредованный активацией NOX2, предотвращался ингибированием ASM на моделях эндотелиальной дисфункции [19]. По-видимому, ASM и церамид могут служить посредниками между различными стимулами и активацией НАДФН-оксидаз. Ввиду того, что сигнализация ангиотензина-II, фактора некроза опухоли α и др. могут активировать как ASM, так и НАДФН-оксидазы, можно предположить, что ASM является посредником сигнального пути ASM/церамид/NOX. Это подтверждается многочисленными работами о роли ASM в активации NOX [20, 21].

В исследованиях *ex vivo* нами установлено, что обработка мышц экзогенной сфингомиелиназой может индуцировать не только усиление образования церамида, но и резкий прирост АФК на фоне увеличения уровня NOX2 в мышечных волокнах. Это может свидетельствовать о прямом активирующем влиянии сфингомиелиназы на образование АФК, что соответствует данным, полученным другими авторами [20, 21]. Так, в экспериментах *in vitro* на изолированных волокнах *flexor digitorum brevis* мышей было показано, что источником генерации АФК при действии экзогенной сфингомиелиназы является NOX2, но не митохондрии [21].

С другой стороны, в наших экспериментах увеличение уровня ASM и церамида наблюдалось при инкубации мышцы с H_2O_2 в качестве источника АФК. Наблюдаемый нами эффект также согласуется с данными литерату-

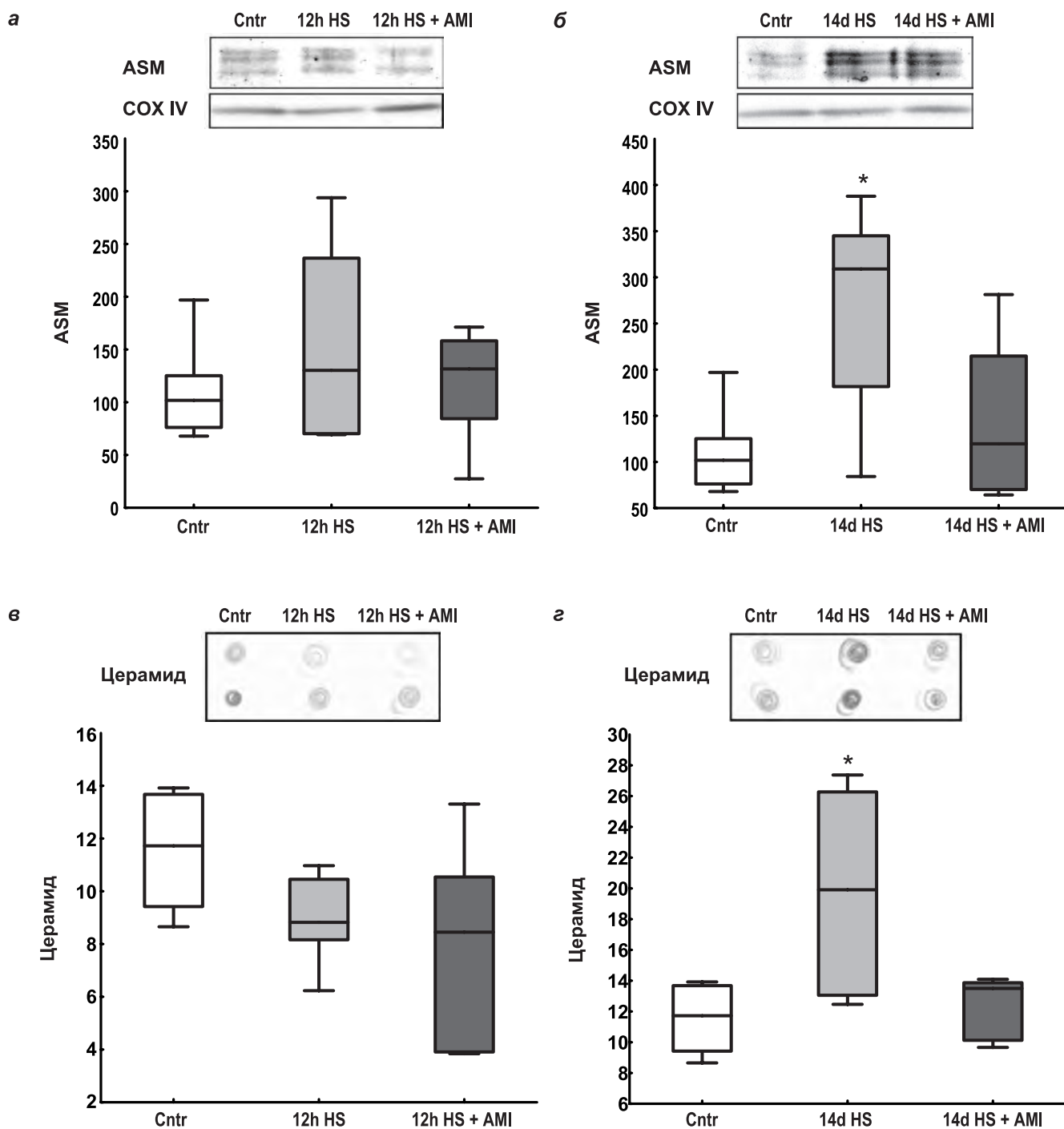


РИС. 6.

Содержание ASM (вестерн-блоттинг; **а, б**) и церамида (dot blot; **в, г**) в митохондриальной фракции камбаловидных мышц при 12-часовой (12h HS) и 14-дневной (14d HS) функциональной разгрузке и при АОС с применением ингибитора ASM амитриптилина (HS + AMI): * – различия статистически значимы при $p < 0,05$ в сравнении с контролем; # – различия статистически значимы при $p < 0,05$ в сравнении с вывешиванием

FIG. 6.

Content of ASM (Western blotting; **a, б**) and ceramide (dot blot; **в, г**) in the mitochondrial fraction of soleus muscles after 12-hour (12h HS) or 14-day (14d HS) functional unloading and at HS with ASM inhibitor amitriptyline (HS + AMI): * – differences are statistically significant at $p < 0.05$ in comparison with the control group; # – differences are statistically significant at $p < 0.05$ in comparison with HS rats

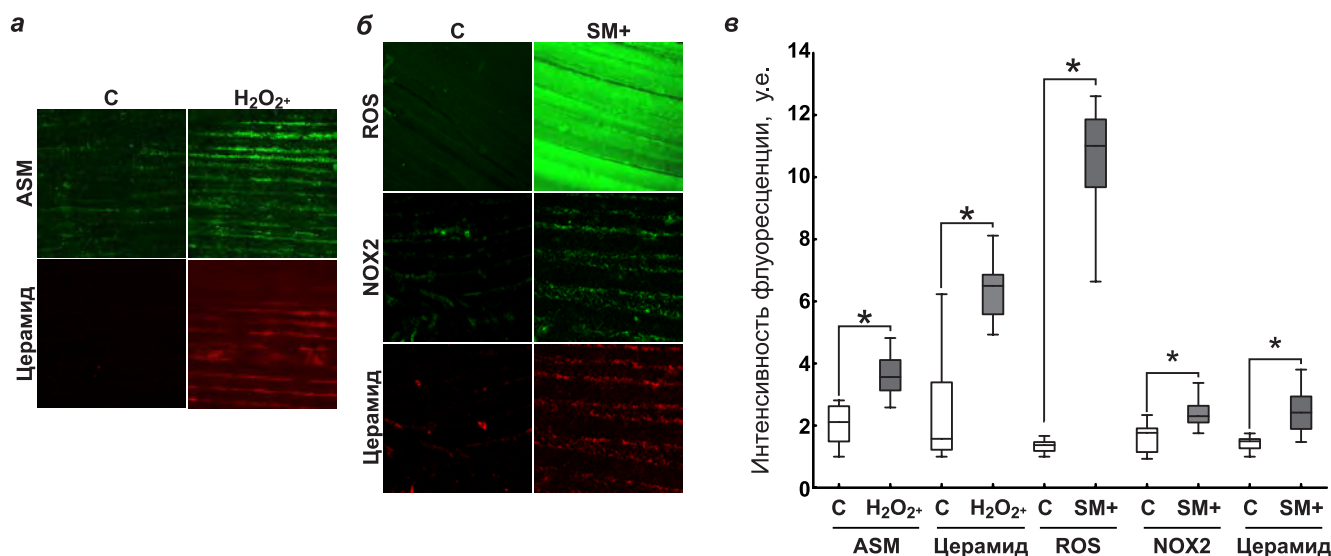


РИС. 7.

Эффект воздействия перекиси водорода и экзогенной сфингомиелиназы на камбаловидную мышцу крыс в эксперименте *ex vivo*: **а** – иммунофлуоресценция ASM и церамида при инкубации мышцы с физиологическим раствором (0,9%-й NaCl, контроль (C)) и перекисью водорода (H₂O₂); **б** – иммунофлуоресценция АФК (ROS), NOX2 и церамида при инкубации мышцы с 0,9%-м NaCl (C) и экзогенной сфингомиелиназой (SM+); * – различия статистически значимы при $p < 0,05$ в сравнении с контролем

FIG. 7.

The effect of hydrogen peroxide and exogenous sphingomyelinase on rat soleus muscle in an *ex vivo* experiment: **а** – immunofluorescence of ASM and ceramide after incubation of muscle with saline solution (0.9% NaCl, control (C)) and hydrogen peroxide (H₂O₂); **б** – immunofluorescence of ROS, NOX2 and ceramide after incubation of muscle with 0.9 % NaCl (C) and exogenous sphingomyelinase (SM+); * – differences are statistically significant at $p < 0.05$ in comparison with the control group

ры [22]. Было показано, что H₂O₂, первичная форма АФК в клетках млекопитающих, индуцирует очень быструю транслокацию ASM и образование CEMD в плазматической мембране Jurkat Т-клеток. Параллельно происходит запуск транспорта лизосом и слияние их с плазматической мембраной, т. е. экзоцитоз лизосом [22]. Подобный эффект в скелетных мышцах ранее не был описан, однако сравнительный анализ наших данных, полученных ранее [14] и в настоящем исследовании, позволяет предположить, что именно таким образом могут развиваться события в скелетной мышце как в условиях АОВ, так и при действии H₂O₂. В частности, при 4-дневном АОВ мы наблюдали образование церамидных кластеров в плазматической мембране мышечных волокон [14], а в опытах *ex vivo* – увеличение иммунофлуоресценции ASM преимущественно в области сарколеммы в ответ на инкубацию мышцы с H₂O₂.

Другим интересным наблюдением, полученным в ходе наших исследований, явилось увеличение церамида и ASM в изолированной митохондриальной фракции камбаловидных мышц. Образование церамида в митохондриях посредством сфингомиелиназных путей, включая активацию кислой сфингомиелиназы, ранее было описано в литературе [23]. Можно предположить, что одним из путей накопления ASM и церамида в митохондриях может являться трансфер инвагинированных везикул плазмолеммы, подобно механизму, описанному E.B. Babiychuk и соавт. [24]. Таким путём ASM, прикреплённая к внешнему листку мембраны, и вновь образо-

ванный церамид в составе инвагинированных везикул, предположительно, могут сливаться с митохондриями. С другой стороны, было показано, что церамид может накапливаться в митохондриях в результате транспорта из эндоплазматического ретикулума, который является одним из мест синтеза церамида *de novo* [25]. Тем не менее, детальный механизм изменений митохондриального церамида в условиях функциональной разгрузки ещё предстоит выяснить.

Роль церамида в регуляции митохондриальной функции и ингибировании комплексов дыхательной цепи ранее многократно обсуждалась в различных исследованиях. Например, некоторые данные указывают на то, что церамиды могут ингибировать I, III и IV комплексы дыхательной цепи с параллельным образованием АФК [9–11]. Снижение митохондриального дыхания в экспериментах с двухнедельной разгрузкой скелетных мышц O.S. Kwon и соавт. также ассоциируют с увеличением уровня церамидов [26].

Липидная среда внутренней мембраны митохондрий является важным условием стабильности и функционирования комплексов дыхательной цепи, включая образование суперкомплексов (респирасомы). Одним из важнейших липидов, выполняющих данную роль, является кардиолипин. Уменьшение кардиолипина, его окисление или модификации в процессе метаболизма могут привести к нарушению транспорта электронов между дыхательными комплексами, снижению мембранного потенциала, синтеза АТФ митохондриями

и увеличению продукции АФК. В то же время хорошо изучена корреляционная взаимосвязь между увеличением содержания церамида и снижением кардиолипина в митохондриях сердечной мышечной ткани, а ингибирование ключевых ферментов образования церамида, включая ASM, способствовало восстановлению уровней кардиолипина [27]. Авторы предполагают, что эффекты действия церамида могут способствовать дизрегуляции метаболизма кардиолипина. Изменения данного липида в процессе функциональной разгрузки камбаловидной мышцы мышей показаны М.В. Treviño и соавт. [7]. Одним из предположений о механизмах непосредственного влияния церамида на электрон-транспортную цепь является изменение гидрофильности внутренней мембраны митохондрий с последующим нарушением её биофизических свойств, белок-липидных взаимодействий и стабильности комплексов и суперкомплексов [11]. Несмотря на множество исследований роли церамида в митохондриях, глубинные механизмы его влияния всё ещё остаются недостаточно изученными.

Можно предположить следующий механизм увеличения продукции АФК митохондриями мышц в условиях появления значительного количества церамида в мембранах митохондрий. В нормальных условиях функциональная активность митохондрий скелетных мышц может меняться от почти полного покоя до очень высокой активности. При активном окислительном фосфорилировании продукции АФК практически нет, но в состоянии покоя, особенно при окислении жирных кислот в присутствии других митохондриальных субстратов, продукция АФК может значительно увеличиваться [28, 29]. Церамиды и сфингомиелины значительно снижают подвижность липидной фазы митохондрий и тем самым могут увеличивать уровень восстановленности компонентов дыхательной цепи митохондрий и, таким образом, повышать продукцию АФК.

В нашем исследовании мы впервые показали возможность присутствия ASM в митохондриях скелетных мышц. 14-дневное АОВ приводило к увеличению ASM и церамида в митохондриальной фракции мышц, а применение блокатора ASM амитриптилина нивелировало данный эффект. Параллельно в гомогенатах мышечных волокон наблюдалось восстановление уровня COX IV и активности SDH, сниженных при АОВ. Для поиска возможного объяснения изменений COX IV, которые могут предположительно свидетельствовать об изменении общего количества митохондрий, мы провели исследование фактора биогенеза митохондрий PGC-1 α и показали, что его уровень снижается при 14-дневной разгрузке. Это согласуется с результатами, полученными другими авторами в отношении PGC-1 α и митохондриального маркера COX IV [30]. Вопреки ожиданиям, мы не обнаружили влияния амитриптилина на количественное содержание PGC-1 α по сравнению с группами разгрузки без препарата.

Таким образом, в нашем исследовании было продемонстрировано, что ингибирование ASM предотвращает увеличение АФК и НАДФН-оксидаз в мышечных волокнах на фоне функциональной разгрузки. Также

впервые было продемонстрировано, что длительная разгрузка камбаловидных мышц сопровождается увеличением ASM и церамида в митохондриях, которое ингибитор ASM эффективно устраняет параллельно с восстановлением COX IV. Мы предполагаем, что механизмы окислительного стресса при атрофии скелетных мышц могут быть тесно связаны с сигналингом, опосредуемым ASM и церамидом. При этом не исключено, что ASM и АФК на фоне мышечной разгрузки могут взаимно усиливать своё действие по механизму «порочного круга».

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bouviere J, Fortunato RS, Dupuy C, Werneck-de-Castro JP, Carvalho DP, Louzada RA. Exercise-stimulated ROS sensitive signaling pathways in skeletal muscle. *Antioxidants (Basel)*. 2021; 10(4): 537. doi: 10.3390/antiox10040537
2. Gomez-Cabrera MC, Arc-Chagnaud C, Salvador-Pascual A, Brioché T, Chopard A, Olaso-Gonzalez G, et al. Redox modulation of muscle mass and function. *Redox Biology*. 2020; 35: 101531. doi: 10.1016/j.redox.2020.101531
3. Ferreira LF, Laitano O. Regulation of NADPH oxidases in skeletal muscle. *Free Radic Biol Med*. 2016; 98: 18-28. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.05.011
4. Hord JM, Garcia MM, Farris KR, Guzzoni V, Lee Y, Lawler MS, et al. Nox2 signaling and muscle fiber remodeling are attenuated by losartan administration during skeletal muscle unloading. *Physiol Rep*. 2021; 9(1): e14606. doi: 10.14814/phy2.14606
5. Kadoguchi T, Shimada K, Koide H, Miyazaki T, Shiozawa T, Takahashi S, et al. Possible role of NADPH oxidase 4 in angiotensin II-induced muscle wasting in mice. *Front Physiol*. 2018; 9: 340. doi: 10.3389/fphys.2018.00340
6. Lawler JM, Hord JM, Ryan P, Holly D, Janini Gomes M, Rodriguez D, et al. Nox2 inhibition regulates stress response and mitigates skeletal muscle fiber atrophy during simulated microgravity. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(6): 3252. doi: 10.3390/ijms22063252
7. Treviño MB, Zhang X, Standley RA, Wang M, Han X, Reis FCG, et al. Loss of mitochondrial energetics is associated with poor recovery of muscle function but not mass following disuse atrophy. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2019; 317(5): E899-E910. doi: 10.1152/ajpendo.00161.2019
8. Chaurasia B, Summers SA. Ceramides in metabolism: Key lipotoxic players. *Ann Rev Physiol*. 2021; 83: 303-330. doi: 10.1146/annurev-physiol-031620-093815
9. Diaz-Vegas A, Madsen S, Cooke KC, Carroll L, Khor JXY, Turner N, et al. Mitochondrial electron transport chain, ceramide and coenzyme Q are linked in a pathway that drives insulin resistance in skeletal muscle. *eLife*. 2023; 12: RP87340. doi: 10.7554/eLife.87340.2
10. Gudiz TI, Tserng KY, Hoppel CL. Direct inhibition of mitochondrial respiratory chain complex III by cell-permeable ceramide. *J Biol Chem*. 1997; 272(39): 24154-24158. doi: 10.1074/jbc.272.39.24154

11. Kogot-Levin A, Saada A. Ceramide and the mitochondrial respiratory chain. *Biochimie*. 2014; 100: 88-94. doi: 10.1016/j.biochi.2013.07.027
12. Брындина И.Г., Шалагина М.Н., Овечкин С.В., Овчинина Н.Г. Сфинголипиды скелетных мышц у мышей C57B1/6 в условиях непродолжительной моделированной гипогравитации. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2014; 100(11): 1280-1286. [Bryndina IG, Shalagina MN, Ovechkin SV, Ovchinina NG. Sphingolipids in skeletal muscles of C57B1/6 mice after short-term simulated microgravity. *Russian Journal of Physiology*. 2014; 100(11): 1280-1286. (In Russ.)]. doi: 10.31857/S0869813921060170
13. Zhang Y, Li X, Becker KA, Gulbins E. Ceramide-enriched membrane domains – Structure and function. *Biochim Biophys Acta*. 2009; 1788(1): 178-183. doi: 10.1016/j.bbame.2008.07.030
14. Bryndina IG, Protopopov VA, Sergeev VG, Shalagina MN, Ovechkin SV, Yakovlev AA. Ceramide enriched membrane domains in rat skeletal muscle exposed to short-term hypogravitational unloading. *Front Physiol*. 2018; 9. doi: 10.3389/conf.fphys.2018.26.00028
15. Petrov AM, Shalagina MN, Protopopov VA, Sergeev VG, Ovechkin SV, Ovchinina NG, et al. Changes in membrane ceramide pools in rat soleus muscle in response to short-term disuse. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(19): 4860. doi: 10.3390/ijms20194860
16. Bryndina IG, Shalagina MN, Protopopov VA, Sekunov AV, Zefirov AL, Zakirjanova GF, et al. Early lipid raft-related changes: Interplay between unilateral denervation and hindlimb suspension. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(5): 2239. doi: 10.3390/ijms22052239
17. Шалагина М.Н., Протопопов В.А., Яковлев А.А., Овечкин С.В., Брындина И.Г. НАДФН-оксидаза и супероксиддисмутаза в камбаловидной мышце грызунов в условиях моделирования эффектов гипогравитации и коррекции обмена сфинголипидов. *Вестник Удмуртского университета. Серия Биология. Науки о Земле*. 2017; 27(4): 492-496. [Shalagina MN, Protopopov VA, Yakovlev AA, Ovechkin SV, Bryndina IG. NADPH oxidase and superoxide dismutase in rodent soleus muscle in conditions of modeling effects of microgravity and correction of sphingolipid metabolism. *Bulletin of Udmurt University. Series Biology. Earth Sciences*. 2017; 27(4): 492-496. (In Russ.)].
18. Секунов А.В., Протопопов В.А., Скурыгин В.В., Шалагина М.Н., Брындина И.Г. Мышечная пластичность в условиях функциональной разгрузки: эффекты ингибитора кислой сфингомиелиназы клонипрамина. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2021; 107(6-7): 911-924. [Sekunov AV, Protopopov VA, Skurygin VV, Shalagina MN, Bryndina IG. Muscle plasticity at functional unloading: Effects of the inhibitor of acid sphingomyelinase clomipramine. *Russian Journal of Physiology*. 2021; 107(6-7): 911-924. (In Russ.)]. doi: 10.31857/S0869813921060170
19. Wei J, Xu L, Du YN, Tang XF, Ye MQ, Wu YJ, et al. Membrane raft redox signalling contributes to endothelial dysfunction and vascular remodelling of thoracic aorta in angiotensin II-infused rats. *Exp Physiol*. 2019; 104(6): 946-956. doi: 10.1113/EP087335
20. Liu R, Duan T, Yu L, Tang Y, Liu S, Wang C, et al. Acid sphingomyelinase promotes diabetic cardiomyopathy via NADPH oxidase 4 mediated apoptosis. *Cardiovasc Diabetol*. 2023; 22(1): 25. doi: 10.1186/s12933-023-01747-1
21. Loehr JA, Abo-Zahrah R, Pal R, Rodney GG. Sphingomyelinase promotes oxidant production and skeletal muscle contractile dysfunction through activation of NADPH oxidase. *Front Physiol*. 2015; 5: 530. doi: 10.3389/fphys.2014.00530
22. Li X, Gulbins E, Zhang Y. Oxidative stress triggers Ca-dependent lysosome trafficking and activation of acid sphingomyelinase. *Cell Physiol Biochem*. 2012; 30(4): 815-826. doi: 10.1159/000341460
23. Levitsky Y, Hammer SS, Fisher KP, Huang C, Gentles TL, Pegouske DJ, et al. Mitochondrial ceramide effects on the retinal pigment epithelium in diabetes. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(11): 3830. doi: 10.3390/ijms21113830
24. Babychuk EB, Atanassoff AP, Monastyrskaya K, Brandenberger C, Studer D, Allemann C, et al. The targeting of plasmalemmal ceramide to mitochondria during apoptosis. *PLoS One*. 2011; 6(8): e23706. doi: 10.1371/journal.pone.0023706
25. Stiban J, Caputo L, Colombini M. Ceramide synthesis in the endoplasmic reticulum can permeabilize mitochondria to proapoptotic proteins. *J Lipid Res*. 2008; 49(3): 625-634. doi: 10.1194/jlr.M700480-JLR200
26. Kwon OS, Nelson DS, Barrows KM, O'Connell RM, Drummond MJ. Intramyocellular ceramides and skeletal muscle mitochondrial respiration are partially regulated by Toll-like receptor 4 during hindlimb unloading. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2016; 311(5): R879-R887. doi: 10.1152/ajpregu.00253.2016
27. Бабенко Н.А., Стороженько Г.В. Роль церамида в снижении содержания кардиолипина в сердце у крыс с возрастом. *Успехи геронтологии*. 2017; 30(1): 43-48. [Babenko NA, Storozhenko GV. Role of ceramide in reduction of the cardiolipin content in the heart during aging. *Advances in Gerontology*. 2017; 30(1): 43-48. (In Russ.)].
28. Panov AV, Darenskaya MA, Dikalov SI, Kolesnikov SI. Metabolic syndrome as the first stage of eldership; the beginning of real aging. *Update in Geriatrics*. 2021; 37-67. doi: 10.5772/intechopen.95464
29. Panov A, Mayorov VI, Dikalov S. Metabolic syndrome and β -oxidation of long-chain fatty acids in the brain, heart, and kidney mitochondria. *Int J Mol Sci*. 2022; 23(7): 4047. doi: 10.3390/ijms23074047
30. Kanazashi M, Tanaka M, Nakanishi R, Maeshige N, Fujino H. Effects of astaxanthin supplementation and electrical stimulation on muscle atrophy and decreased oxidative capacity in soleus muscle during hindlimb unloading in rats. *J Physiol Sci*. 2019; 69(5): 757-767. doi: 10.1007/s12576-019-00692-7

Сведения об авторах

Протопопов Владимир Алексеевич – аспирант кафедры патологической физиологии и иммунологии, ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: vladimirvst@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4058-8155>

Секунов Алексей Васильевич – ассистент кафедры патологической физиологии и иммунологии, ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: d1key@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1592-2927>

Панов Александр Васильевич – кандидат медицинских наук, доктор биологических наук, эмеритус профессор, Университет Мерсер, e-mail: alexander.panov55@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8198-7780>

Брындина Ирина Георгиевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой патологической физиологии и иммунологии, ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: i_bryndina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4099-4508>

Information about the authors

Vladimir A. Protopopov – Postgraduate at the Department of Pathological Physiology and Immunology, Izhevsk State Medical Academy, e-mail: vladimirst@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4058-8155>

Alexey V. Sekunov – Teaching Assistant at the Department of Pathological Physiology and Immunology, Izhevsk State Medical Academy, e-mail: d1key@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1592-2927>

Alexander V. Panov – Cand. Sc. (Med.), Dr. Sc. (Biol.), Emeritus Professor, Mercer University, e-mail: alexander.panov55@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8198-7780>

Irina G. Bryndina – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Pathological Physiology and Immunology, Izhevsk State Medical Academy, e-mail: i_bryndina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4099-4508>

ВЛИЯНИЕ КОМПОЗИТНОГО КОЛЛАГЕНСОДЕРЖАЩЕГО ГИДРОГЕЛЯ НА ФУНКЦИОНАЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ ФИБРОБЛАСТОВ ПОСЛЕ КИСЛОТНО-ИНДУЦИРОВАННОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ *IN VITRO*

Марков П.А.¹,
Еремин П.С.¹,
Гильмутдинова И.Р.¹,
Гребень А.И.¹,
Костромина Е.Ю.¹,
Соколов А.С.²,
Артемьева И.А.²

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России (121099, г. Москва, ул. Новый Арбат, 32, Россия)

² ООО «ПЕРВЫЙ ЖИВОЙ КОЛЛАГЕН» (127055, г. Москва, Тихвинский пер., 9, стр. 1, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Еремин Пётр Серафимович,
e-mail: ereminps@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Хорошо известно, что кислотность микроокружения оказывает значимое влияние на функциональную активность клеток, участвующих в восстановлении ткани. На сегодняшний день пока недостаточно полно исследовано действие биоматериалов, содержащих в своём составе компоненты межклеточного матрикса дермы человека, на фибробласты, находящиеся в условиях ацидоза.

Цель исследования. Оценить влияние композитного гидрогеля, содержащего в своём составе компоненты дермы, на функциональную активность интактных фибробластов и фибробластов с кислотно-индуцированной дисфункцией.

Материалы и методы. Для имитации физико-химических условий острого воспаления фибробласты человека инкубировали в течение часа при 39 °C в закисленной до pH = 6 питательной среде. С использованием методов световой и люминесцентной микроскопии оценивали морфометрические характеристики фибробластов кожи человека. Оценку количества апоптических клеток и индекса пролиферации выполняли с использованием проточной цитофлуориметрии.

Результаты. Установлено, что воздействие на фибробласты кислой среды ингибирует их адгезивные свойства и снижает скорость роста клеток. Внесение гидрогеля в клеточную суспензию с повреждёнными клетками восстанавливает адгезивные свойства и рост клеток. В популяции фибробластов после кислотного воздействия снижается количество живых клеток и увеличивается количество клеток в стадии апоптоза. Культивирование повреждённых фибробластов в присутствии композитного гидрогеля увеличивает количество живых клеток в популяции и снижает количество апоптических клеток. Кислотно-индуцированное повреждение фибробластов снижает индекс пролиферативной активности. Выявлено, что внесение гидрогеля в культуральную среду стимулирует пролиферативную активность как интактных, так и повреждённых фибробластов. Полученные результаты указывают на то, что композитный гидрогель, состоящий из компонентов внеклеточного матрикса, способен восстанавливать функциональную активность фибробластов, повреждённых в результате воздействия кислой среды. Полученные результаты могут быть использованы для создания биоматериалов, повышающих эффективность регенерации кожных покровов при чрезмерно интенсивном остром воспалении.

Ключевые слова: фибробласты, ацидоз, адгезия, апоптоз, пролиферация, коллаген, эластин, гидрогель

Для цитирования: Марков П.А., Еремин П.С., Гильмутдинова И.Р., Гребень А.И., Костромина Е.Ю., Соколов А.С., Артемьева И.А. Влияние композитного коллагенсодержащего гидрогеля на функциональную активность фибробластов после кислотно-индуцированного повреждения *in vitro*. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(2): 243-252. doi: 10.29413/ABS.2024-9.2.24

Статья поступила: 01.08.2023

Статья принята: 01.03.2024

Статья опубликована: 31.05.2024

EFFECT OF COMPOSITE COLLAGEN CONTAINING HYDROGEL ON THE FUNCTIONAL ACTIVITY OF FIBROBLASTS AFTER ACID-INDUCED *IN VITRO* INJURY

Markov P.A.¹,
 Eremin P.S.¹,
 Gilmutdinova I.R.¹,
 Greben A.I.¹,
 Kostromina E.Yu.¹,
 Sokolov A.S.²,
 Artemyeva I.A.²

¹ National Medical Research Center
 for Rehabilitation and Balneology
 (Novy Arbat 32, Moscow 121099,
 Russian Federation)

² FIRST ALIVE COLLAGEN LLC
 (Tikhvinsky lane 9, building 1,
 Moscow 127055, Russian Federation)

Corresponding author:
 Petr S. Eremin,
 e-mail: ereminps@gmail.com

ABSTRACT

It is well known that the acidity of the microenvironment has a significant impact on the functional activity of cells involved in tissue repair. To date, the effect of biomaterials containing components of the human dermis intercellular matrix on fibroblasts under acidosis has not been fully studied.

The aim of the study. *To evaluate the effect of a composite hydrogel containing dermal components on the functional activity of intact fibroblasts and fibroblasts with acid-induced dysfunction.*

Materials and methods. *To simulate the physicochemical conditions of acute inflammation, human fibroblasts were incubated for an hour at 39 °C in a nutrient medium overacidified to pH = 6. The morphometric characteristics of human skin fibroblasts were assessed using light and fluorescence microscopy methods. The number of apoptotic cells and proliferation index were assessed using flow cytometry.*

Results. *It has been established that exposure of fibroblasts to an acidic medium inhibits their adhesive properties and reduces the rate of cell growth. The introduction of hydrogel into a cell suspension with damaged cells restores adhesive properties and cell growth. In the fibroblast population, after acid exposure, the number of living cells decreases, and the number of apoptotic cells increases. Cultivation of damaged fibroblasts in the presence of a composite hydrogel increases the number of living cells in the population and reduces the number of apoptotic cells. Acid-induced fibroblast damage reduces the proliferative activity index. It was revealed that the introduction of hydrogel into the culture medium stimulates the proliferative activity of both intact and damaged fibroblasts. The results obtained indicate that a composite hydrogel consisting of extracellular matrix components is capable of restoring the functional activity of fibroblasts damaged as a result of exposure to an acidic medium. The results obtained can be used to create biomaterials that increase the efficiency of skin regeneration in cases of excessively intense acute inflammation.*

Key words: *fibroblasts, acidosis, adhesion, apoptosis, proliferation, collagen, elastin, hydrogel*

Received: 01.08.2023
 Accepted: 01.03.2024
 Published: 31.05.2024

For citation: Markov P.A., Eremin P.S., Gilmutdinova I.R., Greben A.I., Kostromina E.Yu., Sokolov A.S., Artemyeva I.A. Effect of composite collagen containing hydrogel on the functional activity of fibroblasts after acid-induced *in vitro* injury. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(2): 243-252. doi: 10.29413/ABS.2024-9.2.24

ВВЕДЕНИЕ

Одним из ключевых этапов заживления ран является фаза воспаления, представляющая собой переходный процесс между гемостазом и заживлением раны. Каждая стадия воспалительно-репаративного процесса характеризуется своим значением кислотности раневого ложа. Так, например, стадия острого воспаления сопровождается снижением кислотности раневого ложа до $\text{pH} = 5,5\text{--}6$; на стадии репаративной регенерации кислотность составляет порядка $\text{pH} = 7$; хроническое воспаление характеризуется щелочной ($\text{pH} = 8$) реакцией [1].

Хорошо известно, что кислотность среды оказывает значимое влияние на функциональную активность клеток, участвующих в восстановлении ткани. Так, например, показано, что инкубация тромбоцитов в кислой среде, близкой к $\text{pH} = 5$ стимулирует образование тромбоцитарного фактора роста [2]. Кислая среда уменьшает активацию дендритных клеток, нарушает гликолиз Т-клеток и функцию эффекторных Т-клеток, поляризацию моноцитов [3–6]. Наряду с тромбоцитами, моноцитами и макрофагами непосредственное участие в воспалительно-репаративных процессах играют дермальные фибробласты. Фибробласты представляют собой гетерогенную клеточную популяцию, ответственную за продукцию и ремоделирование внеклеточного матрикса дермы [7]. В настоящее время влияние кислотности среды на функциональную активность фибробластов исследовано недостаточно. Так, например, показано, что увеличение pH среды приводит к снижению миграционной активности и синтеза ДНК дермальными фибробластами [8]. В то же время результаты других исследователей показывают, что функциональные реакции фибробластов не зависят от pH среды и опосредуются иными механизмами [2, 9].

Однако несмотря на имеющиеся различия в экспериментальных данных, бесспорно, что функциональная активность клеток, в том числе и фибробластов, зависит от кислотности и микроокружения среды.

В настоящее время набирает популярность новая парадигма восстановления тканей с использованием биоматериалов искусственного и природного происхождения, направленная не столько на создание биологически инертных материалов, сколько на создание биоматериалов, способных регулировать клеточные реакции при различных патологических состояниях: острые и хронические раны, тяжёлые и полнослойные повреждения [10–12].

Результаты многочисленных исследований указывают на перспективность использования биологически активных полимеров для контроля воспалительно-репаративных процессов. Ряд проведённых исследований показывают, что гидрогелевые биоматериалы, содержащие в своём составе компоненты межклеточного матрикса дермы человека, повышают приживаемость фибробластов и мезенхимальных стромальных клеток человека [13–16].

На сегодняшний день пока недостаточно полно исследовано действие биоматериалов, содержащих в сво-

ём составе компоненты межклеточного матрикса дермы человека, на фибробласты, находящиеся в условиях ацидоза.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить влияние композитного гидрогеля, содержащего в своём составе компоненты дермы, на функциональную активность интактных фибробластов и фибробластов с кислотно-индуцированной дисфункцией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Композитный коллагенсодержащий гидрогель был предоставлен компанией ООО «ПЕРВЫЙ ЖИВОЙ КОЛЛАГЕН» (Россия) и представляет собой гидрогель, состоящий из гидролизата коллагена и эластина. Оценивали влияние гидрогеля на интактные фибробласты кожи человека HDF (Cell Applications, США; кат. № 106K-05a) и фибробласты с кислотно-индуцированным повреждением.

Моделирование кислотного повреждения клеток. Для имитации физико-химических условий острого воспаления фибробласты человека (1×10^6 шт/мл, 5 мл) инкубировали в течение часа в закисленной до $\text{pH} = 6$ питательной среде при 39°C . Инкубацию проводили в стерильной 15 мл полипропиленовой пробирке (Corning) при перемешивании (50 об/мин). Закисление среды осуществляли молочной кислотой при конечной концентрации кислоты в питательной среде 0,4 %. Через час в клеточную суспензию вносили 5 мл фосфатно-солевого буфера (ФСБ) и центрифугировали при 1700 об/мин в течение 5 минут, после чего надосадочную жидкость сливали, клеточный осадок ресуспендировали в стандартной питательной среде (10 мл).

Для контроля повреждения клеток использовали оценку количества живых, мёртвых и апоптических клеток в популяции, используя для этого проточную цитометрию BD FACSCanto II (Becton Dickinson and Company, США) и коммерческий набор FITC Annexin V Apoptosis Detection Kit (BD Pharmingen, США). Повреждение считалось индуцированным при снижении количества живых клеток в популяции на 20–30 % и увеличении количества апоптических клеток в 2 раза.

Цитотоксичность исследуемых образцов оценивали с использованием проточного цитофлуориметра BD FACSCanto II (Becton Dickinson and Company, США) и коммерческого набора Kit Live/Dead Test (Thermo Fisher Scientific Inc., США). Для этого в 12-луночный культуральный планшет вносили по 1 мл исследуемых образцов. Затем в лунки вносили интактные фибробласты ($6,0\text{--}6,5 \times 10^5$ шт/100 мкл). Во всех экспериментах, где не указано иное, использовали питательную среду ДЕМ-F12 (Gibco, США), содержащую 10%-ю фетальную бычью сыворотку (Gibco, США) и 1%-й раствор пенициллина-стрептомицина (ПанЭко, Россия). Инкубировали в течение суток при стандартных условиях (37°C ; 5 % CO_2).

Затем клетки снимали с поверхности пластика, используя для этого 0,25%-й раствор трипсина-EDTA (StemCell, США), трижды промывали в ФСБ и оценивали количество живых и мёртвых клеток согласно протоколу, рекомендованному производителем набора Kit Live/Dead Test (Thermo Fisher Scientific Inc., США).

Адгезивные свойства intactных и повреждённых фибробластов оценивали по количеству клеток, прикрепившихся к поверхности культурального пластика за 120 минут при совместной инкубации с исследуемыми образцами гидрогеля. Для этого в 12-луночный культуральный планшет вносили по 1 мл образцов. Затем в часть лунок вносили intactные, в часть лунок – повреждённые фибробласты ($5-7 \times 10^4$ шт/100 мкл). Для улучшения визуализации клетки были предварительно окрашены витальным флуоресцентным красителем PKH-26 (Sigma, США). Инкубировали в стандартных условиях (37°C ; 5 % CO_2) в течение 120 минут. Затем среду извлекали и промывали от неадгезированных клеток. С использованием световой и люминесцентной микроскопии оценивали количество и морфометрические характеристики фибробластов. Количество повторов для каждого образца – 5 шт.

Морфометрическая характеристика клеток. Оценивали влияние гидрогеля на размеры, форму клеток и количество фибробластов. Для улучшения визуализации клетки были предварительно окрашены витальным флуоресцентным красителем PKH-26. Как было описано выше, intactные и повреждённые клетки инкубировали с исследуемыми образцами при стандартных условиях культивирования в течение суток. Размеры и количество клеток оценивали с использованием встроенного программного обеспечения Image Analysis (Leica Microsystems, Германия).

Оценка количества апоптотических клеток. Влияние исследуемых образцов на количество апоптотических клеток в популяции оценивали при их совместной инкубации intactными и повреждёнными фибробластами человека. Для этого в 12-луночный культуральный планшет вносили по 1 мл исследуемых образцов гидрогеля. Затем в лунки вносили intactные или повреждённые фибробласты ($6,0-6,5 \times 10^5$ шт/100 мкл) и инкубировали в течение суток при стандартных условиях. Затем клетки снимали с поверхности пластика, используя для этого 0,25%-й раствор трипсина-EDTA, трижды промывали в ФСБ. Оценку количества апоптотических и некротических клеток проводили методом проточной цитометрии с использованием коммерческого набора (FITC Annexin V Apoptosis Detection Kit I; BD Pharmingen, США).

Клеточный цикл и индекс пролиферации фибробластов. Оценивали влияние гидрогеля на фазы клеточного цикла intactных и повреждённых фибробластов человека. Для этого в 12-луночный культуральный планшет вносили по 1 мл исследуемых образцов гидрогеля. Затем в лунки вносили intactные или повреждённые фибробласты ($6,0-6,5 \times 10^5$ шт/100 мкл) и инкубировали в течение суток при стандартных условиях. Затем клетки снимали с поверхности пластика и трижды промыва-

ли в ФСБ. Фазы клеточного цикла: фаза покоя (фаза G0), фаза клеточного роста (фаза G1), синтетическая фаза (фаза S) и фаза клеточного деления (фаза M), – оценивали методом проточной цитометрии с помощью коммерческого набора Kit CellCycle (BD Pharmingen, США). Индекс пролиферативной активности определяли, суммируя количество клеток, находящихся в фазах S и M клеточного цикла.

Статистическая обработка результатов

При обработке данных вычисляли среднее арифметическое значение (M), среднее квадратичное отклонение (SD, standard deviation). Статистическая значимость различий оценивалась по t-критерию Стьюдента и критерию χ^2 Пирсона.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На первом этапе исследования оценивали зависимость жизнеспособности фибробластов от концентрации гидрогеля в культуральной среде. Для этого готовили последовательные разведения исходного образца. Установлено, что жизнеспособность клеток не изменяется при концентрации гидрогеля в культуральной среде менее 3 % (табл. 1). Поэтому в дальнейших исследованиях использовали 3%, 1,5% и 0,75%-ю концентрации образца в культуральной среде.

На следующих этапах исследования оценивали влияние гидрогеля на функциональную активность intactных и повреждённых фибробластов. Адгезивные свойства фибробластов оценивали с целью охарактеризовать способность клеток прикрепляться к субстратам. Установлено, что в контроле через 2 часа инкубации количество intactных фибробластов, прикрепившихся к пластику, составляет 65 ± 7 шт/0,1 мм² (рис. 1а). При внесении в культуральную среду гидрогеля в концентрации 3 % адгезивные свойства фибробластов не изменяются. При снижении концентрации гидрогеля в культуральной среде количество адгезированных клеток увеличивается (рис. 1а).

Выявлено, что воздействие на фибробласты физико-химических условий, имитирующих острое воспаление, вызывает снижение адгезивности клеток в среднем на 60 %. Количество прикрепившихся к культуральному пластику клеток составляет 24 ± 5 шт/0,1 мм² (рис. 1б). Внесение гидрогеля в культуральную среду к повреждённым клеткам восстанавливает способность фибробластов прикрепляться к субстрату. Количество адгезированных на пластике клеток составляет в среднем 46 ± 7 шт/0,1 мм² (рис. 1б). При этом установлено, что, в отличие от реакции intactных фибробластов, адгезия повреждённых фибробластов не зависит от концентрации гидрогеля в культуральной среде (рис. 1б).

Оценивали влияние гидрогеля морфометрические характеристики intactных и повреждённых клеток. В контроле через сутки после инкубации intactные клетки приобретают веретеновидную форму; длина клеток составляет 118 ± 23 мкм (рис. 2а). Выявлено,

ТАБЛИЦА 1

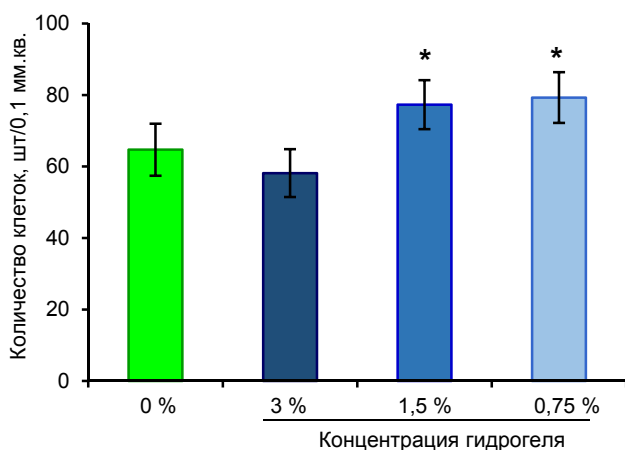
КОЛИЧЕСТВО ЖИВЫХ И МЁРТВЫХ КЛЕТОК
ЧЕРЕЗ 24 Ч СОВМЕСТНОЙ ИНКУБАЦИИ ИНТАКТНЫХ
ФИБРОБЛАСТОВ В КУЛЬТУРАЛЬНОЙ СРЕДЕ,
СОДЕРЖАЩЕЙ КОЛЛАГЕНОВЫЙ ГИДРОГЕЛЬ

TABLE 1

THE NUMBER OF LIVING AND DEAD CELLS AFTER 24 H
COINCUBATION OF INTACT FIBROBLASTS IN A CULTURE
MEDIUM CONTAINING COLLAGEN HYDROGEL

Концентрация гидрогеля в питательной среде, %	Количество живых клеток, %	Количество мёртвых клеток, %
50	12 ± 5*	87 ± 5*
25	12 ± 3*	87 ± 3*
12	20 ± 7*	80 ± 7*
6	31 ± 4*	68 ± 4*
3	87 ± 7	10 ± 4
1,5	92 ± 3	7 ± 3
0,75	92 ± 5	6 ± 3
Контроль (0% гидрогеля)	95 ± 3	4 ± 2

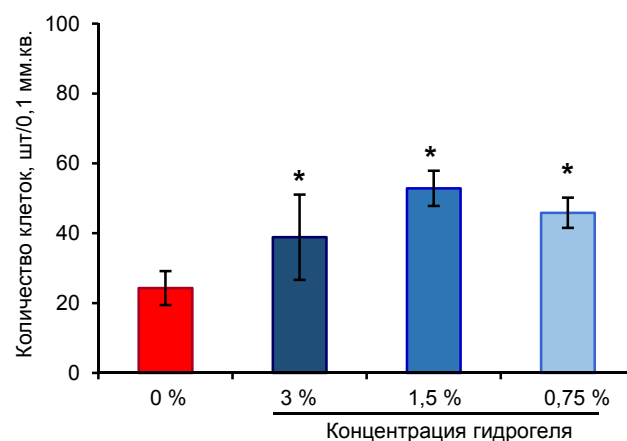
Примечание. Данные представлены в виде среднего значения ± стандартного отклонения; n = 5; * – различия статистически значимы при $p < 0,05$ по сравнению с контролем.



а

РИС. 1.

Влияние концентрации гидрогеля в культуральной среде на адгезию интактных (а) и повреждённых (б) фибробластов: данные представлены в виде среднего значения ± стандартного отклонения; * – различия статистически значимы при $p < 0,05$ по сравнению с контролем (0 %)



б

FIG. 1.

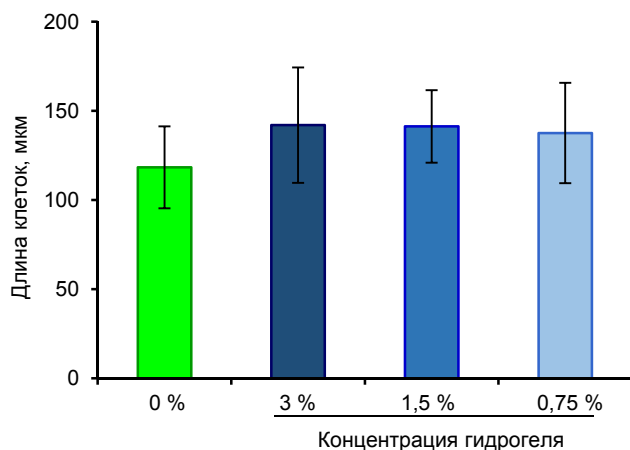
The effect of hydrogel concentration in the culture medium on the adhesion of intact (а) and damaged (б) fibroblasts: data are presented as mean ± standard deviation; * – differences are statistically significant compared to control (0 %) at $p < 0.05$

что совместная инкубация гидрогеля с интактными фибробластами независимо от его концентрации в культуральной среде не влияет на форму и длину интактных клеток (рис. 2а).

Установлено, что действие на фибробласты физико-химических условий, имитирующих острое воспаление, ингибирует рост клеток в среднем на 30 %. Через сутки инкубации в стандартных условиях длина повреждённых фибробластов составляет 83 ± 14 мкм (рис. 2б). Внесение гидрогеля в культуральную среду с повреждёнными фибробластами восстанавливает рост клеток. При этом статистически значимой разницы между кон-

центрацией гидрогеля в культуральной среде и увеличением размеров повреждённых фибробластов не наблюдается (рис. 2б).

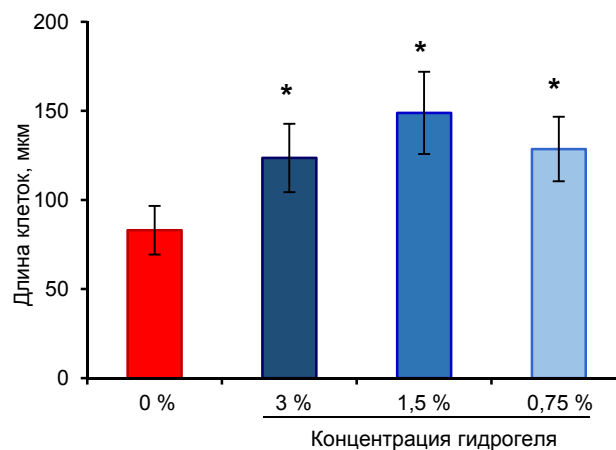
Таким образом, результаты морфометрических исследований показывают, что совместное культивирование гидрогеля и интактных фибробластов не влияет на адгезию и размеры клеток. Воздействие на фибробласты физико-химических условий, имитирующих стадию острого воспаления, ингибирует адгезивные свойства и снижает скорость роста клеток. Гидрогель, инкубированный с повреждёнными клетками, восстанавливает их адгезивные свойства и клеточный рост.



a

РИС. 2.

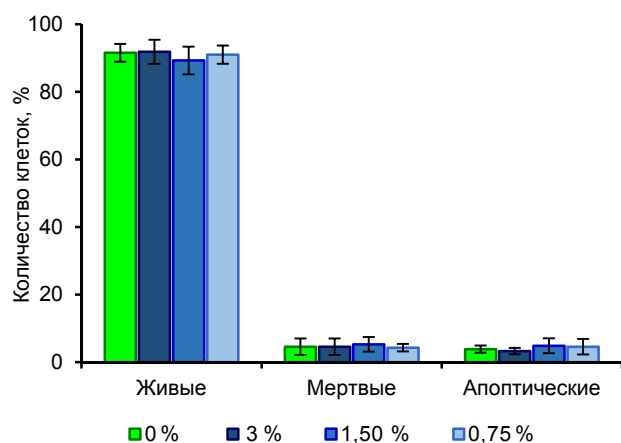
Влияние концентрации гидрогеля в культуральной среде на размеры intactных (а) и повреждённых (б) фибробластов: данные представлены в виде среднего значения $\pm$ стандартного отклонения; * – различия статистически значимы при $p < 0,05$ по сравнению с контролем (0 %)



б

FIG. 2.

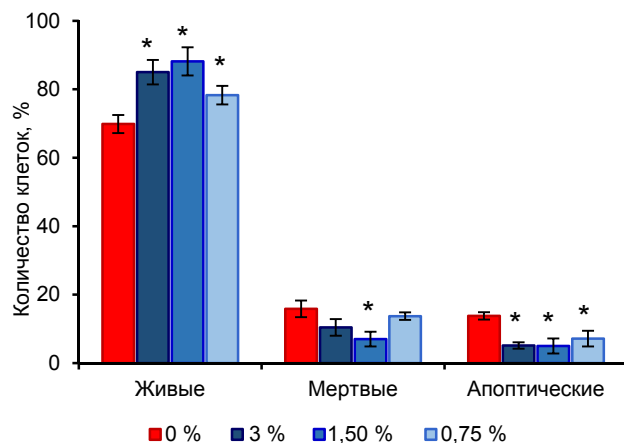
The effect of hydrogel concentration in the culture medium on the length of intact (a) and damaged (б) fibroblasts: data are presented as mean $\pm$ standard deviation; * – differences are statistically significant compared to control (0 %) at $p < 0.05$



a

РИС. 3.

Влияние гидрогеля на количество живых, мёртвых и апоптотических клеток в популяции intactных (а) и повреждённых (б) фибробластов: данные представлены в виде среднего значения $\pm$ стандартного отклонения; * – различия статистически значимы при $p < 0,05$ по сравнению с контролем (0 %)



б

FIG. 3.

The effect of hydrogel on the number of living, apoptotic and dead cells in intact (a) and damaged (б) fibroblasts population: data are presented as mean $\pm$ standard deviation; * – differences are statistically significant compared to control (0 %) at $p < 0.05$

Следующий этап исследования был посвящён оценке влияния гидрогеля на количество апоптотических клеток, клеточный цикл и пролиферативную активность intactных и повреждённых фибробластов.

В норме при культивировании intactных фибробластов в стандартных условиях количество живых, апоптотических и мёртвых клеток в популяции составляет 92 ± 3 , 4 ± 1 и 5 ± 2 % соответственно (рис. 3а). Внесение гидрогеля в культуральную среду с intactными фибробластами не влияет на количество мёртвых и апоптотических клеток (рис. 3а).

Установлено, что воздействие на фибробласты физико-химических условий, имитирующих острое воспаление, вызывает увеличение количества апоптотических и мёртвых клеток в популяции до 14 ± 3 и 16 ± 3 % соответственно (рис. 3б). Внесение гидрогеля в культуральную среду с повреждёнными фибробластами увеличивает количество жизнеспособных клеток и предотвращает активацию апоптоза. Количество апоптотических клеток снижается более чем в два раза и не зависит от концентрации гидрогеля в культуральной среде (рис. 3б).

На следующем этапе исследования оценивали влияние гидрогеля на клеточный цикл и пролиферативную активность intactных и повреждённых фибробластов. Пролиферативная активность популяции клеток определяется по соотношению количества клеток, находящихся в синтетической фазе (фаза S) и фазе клеточного деления (фаза M) к клеткам, находящимся в фазе покоя (фаза G0) и фазе клеточного роста (фаза G1).

Оценка клеточного цикла intactной популяции фибробластов показывает, что через сутки культивирования более 80 % клеток находятся в фазе роста (табл. 2). Индекс пролиферативной активности популяции intactных фибробластов составляет порядка 20 % (табл. 2).

Установлено, что инкубация intactных клеток в присутствии гидрогеля изменяет распределение фибробластов в фазах клеточного цикла и пролиферативную активность клеток. Так, например, внесение 3 % и 1,5 % в культуральную среду приводит к уменьшению количества клеток в фазах G0/G1; одновременно с этим увеличивается количество клеток в синтетической фазе и фазе клеточного деления, что говорит об увеличении индекса пролиферативной активности клеток (табл. 2). При этом следует отметить, что характер происходящих изменений зависит от концентрации гидрогеля в культуральной среде. Например, при 3%-й концентрации гидрогеля увеличивается количество клеток в фазе S, в то время как при 1,5%-й концентрации – в фазе M клеточного цикла (табл. 2).

Предварительное воздействие на клетки кислой среды приводит к изменению соотношения фибробластов в фазах клеточного цикла, а именно: увеличивается количество клеток в фазе G0/G1 и ингибируется переход клеток в синтетическую фазу и фазу клеточного деления (табл. 3). Изменения в клеточном цикле характеризуются снижением индекса пролиферативной активности повреждённых кислотой клеток (табл. 3).

Выявлено, что культивирование повреждённых фибробластов в средах, содержащих коллагеновый гидрогель, восстанавливает клеточный цикл популяции и пролиферативную активность повреждённых фибробластов (табл. 3). При этом наиболее интенсивные изменения наблюдаются при культивировании повреждённых клеток в среде, содержащей 3%-й гидрогель (табл. 3).

Таким образом, установлено, что воздействие кислой среды снижает функциональную активность фибробластов, что выражается в снижении адгезии к субстрату, замедлении скорости клеточного роста и пролиферации, а также сопровождается увеличением в популяции количества апоптических клеток. Сокультивирование повреждённых фибробластов с коллагенсодержащим гидрогелем способствует восстановлению функциональной активности клеток. Полученные результаты расширяют представления о функциональном состоянии клеток в условиях острого воспаления и методов восстановления их функциональности с использованием биологически активных материалов.

ТАБЛИЦА 2
ВЛИЯНИЕ ГИДРОГЕЛЯ НА ФАЗЫ КЛЕТОЧНОГО ЦИКЛА
В ПОПУЛЯЦИИ ИНТАКТНЫХ ФИБРОБЛАСТОВ

Концентрация гидрогеля в культуральной среде	Распределение клеток в фазах клеточного цикла, %			Индекс пролиферативной активности, %
	G0/G1	S	M/G2	
0 % (контроль)	80 ± 5	13 ± 3	7 ± 1	20 ± 4
3 %	60 ± 5*	29 ± 4*	10 ± 4	39 ± 5*
1,5 %	65 ± 4*	17 ± 2	19 ± 3*	36 ± 4*
0,75 %	76 ± 2	14 ± 2	10 ± 1	24 ± 2

Примечание. Данные представлены в виде среднего значения ± стандартного отклонения; * – различия статистически значимы при $p < 0,05$ по сравнению с контролем (0 %).

TABLE 2
THE EFFECT OF HYDROGEL ON THE CELL CYCLE IN INTACT
FIBROBLASTS POPULATION

ТАБЛИЦА 3
ВЛИЯНИЕ ГИДРОГЕЛЯ НА ФАЗЫ КЛЕТОЧНОГО ЦИКЛА
В ПОПУЛЯЦИИ ПОВРЕЖДЁННЫХ ФИБРОБЛАСТОВ

Концентрация гидрогеля в культуральной среде	Распределение клеток в фазах клеточного цикла, %			Индекс пролиферативной активности, %
	G0/G1	S	M/G2	
0 % (контроль)	90 ± 2	5 ± 1	5 ± 1	10 ± 1
3 %	55 ± 5*	34 ± 5*	9 ± 2	44 ± 5*
1,5 %	69 ± 4*	16 ± 2*	15 ± 3*	31 ± 4*
0,75 %	77 ± 5*	14 ± 1*	8 ± 4	22 ± 4*

Примечание. Данные представлены в виде среднего значения ± стандартного отклонения; * – различия статистически значимы при $p < 0,05$ по сравнению с контролем (0 %).

TABLE 3
THE EFFECT OF HYDROGEL ON THE CELL CYCLE
IN DAMAGED FIBROBLASTS POPULATION

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В исследовании оценивали действие композитного коллагенсодержащего гидрогеля ООО «ПЕРВЫЙ ЖИВОЙ КОЛЛАГЕН» на интактные фибробласты и фибробласты, предварительно инкубированные в среде, имитирующей физико-химически условия раневой полости на острой стадии воспаления.

Изучение регенеративного потенциала биоматериалов на основе коллагена является достаточно популярным направлением исследований в области тканевой инженерии и регенеративной медицины [17–20]. При этом следует отметить, что в большинстве *in vitro* исследований используются питательные среды с pH = 7,4, что соответствует физиологическим нормам межклеточной жидкости. Однако при остром течении воспаления кислотность среды в раневом ложе снижается до pH = 5,5–6 [1], что вызывает различного рода дисфункции как на клеточном, так и на тканевом уровне.

Полученные нами результаты согласуются с данными литературы [2–4, 9, 21] и в то же время расширяют знания и представления о патофизиологических процессах, сопровождающие острые воспалительные реакции. Так, например, в данном исследовании было показано, что в условиях физиологического ацидоза снижается адгезивность и пролиферативная активность фибробластов, а также увеличивается количество клеток в стадии апоптоза (программируемой клеточной гибели). Используемый нами коллагеновый гидрогель восстанавливает как адгезивность, так и пролиферативную активность фибробластов, повреждённых инкубацией в кислой среде.

Молекулярно-клеточные механизмы такого действия в полной мере ещё не исследованы. Можно предположить, что увеличение количества адгезированных клеток обусловлено наличием в коллагене пептидных сайтов связывания, специфичных к интегринам фибробластов [18].

Ранее было показано, что биоматериалы на основе животных и растительных полимеров могут использоваться для замещения кожной ткани и стимуляции процессов репарации и регенерации [22–24]. При этом для повышения регенеративного потенциала биоматериалов в их состав интегрируются стволовые клетки и факторы роста [23, 24].

Полученные в данной работе результаты показывают, что регенеративный потенциал биоматериалов можно увеличивать также и посредством регуляции концентрации биологически активных соединений в составе биоматериала, к которым относится и коллаген [25, 26]. Выявлено, что коллагеновый гидрогель наиболее эффективно восстанавливает функциональную активность фибробластов при 3%-й и 1,5%-й концентрации в культуральной среде. Увеличение концентрации негативно сказывается на жизнеспособности как интактных, так и повреждённых клеток.

Несмотря на полученные обнадеживающие результаты, демонстрирующие способность коллагенсодержащего гидрогеля сохранять функциональную активность

фибробластов в условиях ацидоза, пока не известно, будет ли найденное свойство значимым для усиления репаративной регенерации в условиях *in vivo*, при моделировании острых кожных ран у лабораторных животных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, установлено, что при моделировании физиологического ацидоза, характерного для острой стадии воспалительного процесса, функциональная активность фибробластов снижается, что выражается в снижении их адгезивных свойств, замедлении роста клеток и пролиферации, а также в увеличении количества апоптотических клеток в популяции. Полученные нами результаты демонстрируют, что композитный гидрогель, состоящий из гидролизата коллагена и эластина, способен восстанавливать функциональную активность фибробластов, повреждённых в результате воздействия кислой среды, характерной для острой стадии воспаления.

Опираясь на полученные результаты, можно очертить основные направления дальнейших исследований, необходимых для характеристики биофункциональных свойств коллаген-содержащих биоматериалов. Такими направлениями могут быть:

- интеграция коллагенсодержащего гидрогеля с биологически инертными материалами и характеристика структурно-механических и биологических свойств композитного материала в зависимости от концентрации гидрогеля и способа интеграции;
- оценка влияния композитного гидрогеля и содержащих его биоматериалов на функциональную активность и клеточную дифференцировку моноцитов и макрофагов, клеток, регулирующих воспалительно-репаративные процессы и восстановление повреждённых тканей;
- направленная модификация и функционализация известных раневых покрытий, используемых при лечении острых и хронических ран различного генеза;
- характеристика биосовместимости и регенеративного потенциала выбранных биоматериалов на лабораторных животных с использованием моделей кожных ран с острым и хроническим течением воспалительного процесса, острого и хронического воспаления.

Полученные результаты данного исследования и результаты будущих исследований могут быть применены в различных практических областях медицины, таких как хирургия, травматология, комбустиология, дерматовенерология, косметология и т. д. Использование новых функциональных биоматериалов для регенерации кожных покровов позволит уменьшить период восстановления и реабилитации пациентов, а также снизить риск развития длительно незаживающих хронических ран.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Schneider LA, Korber A, Grabbe S, Dissemond J. Influence of pH on wound-healing: A new perspective for wound-therapy? *Arch Dermatol Res.* 2007; 298(9): 413-420. doi: 10.1007/s00403-006-0713-x
- Liu Y, Kalén A, Risto O, Wahlström O. Fibroblast proliferation due to exposure to a platelet concentrate *in vitro* is pH dependent. *Wound Repair Regen.* 2002; 10(5): 336-340. doi: 10.1046/j.1524-475x.2002.10510.x
- Brand A, Singer K, Koehl GE, Kolitzus M, Schoenhammer G, Thiel A, et al. LDHA-associated lactic acid production blunts tumor immunosurveillance by T and NK cells. *Cell Metab.* 2016; 24(5): 657-671. doi: 10.1016/j.cmet.2016.08.011
- Rostamian H, Khakpoor-Koosheh M, Jafarzadeh L, Masoumi E, Fallah-Mehrjardi K, Tavassolifar MJ, et al. Restricting tumor lactic acid metabolism using dichloroacetate improves T cell functions. *BMC Cancer.* 2022; 22(1): 39. doi: 10.1186/s12885-021-09151-2
- Marin E, Bouchet-Delbos L, Renoult O, Louvet C, Nerrière-Daguin V, Managh AJ, et al. Human tolerogenic dendritic cells regulate immune responses through lactate synthesis. *Cell Metab.* 2019; 30(6): 1075-1090.e8. doi: 10.1016/j.cmet.2019.11.011
- Shan T, Chen S, Chen X, Wu T, Yang Y, Li S, et al. M2TAM subsets altered by lactic acid promote T cell apoptosis through the PDL1/PD1 pathway. *Oncol Rep.* 2020; 44(5): 1885-1894. doi: 10.3892/or.2020.7767
- Woodley DT. Distinct fibroblasts in the papillary and reticular dermis: Implications for wound healing. *Dermatol Clin.* 2017; 35: 95-100. doi: 10.1016/j.det.2016.07.004.7
- Lengheden A, Jansson L. pH effects on experimental wound healing of human fibroblasts *in vitro*. *Eur J Oral Sci.* 1995; 103: 148-155. doi: 10.1111/j.1600-0722.1995.tb00016.x
- Quinn WJ 3rd, Jiao J, TeSlaa T, Stadanlick J, Wang Z, Wang L, et al. Lactate limits T cell proliferation via the NAD(H) redox state. *Cell Rep.* 2020; 33(11): 108500. doi: 10.1016/j.celrep.2020.108500
- Hakimi N, Cheng R, Leng L, Sotoudehfar M, Ba PQ, Bakhtyar N, et al. Handheld skin printer: *In situ* formation of planar biomaterials and tissues. *Lab Chip.* 2018; 18(10): 1440-1451. doi: 10.1039/c7lc01236e
- Regier MC, Montanez-Sauri SI, Schwartz MP, Murphy WL, Beebe DJ, Sung KE. The influence of biomaterials on cytokine production in 3D cultures. *Biomacromolecules.* 2017; 18(3): 709-718. doi: 10.1021/acs.biomac.6b01469
- Sheikholeslam M, Wright ME, Jeschke MG, Amini-Nik S. Biomaterials for skin substitutes. *Adv Healthcare Mat.* 2018; 7: 1002. doi: 10.1002/adhm.201700897
- Cabral LRB, Teixeira LN, Gimenez RP, Demasi APD, de Brito Junior RB, de Araújo VC, et al. Effect of hyaluronic acid and poly-L-lactic acid dermal fillers on collagen synthesis: An *in vitro* and *in vivo* study. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2020; 13: 701-710. doi: 10.2147/CCID.S266015
- Gilmutdinova IR, Kostromina E, Yakupova RD, Eremin PS. Development of nanostructured bioplastic material for wound healing. *Eur J Transl Myol.* 2021; 31: 1-5. doi: 10.4081/ejtm.2021.9388
- Gomez-Gutierrez JG, Bhutiani N, McNally MW, Chuong P, Yin W, Jones MA, et al. The neutral red assay can be used to evaluate cell viability during autophagy or in an acidic microenvironment *in vitro*. *Biotech Histochem.* 2021; 96(4): 302-310. doi: 10.1080/10520295.2020.1802065
- Hwang SJ, Ha GH, Seo WY, Kim CK, Kim K, Lee SB. Human collagen alpha-2 type I stimulates collagen synthesis, wound healing, and elastin production in normal human dermal fibroblasts (HDFs). *BMB Rep.* 2020; 53: 539-544. doi: 10.5483/BMBRep.2020.53.10.120
- Drobnik J, Pietrucha K, Piera L, Szymański J, Szczepanowska A. Collagenous scaffolds supplemented with hyaluronic acid and chondroitin sulfate used for wound fibroblast and embryonic nerve cell culture. *Adv Clin Exp Med.* 2017; 26(2): 223-230. doi: 10.17219/acem/62835
- Huang J, Heng S, Zhang W, Liu Y, Xia T, Ji C, et al. Dermal extracellular matrix molecules in skin development, homeostasis, wound regeneration and diseases. *Semin Cell Dev Biol.* 2022; 128: 137-144. doi: 10.1016/j.semcdb.2022.02.027
- Metwally S, Ferraris S, Spriano S, Krysiak ZJ, Kaniuk Ł, Marzec MM, et al. Surface potential and roughness controlled cell adhesion and collagen formation in electrospun PCL fibers for bone regeneration. *Mater Design.* 2020; 194: 108915. doi: 10.1016/j.matdes.2020.108915
- Xu L, Meng J, Zhang S, Ma X, Wang S. The amplified effect of surface charge on cell adhesion by nanostructures. *Nanoscale.* 2016; 8: 12540-12543. doi: 10.1039/C6NR00649C
- Wolf MT, Daly KA, Brennan-Pierce EP, Johnson SA, Carruthers CA, D'Amore A, et al. A hydrogel derived from decellularized dermal extracellular matrix. *Biomaterials.* 2012; 33(29): 7028-7038. doi: 10.1016/j.biomaterials.2012.06.051
- Mohamed A, Xing M. Nanomaterials and nanotechnology for skin tissue engineering. *Int J Burns Trauma.* 2021; 2: 29-41.
- Sun L, Huang Y, Bian Z, Petrosino J, Fan Z, Wang Y, et al. Sundew-inspired adhesive hydrogels combined with adipose-derived stem cells for wound healing. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2016; 8(3): 2423-2434. doi: 10.1021/acsami.5b11811
- Zhang X, Kang X, Jin L, Bai J, Liu W, Wang Z. Stimulation of wound healing using bioinspired hydrogels with basic fibroblast growth factor (bFGF). *Int J Nanomedicine.* 2018; 4(13): 3897-3906. doi: 10.2147/IJN.S168998
- Andereg U, Halfter N, Schnabelrauch M, Hintze V. Collagen/glycosaminoglycan-based matrices for controlling skin cell responses. *Biol Chem.* 2021; 402(11): 1325-1335. doi: 10.1515/hsz-2021-0176
- Chattopadhyay S, Raines RT. Review collagen-based biomaterials for wound healing. *Biopolymers.* 2014; 101: 821-833. doi: 10.1002/bip.22486

Сведения об авторах

Марков Павел Александрович – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник отдела биомедицинских технологий, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России, e-mail: p.a.markov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4803-4803>

Еремин Петр Серафимович – научный сотрудник лаборатории клеточных технологий, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России, e-mail: ereminps@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8832-8470>

Гильмутдинова Ильмира Ринатовна – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела биомедицинских технологий, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России, e-mail: gilm.ilmira@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6743-2615>

Гребень Анастасия Игоревна – младший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России, e-mail: aik-nastya@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2423-523X>

Костромина Елена Юрьевна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России, e-mail: bioimed07@hotmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-9728-7938>

Артемьева Ирина Александровна – креативный директор, ООО «ПЕРВЫЙ ЖИВОЙ КОЛЛАГЕН», e-mail: irina.artemyeva@pmtcollagen.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3559-2435>

Соколов Андрей Сергеевич – директор по проектам, ООО «ПЕРВЫЙ ЖИВОЙ КОЛЛАГЕН», e-mail: sokolov@pmtcollagen.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0685-5109>

Information about the authors

Pavel A. Markov – Cand. Sc (Biol.), Leading Research Officer at the Department of Biomedical Technologies, National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology, e-mail: p.a.markov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4803-4803>

Petr S. Eremin – Research Officer at the Laboratory of Cellular Technologies National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology, e-mail: ereminps@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8832-8470>

Ilmira R. Gilmudinova – Cand. Sc (Med.), Leading Research Officer at the Department of Biomedical Technologies, National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology, e-mail: gilm.ilmira@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6743-2615>

Anastasia I. Greben – Junior Research Officer at the Laboratory of Cellular Technologies, National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology, e-mail: aik-nastya@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2423-523X>

Elena Yu. Kostromina – Cand. Sc. (Biol.), Senior Research Officer at the Laboratory of Cellular Technologies, National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology, e-mail: bioimed07@hotmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-9728-7938>

Irina A. Artemyeva – Creative Director, FIRST ALIVE COLLAGEN LLC, e-mail: irina.artemyeva@pmtcollagen.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3559-2435>

Andrey S. Sokolov – Project Director, FIRST ALIVE COLLAGEN LLC, e-mail: sokolov@pmtcollagen.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0685-5109>

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ 1,2,4-ТРИОКСОЛАНОВ С БЕТУЛИНОМ В РЫБЬЕМ ЖИРЕ. ВЛИЯНИЕ НА ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ И ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ МЕТАБОЛИЗМ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОЖОГОВ У КРЫС

РЕЗЮМЕ

Малыгина Д.С.¹,
Ястребов П.В.²,
Фаянс А.Э.²,
Спицкая И.В.¹,
Есипович А.Л.^{3,4},
Соловьева А.Г.^{1,3},
Перетягин П.В.¹,
Мельникова Н.Б.^{3,4}

¹ ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России (603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1, Россия)

² ГП НО «Нижегородская областная фармация» (603141, г. Нижний Новгород, ул. Геологов, 6, пом. П8, Россия)

³ ФГАОУ ВО «Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского» (603022, г. Нижний Новгород, просп. Гагарина, 23, Россия)

⁴ ФГБОУ ВО «Нижегородский государственный технический университет им. Р.Е. Алексеева» (603155, г. Нижний Новгород, ул. Минина, 24, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Малыгина Дарина Сергеевна,
e-mail: mds73@yandex.ru

Обоснование. Продукты озонирования ненасыщенных жирных кислот в жирах и маслах – 1,2,4-триоксоланы, – способствующие нормализации окислительного и энергетического метаболизма при различных заболеваниях, могут быть перспективной субстанцией для создания новых комбинированных противоожоговых препаратов.

Цель исследования. Исследование влияния 1,2,4-триоксоланов в фармацевтической композиции с бетулином, проявляющим ранозаживляющие свойства, на показатели оксидативного стресса и на энергетический метаболизм при лечении ожогов в эксперименте на крысах.

Методы. Эксперименты были проведены на 50 крысах-самцах линии Wistar с ожогом кожи 2-й степени. Оценивали активность ферментов глутатионредуктазы, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, лактатдегидрогеназы, альдегиддегидрогеназы, супероксиддисмутазы и каталазы, а также уровень показателей перекисного окисления липидов.

Результаты. Изучены свойства 1,2,4-триоксоланов и разработана фармацевтическая композиция 1,2,4-триоксоланов с бетулином из бересты берёзы в рыбьем жире. Исследовано влияние данной композиции на окислительный и энергетический метаболизм у крыс при лечении ожогов. Выявлена активация NADP/H- и NAD/H-зависимых ферментов (глутатионредуктазы, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, лактатдегидрогеназы, альдегиддегидрогеназы), а также супероксиддисмутазы и каталазы, нормализация показателей перекисного окисления липидов под действием изучаемой композиции при лечении ожога. Отмечено влияние композиции на энергетический метаболизм эритроцитов, что было оценено по изменению соотношения активности лактатдегидрогеназы в обратной и прямой реакции. Морфогистологическими исследованиями было показано, что применение композиции в норме и при ожоге не оказывало влияния на структуру стенки желудка, а также улучшало состояние ожоговой раны на 10-й день по сравнению с состоянием раны у животных без лечения.

Заключение. Предлагаемая композиция 1,2,4-триоксоланов и бетулина в рыбьем жире, позволяющая нормализовать окислительный и энергетический метаболизм и улучшить состояние ожоговой раны без токсического действия на стенки желудка, может быть использована как элемент дополнительной терапии при лечении ожогов.

Ключевые слова: активация ферментов антиоксидантной защиты, экспериментальное лечение ожогов, рыбий жир, 1,2,4-триоксолан, бетулин

Для цитирования: Малыгина Д.С., Ястребов П.В., Фаянс А.Э., Спицкая И.В., Есипович А.Л., Соловьева А.Г., Перетягин П.В., Мельникова Н.Б. Фармацевтическая композиция 1,2,4-триоксоланов с бетулином в рыбьем жире. Влияние на окислительный и энергетический метаболизм при лечении ожогов у крыс. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(2): 253-263. doi: 10.29413/ABS.2024-9.2.25

Статья поступила: 15.08.2023

Статья принята: 09.04.2024

Статья опубликована: 31.05.2024

PHARMACEUTICAL COMPOSITION OF 1,2,4-TRIOXOLANES WITH BETULIN IN FISH OIL. EFFECT ON OXIDATIVE AND ENERGY METABOLISM IN THE TREATMENT OF BURNS IN RATS

Malygina D.S.¹,
Yastrebov P.V.²,
Fayans A.E.²,
Spitskaya I.V.¹,
Esipovich A.L.^{3,4},
Soloveva A.G.^{1,3},
Peretyagin P.V.¹,
Melnikova N.B.^{3,4}

¹ Privolzhsky Research Medical University
(Minin and Pozharsky square 10/1,
Nizhny Novgorod 603005,
Russian Federation)

² Pharmacy of the Nizhny Novgorod Region
(Geologov str. 6, office P8, Nizhny Novgorod
603141, Russian Federation)

³ National Research Lobachevsky
State University of Nizhny Novgorod
(Gagarina Ave. 23, Nizhny Novgorod
603022, Russian Federation)

⁴ Nizhny Novgorod State Technical
University (Minina str. 24, Nizhny Novgorod
603155, Russian Federation)

Corresponding author:
Darina S. Malygina,
e-mail: mds73@yandex.ru

ABSTRACT

Background. Ozonation products of unsaturated fatty acids in fats and oils – 1,2,4-trioxolanes – which contribute to the normalization of oxidative and energy metabolism in various diseases, may be a promising substance for the creation of new combined anti-burn drugs.

The aim. To study the effect of 1,2,4-trioxolanes in a pharmaceutical composition with betulin, which exhibits wound-healing properties, on indicators of oxidative stress and on energy metabolism in the treatment of burns in an experiment on rats.

Methods. The experiments were carried out on 50 male Wistar rats with second-degree skin burns. We assessed the activity of glutathione reductase, glucose-6-phosphate dehydrogenase, lactate dehydrogenase, aldehyde dehydrogenase, superoxide dismutase and catalase, as well as the level of lipid peroxidation indicators.

Results. The properties of 1,2,4-trioxolanes were studied and a pharmaceutical composition of 1,2,4-trioxolanes with betulin from birch bark in fish oil was developed. The effect of this composition on oxidative and energy metabolism in rats during the treatment of burns was studied. The activation of NADP/H and NAD/H dependent enzymes (glutathione reductase, glucose-6-phosphate dehydrogenase, lactate dehydrogenase, aldehyde dehydrogenase), as well as superoxide dismutase and catalase, and the normalization of lipid peroxidation parameters under the influence of the studied composition in the treatment of burns were revealed. The effect of the composition on the energy metabolism of erythrocytes was noted, which was assessed by changes in the ratio of lactate dehydrogenase activity in the reverse and direct reactions. Morphohistological studies showed that using the composition under normal conditions and in case of a burn had no effect on the structure of the stomach wall, and also improved the condition of the burn wound on the day 10 compared to the wound condition in animals without treatment.

Conclusion. The proposed composition of 1,2,4-trioxolanes and betulin in fish oil, which allows normalizing oxidative and energy metabolism and improving the condition of a burn wound without toxic effects on the stomach wall, can be used as an element of additional therapy in the treatment of burns.

Key words: antioxidant enzymes activation, experimental treatment of burns, fish oil, 1,2,4-trioxolane, betulin

Received: 15.08.2023

Accepted: 09.04.2024

Published: 31.05.2024

For citation: Malygina D.S., Yastrebov P.V., Fayans A.E., Spitskaya I.V., Esipovich A.L., Soloveva A.G., Peretyagin P.V., Melnikova N.B. Pharmaceutical composition of 1,2,4-trioxolanes with betulin in fish oil. Effect on oxidative and energy metabolism in the treatment of burns in rats. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(2): 253-263. doi: 10.29413/ABS.2024-9.2.25

ВВЕДЕНИЕ

Термические ожоги сопровождаются активацией процессов свободнорадикального окисления, в частности перекисного окисления липидов, и развитием тканевой гипоксии [1, 2]. В связи с этим, кроме местного лечения ожоговых ран, необходима коррекция фармакотерапии, учитывающая влияние оксидативного стресса. В первую очередь медикаментозное воздействие направлено на регуляцию уровня оксидоредуктаз, снижение вторичных метаболитов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и регуляцию баланса и дисбаланса NAD^+/NADH - и $\text{NADP}^+/\text{NADPH}$ -коферментов [3]. Обычно коррекция фармакотерапии включает антиоксидантную поддержку. В последнее время появились работы, задачей которых является нормализация уровня экзо- и эндогенных оксидантов и антиоксидантов [3].

Одним из интересных представителей оксидантов, проявляющих благотворное действие при лечении различных заболеваний как при наружном, так и при пероральном приёме, являются 1,2,4-триоксоланы – продукты озонирования растительных масел и жиров [4–8]. К сожалению, данных о влиянии 1,2,4-триоксоланов при пероральном применении чрезвычайно мало. В работах Z.B. Zamora Rodríguez и соавт. [9, 10] показано, что одним из механизмов действия 1,2,4-триоксоланов из подсолнечного масла является их способность активировать ферменты антиоксидантной защиты при пероральном лечении язвы желудка у крыс. В российском патенте [11] описывается комплекс озонированных полиненасыщенных жирных кислот, полученных из рыбьего жира обработкой кислородно-озоновой смесью. Авторы доказывают возможность озонированного рыбьего жира повышать адаптационные возможности организма к экстремальным стрессовым условиям за счёт стимуляции энергетического метаболизма в организме при патологиях органов дыхания сердечно-сосудистой системы и органов желудочно-кишечного тракта. К сожалению, авторы работы не выделяли 1,2,4-триоксоланы как самостоятельную субстанцию и не доказывали их структуру, вследствие чего сложно судить о главном действующем компоненте озонированной смеси.

В терапию лечения ожогов в 2016 г. была впервые введена субстанция с антиоксидантными свойствами – сухой экстракт тритерпенов (бетулин) – после одобрения в Центральной Европе бетулинсодержащего олеогеля (в подсолнечном масле) Эписальван, используемого для ускорения заживления ран [12]. Эписальван является первым ранозаживляющим фитопрепаратом для лечения ожогов, запатентованным до 2030 г. Доказательства ускоренного заживления ожоговых ран были предоставлены в результатах клинических исследований фазы II и III, подтверждающих ускоренное заживление ран, в том числе при редком заболевании буллёзном эпидермолизе. Механизм ранозаживляющего действия бетулина заключается во влиянии на все три фазы заживления ран (воспаление, миграцию и дифференцировку) [12]. При этом в России, несмотря на многочисленные экспериментальные исследования, в настоящий момент

имеются только БАДы и косметические кремы, а противоожоговые препараты на основе бетулина отсутствуют.

Разработка нового противоожогового комбинированного препарата ранозаживляющего бетулина в липофильной среде и 1,2,4-триоксоланов, влияющих на окислительный и энергетический метаболизм, как для перорального, так и для наружного применения является важной задачей в фармации и медицине.

В настоящей работе мы разработали и исследовали ранозаживляющую комбинированную фармацевтическую композицию 1,2,4-триоксоланов с бетулином в среде рыбьего жира.

Выбор рыбьего жира в качестве липофильной среды обусловлен высоким содержанием ω -3-ненасыщенных жирных кислот, таких как эйкозапентаеновая кислота (ЭПК) и докозагексаеновая кислота (ДГК), что позволяет не только увеличить долю 1,2,4-триоксолановых фрагментов при озонировании, но и улучшить фармакологическую активность за счёт ЭПК и ДГК [13, 14].

В этой работе мы изучали:

1) состав и свойства фармацевтической композиции, характеристику 1,2,4-триоксоланов из рыбьего жира, используя в качестве эталона 1,2,4-триоксоланы кунжутного масла с известными характеристиками [15, 16];

2) окислительный и энергетический метаболизм по изменению активности ферментов антиоксидантной защиты на примере супероксиддисмутазы (СОД), каталазы, глутатионредуктазы (ГР), глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФДГ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и альдегиддегидрогеназы (АлДГ), а также по интенсивности ПОЛ, оценивая уровень малоновых диальдегидов (МДА), диеновых и триеновых конъюгатов (ДК и ТК) и оснований Шиффа;

3) состояние слизистой оболочки желудка при пероральном введении композиции крысам с ожогом и без ожога, а также состояние кожи в области раны;

4) микроциркуляторно-тканевую систему желудка и кожи в области раны с помощью лазерной доплеровской флуометрии и лазерной флуоресцентной спектроскопии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Жирнокислотный состав устанавливали с помощью газовой хромато-масс-спектрометрии (ГХ-МС) с использованием прибора Shimadzu GC-2010 (Япония), оснащённого масс-спектрометром GCMS-QP2020 (Shimadzu, Япония), фото-ионизационным детектором и капиллярной колонкой VB-1701 (длина 30 м, внутренний диаметр 0,32 мм, толщина плёнки 0,5 мкм; VICI, США), газ-носитель – гелий. Температура инжектора и детектора – 250 °С, температура печи программировалась от 100 °С (выдержка 5 мин) до 250 °С (выдержка 50 мин) со скоростью 10 °С/мин. Долю 1,2,4-триоксоланов рассчитывали с использованием метода гелпроникающей хроматографии. Использовали жидкостный хроматограф Хромос LC-310 (Хромос, Россия) с рефрактометрическим

детектором, систему из двух последовательно расположенных колонок Phenomenex Phenogel 00H-0441-KO (300 × 7,8 мм; Phenomenex, США), заполненных стирол-дивинилбензолом (размер частиц 5 мкм, диаметр пор 50 Å). Для защиты колонок от примесей использовали предколонку Phenomenex Guards 03B-2088-KO (размер частиц 5 мкм; Phenomenex, США).

Структуру 1,2,4-триоксоланов устанавливали по данным инфракрасных (ИК) Фурье-спектров (ИК-Фурье-спектрометр IR Prestige-21 (Shimadzu, Япония), таблетки KBr) и ^{13}C - и ^1H -ЯМР-спектров (спектрометр Jeol JNM ECX-400 (Jeol Ltd., Япония), частота 100 и 400 МГц).

Использовался рыбий жир MEG-3 1812 TG Oil (серия № PC00004320; Перу). Характеристики рыбьего жира: цвет по Гарднеру – 5; свободная жирная кислота (олеиновая) – 0,10 %; кислотное число – 0,2 мг КОН/г; р-анизидиновое число – 6; пероксидное число (на момент выпуска) – 0 мeq/кг; влажность – 0,0 %; тест на холод: остаётся чистым при 0 °C 3 часа; общий коэффициент окисления – 6; неомыляемое вещество – 1,1 %; абсорбция (233 нм) – 0,3; олигомеры – 0,9 %. Массовое содержание эйкоза-5,8,11,14,17-пентаеновой кислоты и докоза-4,7,10,13,16,19-гексаеновой кислоты в исходном рыбьем жире составляло 16,03 % и 9,09 % соответственно (ГХ-МС).

Бетулин ($\text{C}_{30}\text{H}_{50}\text{O}_2$) чистотой 99,5 % (высокоэффективная жидкостная хроматография) был получен в Sigma-Aldrich (CAS 473-98-3). Бетулин берёзовый (экстракт берёсты), соответствующий требованиям ТУ 9154-002-78885301-14, получен из фирмы «Древит» (г. Пермь, Россия): содержание бетулина – не менее 90 %, массовая доля летучих веществ – не более 0,5 %; нерастворимые примеси отсутствуют.

Вода деионизованная (ФС 42-0324-09), полученная на установке системы очистки воды Elix 3 (Millipore, Франция) с картриджем Progard (Millipore, Франция), с удельным сопротивлением менее 0,2 мкСм, pH = 5,5 при температуре 20 ± 10 °C, использовалась без предварительной очистки и какой-либо обработки.

1,2,4-триоксоланы получали озонированием кунжутного масла и рыбьего жира, используя концентратор кислорода марки HG5 (Shenyang Canta Medical Tech. Co., Ltd., Китай; режим 5 л/мин, 220 В, 50 Гц), генератор озона «УОТА-60-01» (ООО «Медозон», г. Москва, Россия). Диапазон значений концентрации озона в озонкислородной смеси на выходе установки – от 0 до 80 мг/л; расход озонкислородной смеси составлял 0,0–1,0 л/мин. В работе использовалась колонна для озонирования высотой 1 м, диаметром 0,1 м, снабжённая у основания фильтром Шотта. Объём рыбьего жира или кунжутного масла не превышал 300 мл. 1,2,4-триоксоланы рыбьего жира и кунжутного масла характеризовались фармакопейными показателями: кинематической вязкостью 5044 мм²/с и 3454 мм²/с для рыбьего жира и кунжутного масла соответственно; кислотным числом 7,5 мг КОН/г и 15,9 мг КОН/г для рыбьего жира и кунжутного масла соответственно; йодным числом 22,0 мг йода/100 г и 20,5 мг йода/100 г для рыбьего жира и кунжутного масла соответственно; озонидным

числом 7101 мэкв O_2 /кг и 6690 мэкв O_2 /кг для рыбьего жира и кунжутного масла соответственно. В ИК-спектрах озонированных образцов, в отличие от исходных кунжутного масла и рыбьего жира, появлялась полоса 1105 см⁻¹, характерная для валентных колебаний триоксоанового фрагмента. Данные масс-спектров озонированных образцов рыбьего жира показали практически полное отсутствие эйкоза-5,8,11,14,17-пентаеновой и докоза-4,7,10,13,16,19-гексаеновой кислот. ^1H -ЯМР-спектр озонированных образцов содержит сигналы, характерные для 1,2,4-триоксоланов (δ , м.д.) [15, 16]: 0,87 м, 1,24 ш, 1,60 ш, 2,30 два триплета (CH_3 , CH_2 и $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 5,12, 5,13, 5,1 м (CH в триоксоановом цикле); 4,14 дд, 4,28 дд, 5,16, 5,18, 5,19 м (CH в триглицеридном фрагменте). ^{13}C -ЯМР-спектр (δ , м.д.): 7,86, 8,11, 14,16, 14,25, 22,77, 22,82, 29,15, 29,20, 29,24, 29,40, 29,49, 29,58, 29,61, 29,78, 29,83, 32,05, 24,99, 30,86, 34,18, 25,03, 62,23, 103,39, 104,29, 104,34, 104,39, 104,47, 69,00.

Состав предлагаемой композиции: озонированный рыбий жир с содержанием 1,2,4-триоксоланов – 10,0 %; бетулин – 0,2 %; аскорбилпальмитат – 0,01 %; до 100 % рыбьего жира.

Оценку биологической активности проводили в отделе физико-химических исследований Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России. Исследования соответствовали Хельсинкской декларации (2000), «Правилам клинической практики в Российской Федерации», утверждённым Приказом Минздрава России от 19.06.2003 № 266. Эксперименты на животных проводили с соблюдением принципов гуманности, согласно директивам Европейского сообщества (№ 86/609/ЕЕС, Страсбург, 1986). Протокол исследования на животных одобрен Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России (протокол № 1 от 18.01.2021).

Эксперименты проведены на 50 крысах-самцах линии Wistar. Животные содержались в стандартных условиях вивария в клетках при свободном доступе к пище и воде на рационе питания, согласно нормативам ГОСТа «Содержание экспериментальных животных в питомниках НИИ» [17], и были разделены путём стратифицированной рандомизации по массе тела и возрасту. Группы включали крыс массой 200–250 г в возрасте 5–7 месяцев. После 14-дневной адаптации к условиям местного вивария и карантина сформировали 10 групп.

Ожог кожи 2-й степени наносили на предварительно подготовленный участок кожи под наркозом (Zoletil 100 (60 мг/кг) + XylaVET (6 мг/кг)). Рабочая поверхность прибора нагревалась до 250 °C и затем удерживалась на поверхности кожи крысы в течение 10 с. Площадь ожога при этом составляла примерно 10 %. Выводили животных на 10-е сутки под наркозом (Zoletil 100 (60 мг/кг) + XylaVET (6 мг/кг)) [18, 19].

В качестве объектов гистологического исследования были выбраны желудок и кожа в области раны. Доступ к желудку осуществлён путём лапаротомии. После фиксации в 10%-м забуференном формалине производилась вырезка репрезентативных сегментов тка-

ней с дальнейшим промыванием в проточной воде, обезжириванием с использованием этанола возрастающей концентрации (70 %, 80 %, 95 %) и изопропанола, пропитыванием и заключением в парафин и серийной резкой (5 мкм) замороженных парафиновых блоков на микротоме. При регрессивном окрашивании время инкубации в гематоксилине (Гарриса) составляло 5 или 10 мин; в дифференцирующем растворе (1%-й HCl в 70%-м этаноле) – 2 или 10 с; в 1%-м водно-спиртовом эозине – 1 или 2 мин. При прогрессивном окрашивании время инкубации в гематоксилине (Карацци) и эозине было аналогичным, однако не требовалось применения дифференцирующего раствора.

Биологический анализ *in vitro* проводили с использованием крови, стабилизированной цитратом натрия (1:9). Эритроциты дважды промывали 0,9%-м раствором NaCl путём центрифугирования в течение 10 мин при 1600 g.

Интенсивность ПОЛ оценивали по уровню МДА в эритроцитах по методу Uchiyama и Mihara (1978). Содержание ДК, ТК и оснований Шиффа в плазме крови определяли по методу Хишиктуева (1996). Активность СОД (КФ 1.15.1.1) измеряли в эритроцитах по ингибированию аутоокисления адреналина по методу Сироты (2012). Активность каталазы (КФ 1.11.1.6) определяли спектрофотометрически по разложению пероксида водорода каталазой по методу Packer (1984). Активность ГР (КФ 1.8.1.7) изучали спектрофотометрически по реакции восстановления окисленного глутатиона по Сигбатуллиной (2011). Активность ГбФДГ (КФ 1.1.1.49) определяли в гемолизате эритроцитов спектрофотометрически по реакции окисления глюкозо-6-фосфата до фосfogлюколактона с образованием восстановленного NADPH по Кочетову (1980). Энергетический обмен в эритроцитах анализировали по каталитической активности ЛДГ (КФ 1.1.1.27) в прямой (субстрат – 50 мМ лактата натрия) и обратной (субстрат – 23 мМ пирувата натрия) реакциях по Соловьевой (2012). Активность АлДГ (КФ 1.2.1.3) оценивали спектрофотометрически в соответствии с методом Guru (1990). Удельную активность ферментов рас-

считывали по концентрации белка, анализируемой модифицированным методом Лоури (1984).

Микроциркуляцию оценивали количественно с помощью прибора ЛАКК-02 (ЛАСМА, г. Москва, Россия), используя пропускание лазерного света непрерывного действия (30 мВт, 890 нм) и белого света (20 Вт, 500–900 нм) в ткани кожи вблизи раны. Параметр микроциркуляции (перф. ед.) как функция скорости кровотока вычисляется по доплеровскому сдвигу, отражающему движение эритроцитов [20, 21].

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета программ MS Excel (Microsoft Corp., США), Biostat 4.3 (AnalystSoft, США), Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США) и использовали t-критерий Стьюдента. Для проверки гипотезы о соответствии распределения полученных вариантов нормальному распределению применяли критерий Шапиро – Уилка. При расчёте t-критерия Стьюдента применяли поправку Бонферрони, позволяющую устранить ошибку первого рода, возникающую при сравнении более чем двух выборок данным методом (при проведении множественных сравнений).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Морфогистологическое исследование влияния композиции 1,2,4-триоксоланов с бетулином в рыбьем жире на слизистую желудка и на рану при пероральном введении

Показано, что пероральное введение композиции 1,2,4-триоксоланов и бетулина в рыбьем жире в течение 10 дней intactным животным и животным с ожогом не оказывает негативного влияния на структуру стенки желудка (рис. 1).

Морфологическая картина всех образцов соответствовала норме. Не изменялись серозная оболочка желудка из однослойного плоского эпителия и тонкого слоя соединительной ткани, хорошо развитая трёх-

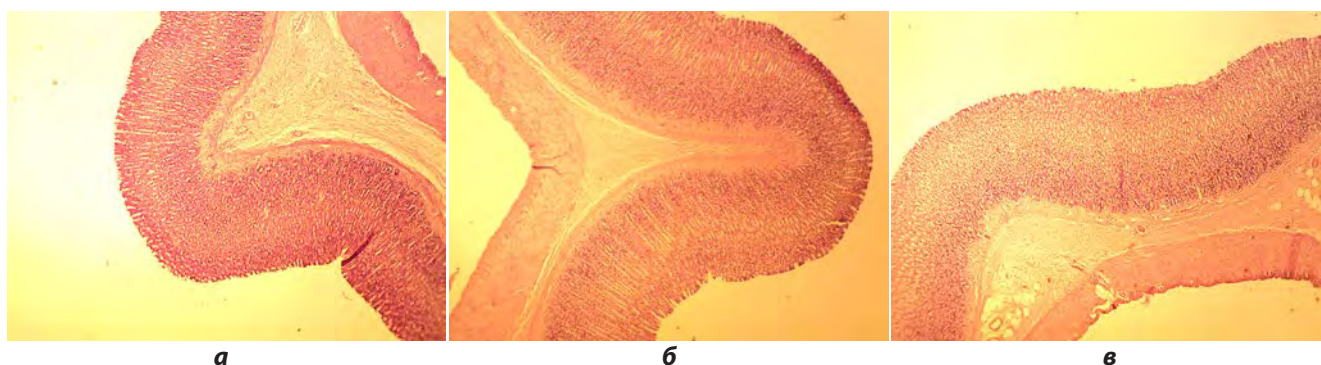


РИС. 1.

Типичная гистологическая картина образцов тканей желудка: **а** – у intactных животных без приёма композиции; **б** – у животных без ожога с приёмом композиции в течение 10 дней; **в** – у животных с ожогом с приёмом композиции в течение 10 дней

FIG. 1.

Typical histological pattern of gastric tissue samples: **a** – intact group without treatment by composition; **b** – group without burns under treatment by composition for 10 days; **в** – group with burns under treatment by composition for 10 days

слоистая мышечная оболочка, соединительная ткань с кровеносными сосудами подслизистой основы. Слизистая оболочка характеризовалась рельефностью эпителиального слоя, который представлен столбчатым железистым эпителием с чётко выраженной полярной дифференциацией. Ядра в клетках эпителия расположены ближе к базальной мембране и при окраске гематоксилином и эозином приобретают синий цвет. Окраска гистологических образцов желудка показала, что значительную часть собственной пластинки слизистой оболочки занимают собственные железы. Между начальными отделами желёз видны тонкие волокна соединительной ткани, образующие поддерживающий аппарат для желёз. Подслизистую оболочку составляют коллагеновые волокна, кроме того, в ней расположены единичные мышечные волокна, ориентированные параллельно поверхности органа. В толще указанной оболочки находятся кровеносные сосуды различного калибра.

Идентичность всех образцов интактных и ожоговых животных, которым вводили композицию в течение 10 дней, характеризует фармацевтическую композицию как нетоксичную.

При гистологических исследованиях кожи в области раны положительным контролем были образцы кожи интактных животных (рис. 2а, б). В контрольной, с ожогом без лечения, группе на 10-е сутки гистологическое исследование выявило, что на месте эпидермиса обнаруживались струп (некротизированный эпидермис), остатки волосных фолликулов, выраженный отёк. Под струпом располагались довольно крупные лимфо-гистиоцитарные и макрофагальные инфильтраты. По краю ожоговой поверхности обнаруживались фокусы молодого эпидермиса на базальной мембране, подрастающего под струпом. Вокруг сосудов выявлялись или круглоклеточные инфильтраты, или микроабсцессы (рис. 2в, г). Для опытной группы с ожогом при лечении композицией на 10-е сутки образцы характеризовались улучшением процесса заживления термической раны; признаки термического повреждения выражены слабо. Обнаружилось много островков молодого эпидермиса с остатками волос. В поле зрения наблюдался струп, под которым располагался гнойный инфильтрат,

ниже которого видны грануляционная ткань и фокусы молодого эпидермиса (рис. 2д, е).

Заживление раны сопровождалось нормализацией процесса микроциркуляции как в области желудка, так и в области ожоговой раны (табл. 1).

Влияние композиции 1,2,4-триоксоланов с бетулином в рыбьем жире на окислительный и энергетический метаболизм у крыс с ожогом

Показано, что все компоненты композиции в чистом виде (бетулин, рыбий жир и 1,2,4-триоксоланы) в норме приводят к незначительному увеличению уровня вторичных метаболитов ПОЛ – МДА, ДК и ТК. При лечении композицией крыс после ожога на 10-й день отмечались снижение и нормализация уровня МДА, ДК и ТК по сравнению с ожогом без лечения (табл. 2).

Удельная активность СОД и каталазы существенно увеличивалась под действием 1,2,4-триоксоланов и композиции, тогда как бетулин и рыбий жир практически не оказывали влияния на активность СОД. У животных без ожога отмечалось увеличение активности СОД на 13,2 % и 28,6 %, а каталазы – на 28,1 % и 42,3 %, под действием 1,2,4-триоксоланов и композиции, соответственно (табл. 3).

При ожоге удельная активность как СОД, так и каталазы резко снижалась на 70,0 % и 55,0 % по сравнению с интактными животными. При этом положительная динамика роста активности СОД и каталазы наблюдалась в группе с 1,2,4-триоксоланами на 62,5 % и 13,2 % соответственно по сравнению с животными без лечения.

В отличие от этого, активность NADPH/NADP-зависимых ферментов – ГР и Г6ФДГ – существенно увеличивалась (в 2–3 раза) под влиянием как композиции, так и всех её компонентов (табл. 3). Данная тенденция сохранялась и при ожоге.

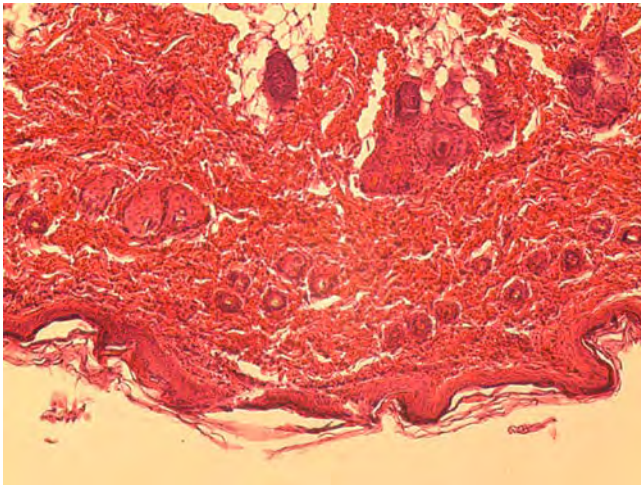
Ожог сопровождался дисбалансом NADH/NAD-зависимых ферментов – ЛДГ в прямой и обратной реакции (табл. 4). Соотношение $\text{ЛДГ}_{\text{обр.}}/\text{ЛДГ}_{\text{пр.}}$ в норме под действием композиции увеличилось с 4,2 (интактные крысы) до 7,5, тогда как при ожоге действие композиции приводило к нормализации энергетического метаболизма и к уменьшению $\text{ЛДГ}_{\text{обр.}}/\text{ЛДГ}_{\text{пр.}}$ с 8,8 (ожог без лечения) до 3,7 (ожог под действием композиции).

ТАБЛИЦА 1
ПОКАЗАТЕЛЬ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ ЖЕЛУДКА И КОЖИ
РАНЫ ИНТАКТНЫХ КРЫС И КРЫС С ОЖОГОМ (n = 5),
ПЕРФ. ЕД.

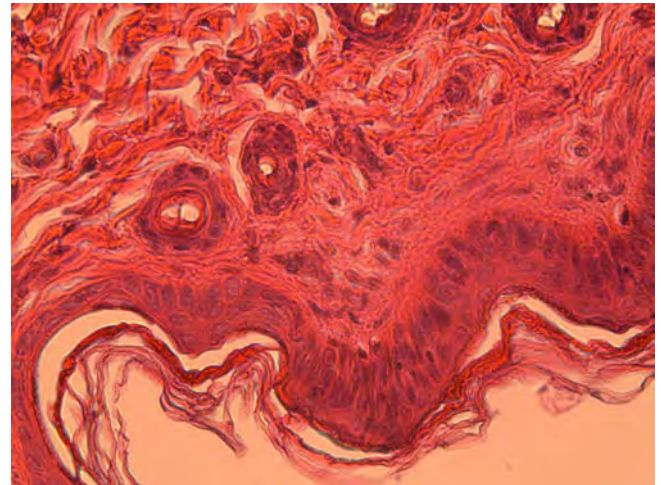
Области	Группы	Лечение				
		Без лечения	Бетулин	РЖ	1,2,4-Т	РЖ + 1,2,4-Т + бетулин
Желудок	норма	19,10 ± 1,27	23,04 ± 1,54*	23,39 ± 1,56*	22,60 ± 1,51*	22,99 ± 1,53*
	ожог	23,71 ± 1,58*	21,87 ± 1,46*	21,94 ± 1,46*	20,37 ± 1,36*	21,42 ± 1,43*
Кожа	норма	9,57 ± 0,87	17,58 ± 1,17	13,73 ± 0,92*	13,88 ± 0,93*	12,62 ± 0,84*
	ожог	9,98 ± 0,67	11,64 ± 0,78*	11,40 ± 0,76*	8,87 ± 0,59	9,53 ± 0,64

Примечание. РЖ – рыбий жир; 1,2,4-Т – 1,2,4-триоксоланы; * – различия статистически значимы по сравнению с интактными крысами ($p < 0.05$).

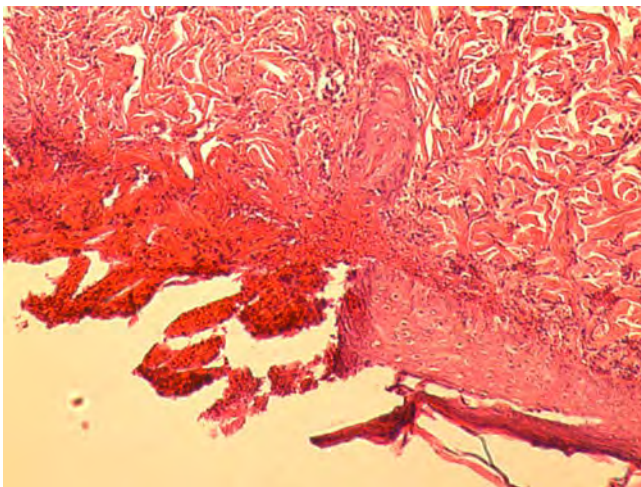
TABLE 1
MICROCIRCULATION BLOOD FLOW OF THE STOMACH
AND THE WOUND SKIN IN INTACT RATS AND IN RATS
WITH BURNS (n = 5), PERFUSION UNITS



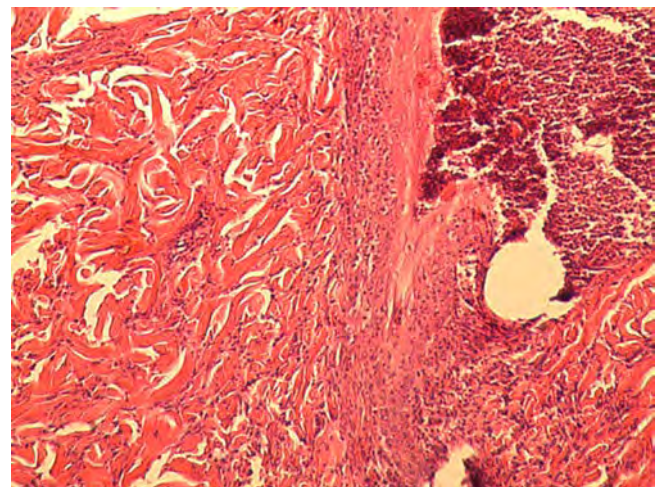
a



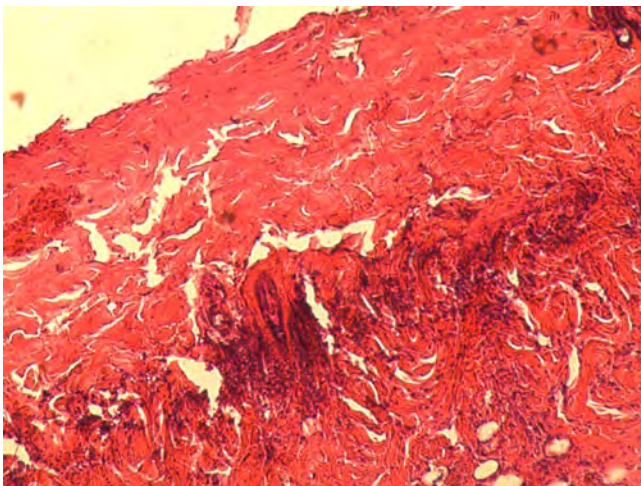
б



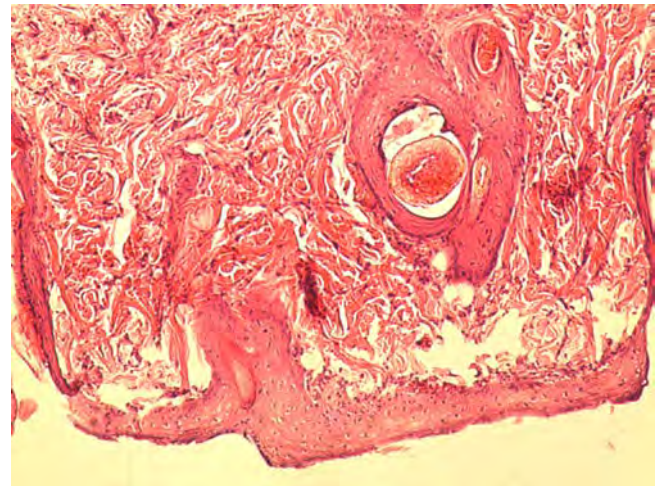
в



г



д



е

РИС. 2.

Фото образцов тканей ожоговой раны: **а, б** – интактная группа без ожога; **в, г** – группа с ожогом без лечения на 10-й день; **д, е** – группа с ожогом при лечении композицией на 10-й день. Увеличение микроскопа $\times 10$ (**а, в, д**) и $\times 40$ (**б, г, е**)

FIG. 2.

Photo of tissue samples of the burn wound: **а, б** – intact group without burns; **в, г** – group with burns without treatment on day 10; **д, е** – group with burns under the treatment by composition on day 10. Microscope magnification $\times 10$ (**а, в, д**) and $\times 40$ (**б, г, е**)

ТАБЛИЦА 2
УРОВЕНЬ БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРОДУКТОВ
ВТОРИЧНЫХ МЕТАБОЛИТОВ ПОЛ (n = 5)

TABLE 2
BIOCHEMICAL INDICES OF LIPID PEROXIDATION
SECONDARY METABOLITES (n = 5)

Показатели	Группы	Лечение				
		Без лечения	Бетулин	РЖ	1,2,4-Т	РЖ+1,2,4-Т+бетулин
МДА _{эр.} , мкмоль/л	норма	7,28 ± 0,25	7,97 ± 0,06*	8,91 ± 0,07**	8,36 ± 0,07**;	9,93 ± 0,17**;
	ожог	8,72 ± 0,07*	5,65 ± 0,14**;	5,74 ± 0,15**;	8,42 ± 0,32**;	7,15 ± 0,14**;
ДК _{пл.} , усл. ед.	норма	0,66 ± 0,01	0,67 ± 0,01	0,76 ± 0,00**;	0,74 ± 0,01**;	0,74 ± 0,01**;
	ожог	0,96 ± 0,02*	0,86 ± 0,01**;	0,91 ± 0,01*	0,94 ± 0,01**;	0,84 ± 0,01**;
ТК _{пл.} , усл. ед.	норма	0,26 ± 0,00	0,26 ± 0,01	0,28 ± 0,01	0,28 ± 0,00	0,29 ± 0,01*
	ожог	0,25 ± 0,01	0,21 ± 0,00**;	0,22 ± 0,01*	0,23 ± 0,01	0,19 ± 0,00**;
ОШ _{пл.} , усл. ед.	норма	0,14 ± 0,01	0,16 ± 0,01	0,18 ± 0,00*	0,19 ± 0,00**;	0,2 ± 0,00**;
	ожог	0,18 ± 0,01	0,16 ± 0,00	0,16 ± 0,01	0,18 ± 0,00**;	0,12 ± 0,01**;

Примечание. РЖ – рыбий жир; 1,2,4-Т – 1,2,4-триоксоланы; эр. – эритроциты; пл. – плоский эпителий; ОШ – основания Шиффа; * – различия статистически значимы по сравнению с интактными крысами ($p < 0,05$); ** – различия статистически значимы по сравнению с группой «ожог без лечения» ($p < 0,05$); *** – различия статистически значимы по сравнению с группой «ожог + Бетулин» ($p < 0,05$); # – различия статистически значимы по сравнению с группой «ожог + РЖ» ($p < 0,05$); ^ – различия статистически значимы по сравнению с группой «ожог + 1,2,4-Т» ($p < 0,05$).

ТАБЛИЦА 3
УДЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ
ОКСИДОРЕДУКТАЗ – СУПЕРОКСИДДИСМУТАЗЫ,
КАТАЛАЗЫ, ГЛУТАТИОНРЕДУКТАЗЫ,
ГЛЮКОЗО-6-ФОСФАТДЕГИДРОГЕНАЗЫ (n = 5)

TABLE 3
SPECIFIC ACTIVITY OF SUPEROXIDE DISMUTASE,
CATALASE, GLUTATHIONE REDUCTASE, AND GLUCOSE
6-PHOSPHATE DEHYDROGENASE (n = 5)

Ферменты	Группы	Лечение				
		Без лечения	Бетулин	РЖ	1,2,4-Т	РЖ + 1,2,4-Т + бетулин
СОД, % инг./мин·мг белка	норма	959,22 ± 11,27	995,79 ± 8,22*	992,71 ± 10,49*	1085,89 ± 16,08 *;*;*;***	1233,42 ± 15,13 *;*;*;***;#
	ожог	287,40 ± 6,18*	304,22 ± 9,06*	442,68 ± 12,42 *;*;*;***	467,11 ± 19,66 *;*;*;***	545,64 ± 13,13 *;*;*;***;#;^
Каталаза, мкмоль H ₂ O ₂ /мин·мг белка	норма	35,75 ± 1,25	38,99 ± 0,58*	36,58 ± 0,51	45,81 ± 1,04 *;*;*;***	50,89 ± 0,51 *;*;*;***;#
	ожог	16,09 ± 0,55*	16,79 ± 0,21*	18,82 ± 0,52 *;*;*;***	18,22 ± 0,31 *;*;*;***	19,01 ± 0,21 *;*;*;***
ГР, NADPH/мин·мг белка	норма	90,20 ± 1,49	279,85 ± 5,81*	118,43 ± 1,93**;	317,07 ± 2,02 *;*;*;***	269,20 ± 5,07 *;*;*;***;#
	ожог	75,80 ± 1,09*	175,03 ± 3,10**;	180,75 ± 2,61**;	237,94 ± 6,77 *;*;*;***;#	173,55 ± 1,70 *;*;*;^
Г6ФДГ, NADPH/мин·мг белка	норма	40,85 ± 1,17	55,77 ± 0,26*	44,65 ± 0,19**;	75,58 ± 3,48 *;*;*;***	72,90 ± 0,34 *;*;*;***
	ожог	33,03 ± 0,46*	77,37 ± 0,43**;	84,97 ± 0,65 *;*;*;***	47,76 ± 0,44 *;*;*;***;#	84,12 ± 0,59 *;*;*;***;^

Примечание. РЖ – рыбий жир; 1,2,4-Т – 1,2,4-триоксоланы; * – различия статистически значимы по сравнению с интактными крысами ($p < 0,05$); ** – различия статистически значимы по сравнению с группой «ожог без лечения» ($p < 0,05$); *** – различия статистически значимы по сравнению с группой «ожог + Бетулин» ($p < 0,05$); # – различия статистически значимы по сравнению с группой «ожог + РЖ» ($p < 0,05$); ^ – различия статистически значимы по сравнению с группой «ожог + 1,2,4-Т» ($p < 0,05$).

ТАБЛИЦА 4
УДЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ОКСИДОРЕДУКТАЗ –
АЛЬДЕГИДДЕГИДРОГЕНАЗЫ И ЛАКТАТДЕГИДРОГЕНАЗЫ
(n = 5)

TABLE 4
SPECIFIC ACTIVITY OF ALDEHYDE DEHYDROGENASE
AND LACTATE DEHYDROGENASE (n = 5)

Ферменты	Группы	Лечение				
		Без лечения	Бетулин	РЖ	1,2,4-Т	РЖ + 1,2,4-Т + бетулин
АлДГ, нмоль NADH/мин-мг белка	норма	40,06 ± 1,75	44,84 ± 0,44*	52,14 ± 0,27**	40,91 ± 0,66***	42,65 ± 0,83***
	ожог	30,01 ± 0,99*	35,74 ± 0,33**	36,58 ± 0,36**	52,18 ± 0,38 *; **; ***; #	51,62 ± 0,23 *; **; ***; #
ЛДГ _{пр} , нмоль NADH/мин-мг белка	норма	42,48 ± 1,14	43,76 ± 0,12	43,56 ± 0,28	45,98 ± 1,17*	47,19 ± 0,21 *; **; ***
	ожог	31,05 ± 0,63*	31,78 ± 0,70*	57,84 ± 1,18 *; **; ***	45,02 ± 0,54 *; **; ***; #	53,06 ± 0,58 *; **; ***; #; ^
ЛДГ _{обр} , нмоль NADH/мин-мг белка	норма	176,47 ± 3,65	183,09 ± 2,51	356,95 ± 5,19 *; **	377,73 ± 3,92 *; **; ***	354,70 ± 4,90 *; **; #
	ожог	273,65 ± 3,30*	142,13 ± 0,55**	219,63 ± 3,89 *; **; ***	173,51 ± 4,99 *; **; ***; #	195,28 ± 0,49 *; **; ***; #; ^

Примечание. РЖ – рыбий жир; 1,2,4-Т – 1,2,4-триоксоланы; * – различия статистически значимы по сравнению с интактными крысами ($p < 0,05$); ** – различия статистически значимы по сравнению с группой «ожог без лечения» ($p < 0,05$); *** – различия статистически значимы по сравнению с группой «ожог + Бетулин» ($p < 0,05$); # – различия статистически значимы по сравнению с группой «ожог + РЖ» ($p < 0,05$); ^ – различия статистически значимы по сравнению с группой «ожог + 1,2,4-Т» ($p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Выявленное увеличение удельной активности NADP/H- и NAD/H-зависимых ферментов (ГР, Г6ФДГ, ЛДГ, АлДГ), а также СОД и каталазы у интактных животных и у животных с ожогами по сравнению с нелечеными животными под действием композиций с окислителем – 1,2,4-триоксоланами – и бетулином показывает, что при оксидативном стрессе окислитель способен активировать ферментную защиту. Это, вероятно, нормализует баланс и дисбаланс оксидантных и антиоксидантных факторов окислительного стресса под действием 1,2,4-триоксоланов. Эти данные в целом согласуются с дискуссией в литературе по поводу стратегий лечения антиоксидантами и/или оксидантами заболеваний, вызванных оксидативным стрессом [3, 22]. Наиболее однозначные выводы продемонстрированы на примере лечения онкологических, нейродегенеративных, сердечно-сосудистых заболеваний. Несмотря на то, что избыточная генерация активных форм кислорода (АФК), являющихся причиной клеточных повреждений и развития вышеупомянутых заболеваний, воздействие окислителей, использующее токсические свойства АФК, может быть многообещающим. В работе, посвящённой клинической озонотерапии опорно-двигательного аппарата, также указывалось, что при мышечной оксигенации под действием озона наблюдалось улучшение состояния пациентов [23]. В работах, проведённых L. Re и соавт. [24], было доказано, что озон способствует сохранению и увеличению эндогенных антиоксидантных систем, что в свою очередь увеличивает активность ядерного фактора каппа В, важного иммуномодулятора восстановления.

Положительное влияние на баланс и дисбаланс оксидантов и антиоксидантов в окислительном стрессе, вероятно, оказывают и компоненты рыбьего жира – ω -3-жирные кислоты, эйкозапентаеновая (ЭПК) и докозагексаеновая (ДГК). При окислении ЭПК и ДГК в организме человека способны образовывать эндопероксидные циклопентановые фрагменты, из которых в свою очередь могут образоваться простагландины, простациклины, тромбоксаны, изотромбоксаны, лейкотриены, изолейкотриены, липоксины, гепоксилыны (эпоксидные производные) и другие биологически активные вещества. Окисленные метаболиты, в особенности короткоцепочечные, быстрее усваиваются и эффективнее снижают последствия оксидативного стресса [25–27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Компоненты рыбьего жира (ω -3-жирные кислоты) являются эффективными антиоксидантными активными биологическими веществами. При этом их совместное применение с окислителями – 1,2,4-триоксоланами – рыбьего жира нормализует баланс и дисбаланс оксидантных и антиоксидантных факторов окислительного стресса: вероятно, благодаря тому, что при оксидативном стрессе окислитель способен активировать ферментную защиту. Таким образом, 1,2,4-триоксоланы рыбьего жира могут быть элементами фармакотерапии для лечения ожогов, усугубляющихся оксидативным стрессом, за счёт коррекции баланса и дисбаланса эндогенных и экзогенных антиоксидантов и окислителей.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Porter C, Tompkins RG, Finnerty CC, Sidossis LS, Suman OE, Herndon DN. The metabolic stress response to burn trauma: Current understanding and therapies. *Lancet*. 2016; 388(10052): 1417-1426. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31469-6
- Saraf MK, Herndon DN, Porter C, Toliver-Kinsky T, Radhakrishnan R, Chao T, et al. Morphological changes in subcutaneous white adipose tissue after severe burn injury. *J Burn Care Res*. 2016; 37(2): 96-103. doi: 10.1097/BCR.0000000000000292
- Vassalle C, Maltinti M, Sabatino L. Targeting oxidative stress for disease prevention and therapy: Where do we stand, and where do we go from here. *Molecules*. 2020; 25(11): 2653. doi: 10.3390/molecules25112653
- Ugazio E, Tullio V, Binello A, Tagliapietra S, Dosio F. Ozonated oils as antimicrobial systems in topical applications. Their characterization, current applications, and advances in improved delivery techniques. *Molecules*. 2020; 25(2): 334. doi: 10.3390/molecules25020334
- Carata E, Tenuzzo BA, Dini L. Powerful properties of ozonated extra virgin olive oil. *Herbal Medicine*. 2019. doi: 10.5772/intechopen.69412
- De Almeida NR, Beatriz A, de Arruda EJ, de Lima DP, de Oliveira LCS, Micheletti AC. Ozonized vegetable oils: Production, chemical characterization and therapeutic potential. *Vegetable Oil: Properties, Uses and Benefits*. Nova Science Publishers, Hauppauge; 2016.
- Menéndez S, Falcón L, Maqueira Y. Therapeutic efficacy of topical OLEOZON® in patients suffering from onychomycosis. *Mycoses*. 2011; 54: e272-e277. doi: 10.1111/j.1439-0507.2010.01898.x
- Valacchi G, Zanardi I, Lim Y, Belmonte G, Miracco C, Sticcozzi C, et al. Ozonated oils as functional dermatological matrices: Effects on the wound healing process using SKH1 mice. *Int J Pharm*. 2013; 458: 65-73. doi: 10.1016/j.ijpharm.2013.09.039
- Zamora Rodríguez ZB, González Alvarez R, Guanche D, Merino N, Hernández Rosales F, Menéndez Cepero S, et al. Antioxidant mechanism is involved in the gastroprotective effects of ozonized sunflower oil in ethanol-induced ulcers in rats. *Mediators Inflamm*. 2007; 2007: 65873. doi: 10.1155/2007/65873
- Zamora Z, González R, Guanche D, Merino N, Menéndez S, Hernández F, et al. Ozonized sunflower oil reduces oxidative damage induced by indomethacin in rat gastric mucosa. *Inflamm Res*. 2008; 57(1): 39-43. doi: 10.1007/s00011-007-7034-1
- Киселевич В.Е., Бессонова Н.Е., Бояринов Г.А., Соколов С.А., Перетягин С.П. Комплекс озонированных ненасыщенных жирных кислот и его применение: Патент № 2725980 Рос. Федерация; МПК А61К 31/19 (2006.01), А61К 35/60 (2006.01), А61Р 1/00 (2006.01), А61Р 9/00 (2006.01), А61Р 11/00 (2006.01). № 2019121013; заявл. 05.07.2019; опубл. 08.07.2020. Бюл. № 19. [Kiselevich VE, Bessonova NE, Boyarinov GA, Sokolov SA, Peretyagin SP. Complex of ozonated unsaturated fatty acids and its application: Patent No. 2725980 of the Russian Federation. 2020; (19). (In Russ.)].
- Scheffler A. The wound healing properties of betulin from birch bark from bench to bedside. *Planta Med*. 2019; 85(07): 524-527. doi: 10.1055/a-0850-0224
- Manzhulo IV, Tyrtysnaia AA, Manzhulo OS, Starinets AA, Kasyanov SP, Dyuzhen IV. Neuroprotective activity of docosahexaenoic acid in the central and peripheral nervous system after damage to the sciatic nerve. *Neurochem J*. 2020; 14(1): 101-107. doi: 10.1134/S1819712420010158
- Ghasemi Fard S, Wang F, Sinclair AJ, Elliott G, Turchini GM. How does high DHA fish oil affect health? A systematic review of evidence. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2019; 59(11): 1684-1727. doi: 10.1080/10408398.2018.1425978
- Sega A, Zanardi I, Chiasserini L, Gabbriellini A, Bocci V, Travagli V. Properties of sesame oil by detailed 1H and 13C NMR assignments before and after ozonation and their correlation with iodine value, peroxide value, and viscosity measurements. *Chem Phys Lipids*. 2010; 163(2): 148-156. doi: 10.1016/j.chemphyslip.2009.10.010
- Zanardi I, Travagli V, Gabbriellini A, Chiasserini L, Bocci V. Physico-chemical characterization of sesame oil derivatives. *Lipids*. 2008; 43(9): 877-886. doi: 10.1007/s11745-008-3218-x
- Хабриев Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ; 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина; 2005. [Khabriev RU. Guidelines for the experimental (preclinical) study of new pharmacological substances; 2nd edition, revised and enlarged. Moscow: Meditsina; 2005. (In Russ.)].
- Лампатов В.В., Семенихина Н.М., Халимов Р.И. Способ моделирования термического поражения кожи степени IIIA: Пат. № 2712051 Рос. Федерация; МПК G09B 23/28 (2006.01), A61B 18/04 (2006.01). № 2019100831; заявл. 10.01.2019; опубл. 24.01.2020. Бюл. № 3. [Lampatov VV, Semenikhina NM, Khalimov RI. Method for simulating thermal skin damage of IIIA degree: Patent No. 2712051 of the Russian Federation. 2020; (3). (In Russ.)].
- Перетягин П.В., Соловьева А.Г., Лузан А.С., Воробьев Е.В., Диденко Н.В. Устройство для экспериментального моделирования термической травмы кожи: Описание полезной модели к Патенту № 179126 Рос. Федерация; МПК А61В 18/04 (2006.01), G09B 23/28 (2006.01). № 2017123921; заявл. 05.07.2017; опубл. 26.04.2018. Бюл. № 12. [Peretyagin PV, Solovieva AG, Luzan AS, Vorobyov EV, Didenko NV. Device for experimental modeling of thermal skin injury: Description of the utility model for the Patent No. 179126 of the Russian Federation. 2018; (12). (In Russ.)].
- Martusevich AK, Larionova KD, Peretyagin SP, Peretyagin PV, Davyduk AV. Experimental estimation of pharmacological compositions effect on microcirculation state at early postburn period. *Fundam Res*. 2013; 3: 332-336.
- Dahmus JD, Bruning RS, Kenney WL, Alexander LM. Oral clopidogrel improves cutaneous microvascular function through EDHF-dependent mechanisms in middle-aged humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2013; 305: R452-R458. doi: 10.1152/ajpregu.00366.2012
- Sies H, Berndt C, Jones DP. Oxidative stress. *Annu Rev Biochem*. 2017; 86: 715-748. doi: 10.1146/annurev-biochem-061516-045037
- Seyam O, Smith NL, Reid I, Gandhi J, Jiang W, Khan SA. Clinical utility of ozone therapy for musculoskeletal disorders. *Med Gas Res*. 2018; 8(3): 103-110. doi: 10.4103/2045-9912.241075
- Re L, Mawsouf MN, Menendez S, Leon OS, Sanchez GM, Hernandez F. Ozone therapy: Clinical and basic evidence of its ther-

apeutic potential. *Arch Med Res.* 2008; 39: 17-26. doi: 10.1016/j.arcmed.2007.07.005

25. Mori TA, Burke V, Puddey IB, Watts GF, O'Neal DN, Best JD, et al. Purified eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids have differential effects on serum lipids and lipoproteins, LDL particle size, glucose, and insulin in mildly hyperlipidemic men. *Am J Clin Nutr.* 2000; 71(5): 1085-1094. doi: 10.1093/ajcn/71.5.1085

26. Bazan NG. Omega-3 fatty acids, pro-inflammatory signaling and neuroprotection. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2007; 10: 136-141. doi: 10.1097/MCO.0b013e32802b7030

27. Nakamoto K, Nishinaka T, Mankura M, Fujita-Hamabe W, Tokuyama S. Antinociceptive effects of docosahexaenoic acid against various pain stimuli in mice. *Biol Pharm Bull.* 2010; 33: 1070-1072. doi: 10.1248/bpb.33.1070

Сведения об авторах

Малыгина Дарина Сергеевна – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, e-mail: mds73@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6962-8547>

Ястребов Павел Викторович – генеральный директор, ГП НО «Нижегородская областная фармация», e-mail: yastrebov@gpnof.ru, <https://orcid.org/0009-0008-0443-9527>

Фаянс Анна Эдуардовна – первый заместитель генерального директора, ГП НО «Нижегородская областная фармация», e-mail: fayans@gpnof.ru, <https://orcid.org/0009-0003-7150-4599>

Спицкая Ирина Вячеславовна – кандидат фармацевтических наук, заведующая кафедрой управления и экономики фармации и фармацевтической технологии, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, e-mail: iraspitskaya@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0000-9294-0435>

Есипович Антон Львович – кандидат химических наук, заведующий научно-исследовательской лабораторией «Лаборатория биотоплив» (BioFuelLAB), ФГАОУ ВО «Нижегородский государственный университет им. П.Е. Лобачевского»; старший научный сотрудник инженерно-технологического факультета, ФГБОУ ВО «Нижегородский государственный технический университет им. П.Е. Алексеева», e-mail: margyn@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2680-0562>

Соловьева Анна Геннадьевна – доктор биологических наук, старший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России; доцент кафедры биохимии и биотехнологии, ФГАОУ ВО «Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского», e-mail: sannag5@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6890-4530>

Перетягин Пётр Владимирович – научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, e-mail: peretyaginpv@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0707-892X>

Мельникова Нина Борисовна – доктор химических наук, профессор кафедры аналитической и медицинской химии, ФГАОУ ВО «Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского»; ведущий научный сотрудник инженерно-технологического факультета, ФГБОУ ВО «Нижегородский государственный технический университет им. П.Е. Алексеева», e-mail: melnikovanb@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-1335-1048>

Information about the authors

Darina S. Malygina – Cand. Sc. (Pharm.), Associate Professor at the Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy, Privolzhsky Research Medical University, e-mail: mds73@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6962-8547>

Pavel V. Yastrebov – CEO, Pharmacy of the Nizhny Novgorod Region, e-mail: yastrebov@gpnof.ru, <https://orcid.org/0009-0008-0443-9527>

Anna E. Fayans – First Deputy CEO, Pharmacy of the Nizhny Novgorod Region. e-mail: fayans@gpnof.ru, <https://orcid.org/0009-0003-7150-4599>

Irina V. Spitskaya – Cand. Sc. (Pharm.), Head of the Department of Management and Economics of Pharmacy and Pharmaceutical Technology, Privolzhsky Research Medical University, e-mail: iraspitskaya@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0000-9294-0435>

Anton L. Esipovich – Cand. Sc. (Chem.), Head of the Research Laboratory "Laboratory of Biofuels" (BioFuelLAB), National Research Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod; Senior Research Officer at the Faculty of Engineering and Technology, Nizhny Novgorod State Technical University, e-mail: margyn@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2680-0562>

Anna G. Soloveva – Dr. Sc. (Biol.), Senior Research Officer at the Central Research Laboratory, Privolzhsky Research Medical University; Associate Professor at the Department of Biochemistry and Biotechnology, National Research Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod, e-mail: sannag5@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6890-4530>

Petr V. Peretyagin – Research Officer at the Central Research Laboratory, Privolzhsky Research Medical University, e-mail: peretyaginpv@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0707-892X>

Nina B. Melnikova – Dr. Sc. (Chem.), Professor at the Department of Analytical and Medicinal Chemistry, National Research Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod; Leading Research Officer at the Faculty of Engineering and Technology, Nizhny Novgorod State Technical University, e-mail: melnikovanb@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-1335-1048>

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ EPIDEMIOLOGY

ЭПИЗООТОЛОГО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ СИТУАЦИЯ ПО СИБИРСКОЙ ЯЗВЕ В СИБИРИ И НА ДАЛЬНЕМ ВОСТОКЕ (1985–2023 ГГ.)

Дугаржапова З.Ф.,
Кравец Е.В.,
Балахонов С.В.

ФКУЗ Иркутский
научно-исследовательский
противочумный институт Сибири
и Дальнего Востока Федеральной
службы по надзору в сфере защиты прав
потребителей и благополучия человека
(664047, г. Иркутск, ул. Трилиссера, 78,
Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Дугаржапова Зоригма Фёдоровна,
e-mail: zorigmad@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Сибирская язва сохраняет свою актуальность в мире и Российской Федерации. На территории Сибири и Дальнего Востока постоянно проводится эпизоотологический, эпидемиологический, экологический и микробиологический мониторинг сибирской язвы. Для анализа эпизоотолого-эпидемиологической ситуации по сибирской язве использованы сведения учреждений ветеринарии и Роспотребнадзора по 24 субъектам, а также справочные и архивные материалы. На территории Сибири и Дальнего Востока за период 1985–2023 гг. выраженное эпизоотолого-эпидемиологическое неблагополучие по сибирской язве отмечается в Ямало-Ненецком автономном округе, Республике Бурятия, Омской области и Алтайском крае. За последний пятилетний период наблюдения высокая эпизоотическая активность наблюдается на западе Республики Тыва. Всего заболело 3 375 голов сельскохозяйственных животных (СХЖ) и 128 человек. В базы данных по сибирской язве внесены сведения о 7 491 стационарно неблагополучном по сибирской язве пункте 22 субъектов и 562 сибиреязвенных захоронениях и скотомогильниках 17 субъектов Сибири и Дальнего Востока. Штаммы *B. anthracis* обладают незначительной вариабельностью биологических свойств и относятся к двум глобальным генетическим линиям – А и В. В целях профилактики сибирской язвы необходимо обеспечить надзор за почвенными очагами сибирской язвы (сибиреязвенные захоронения и скотомогильники, «моровые поля»), высокий уровень учёта поголовья СХЖ и охвата их специфической вакцинацией; контролировать исполнение ветеринарно-санитарных требований по предубойному осмотру и вынужденному убою СХЖ, реализации мяса и мясопродуктов, уничтожению биологических отходов; осуществлять разъяснительную работу среди населения.

Ключевые слова: сибирская язва, ситуация, сибиреязвенный скотомогильник, эпизоотия, *Bacillus anthracis*

Статья поступила: 20.09.2023
Статья принята: 23.04.2024
Статья опубликована: 31.05.2024

Для цитирования: Дугаржапова З.Ф., Кравец Е.В., Балахонов С.В. Эпизоотолого-эпидемиологическая ситуация по сибирской язве в Сибири и на Дальнем Востоке (1985–2023 гг.). *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(2): 264–271. doi: 10.29413/ABS.2024-9.2.26

EPIZOOTOLOGICAL AND EPIDEMIOLOGICAL SITUATION OF ANTHRAX IN SIBERIA AND THE FAR EAST (1985–2023)

**Dugarzhapova Z.F.,
Kravets E.V.,
Balakhonov S.V.**

Irkutsk Antiplague Research Institute
of Siberia and Far East of Rospotrebnadzor
(Trilissera str. 78, Irkutsk 664047,
Russian Federation)

Corresponding author:
Zorigma F. Dugarzhapova,
e-mail: zorigmad@mail.ru

ABSTRACT

*Anthrax remains relevant in the world and in the Russian Federation. In Siberia and the Far East, epizootological, epidemiological, environmental and microbiological monitoring of anthrax is constantly carried out. To analyze the epizootological and epidemiological situation of anthrax, we used the information from veterinary institutions and Rospotrebnadzor for 24 regions, as well as reference and archive materials. On the territory of Siberia and the Far East for the period from 1985 to 2023, pronounced epizootological and epidemiological problems of anthrax are observed in the Yamalo-Nenets Autonomous Okrug, the Republic of Buryatia, Omsk Region and the Altai Territory. Over the last five-year observation period, high epizootic activity has been observed in the west of the Republic of Tyva. A total of 3,375 livestock animals and 128 people fell ill. The anthrax database contains information on 7,491 stationary anthrax-infected points in 22 subjects and 562 anthrax burials and cattle burials in 17 subjects of Siberia and the Far East. *B. anthracis* strains have slight variability in biological properties and belong to two global genetic lines – A and B. In order to prevent anthrax, it is necessary to ensure surveillance of soil foci of anthrax (anthrax burials and cattle burials, “plague fields”), a high level of livestock animals registration and their specific vaccination coverage; to control the implementation of veterinary and sanitary requirements for pre-mortem inspection and emergency slaughter of livestock, the sale of meat and meat products, and biological waste disposal; to carry out explanatory work among the population.*

Key words: anthrax, situation, anthrax burials, epizootic, *Bacillus anthracis*

Received: 20.09.2023
Accepted: 23.04.2024
Published: 31.05.2024

For citation: Dugarzhapova Z.F., Kravets E.V., Balakhonov S.V. Epizootological and epidemiological situation of anthrax in Siberia and the Far East (1985–2023). *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(2): 264–271. doi: 10.29413/ABS.2024-9.2.26

ВВЕДЕНИЕ

Сибирская язва встречается во многих регионах страны; источниками заболевания людей в основном являются сельскохозяйственные животные (СХЖ) [1, 2]. На территории Сибири впервые описана как «морозная болезнь скота» в 1731 г. в Тобольской губернии (сейчас – Омская область). Название болезнь получила после представления в 1786 г. доклада С.С. Андреевского о сибирской язве в Медицинской Академии. В сибирских губерниях болезнь среди скота была известна и вызывала его гибель и заражение людей; вместе с этим многие места падежа животных остались неучтёнными ввиду пастбищного выпаса скота на огромных неконтролируемых просторах [2, 3]. В конце XIX в. и начале XX в. начали работать биофабрики в г. Тобольске (1875 г.), бактериологические лаборатории в Благовещенске (1886 г.), Чите (1896 г.) и Якутске (1908 г.), в которых проводили исследования на сибирскую язву, производили противосибиреязвенную сыворотку и вакцину. В 1899 г. в Приамурье заслушан отчёт ветеринарного врача о результатах и выборе сроков вакцинации СХЖ. При строительстве Амурского и Уссурийского участков железной дороги Транссибирской магистрали в 1891–1913 гг. проводились предохранительные прививки рабочим лошадям [4–6]. В XX в. в Западной Сибири неблагополучие по сибирской язве отмечалось в Омской, Тюменской, Томской, Новосибирской областях и в Алтайском крае. В Восточной Сибири за 1943–1967 гг. заболели 5 640 голов СХЖ в 536 неблагополучных по сибирской язве пунктах 148 районов и 454 человека в 82 районах. В Якутии сибирская язва чаще наблюдалась в центральной и южной зонах республики [4].

В конце XIX в. – первой половине XX в. в тундровой зоне Таймыра, Ямала и Якутии, других районах Заполярья и Крайнего Севера отмечались эпизоотии сибирской язви среди северных оленей [7, 8]. Места массового падежа животных от сибирской язви называли «морозными полями». После крупнейшей эпизоотии сибирской язви у северных оленей в 2016 г. на Ямале термин «морозных полей» внесён в санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.7.2629-10 «Профилактика сибирской язви», затем – в СП 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней».

В настоящее время заболевания СХЖ и людей чаще отмечаются в Северо-Кавказском, Приволжском и Сибирском федеральных округах [1, 9]. Иркутский научно-исследовательский противочумный институт курирует территорию Сибири и Дальнего Востока и постоянно проводит эпизоотологический, эпидемиологический, экологический и микробиологический мониторинг сибирской язви.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ эпизоотолого-эпидемиологической ситуации по сибирской язве в Сибири и на Дальнем Востоке за период 1985–2023 гг.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Анализ эпизоотолого-эпидемиологической ситуации по сибирской язве в Сибири и на Дальнем Востоке проведён на основании ежегодного экологического, эпизоотолого-эпидемиологического и микробиологического мониторинга сибирской язви. Использованы сведения Кадастра стационарно неблагополучных по сибирской язве пунктов (СНП) Российской Федерации (2005 г.), Перечня скотомогильников, в том числе сибиреязвенных (2012 г.), отчётных и учётных сведений по заболеваниям сибирской язвой СХЖ и людей, официальных сведений служб, управлений и агентств ветеринарии, противочумных учреждений и управлений Роспотребнадзора по 24 субъектам Сибири и Дальнего Востока, справочных и архивных материалов, литературных источников. Обобщена информация об административных изменениях, количестве заболевших сибирской язвой людей и видах животных, местоположении и географических координатах СНП.

Использованы методы описательной статистики, рассчитаны относительные и абсолютные показатели заболеваемости сибирской язвой СХЖ (на 100 тыс. голов) и людей (на 100 тыс. населения). Ретроспективный анализ вспышек сибирской язви и случаев заболевания людей включал изучение источников, факторов, путей передачи, клинических форм.

Ввиду большой площади двух сибирских субъектов (Красноярский край и Тюменская область) для расчёта распределения плотности СНП выделены их северные административные территории: Таймырский Долгано-Ненецкий и Эвенкийский районы, Ханты-Мансийский автономный округ (АО) – Югра и Ямало-Ненецкий АО.

Идентификация и анализ свойств 48 штаммов возбудителя сибирской язви, изолированных на территории субъектов Сибири и Дальнего Востока с 1959 по 2023 г., из коллекции патогенных биологических агентов ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора проведена с использованием стандартных методов лабораторной диагностики в соответствии с МУК 4.2.2413-08 «Лабораторная диагностика и обнаружение возбудителя сибирской язви». При работе с лабораторными животными руководствовались приложением к Приказу № 755 МЗ СССР от 12.08.1977 «Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных», Приказом № 199н от 01.04.2016 «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики». Для VNTR (variable number of tandem repeats) анализа использовали 15 локусов тандемных повторов в геноме *B. anthracis*, а в SNP (single nucleotide polymorphism) анализе изучали 13 ранее описанных однонуклеотидных полиморфизмов (SNP-локусов) [10, 11].

РЕЗУЛЬТАТЫ

На территории нашей страны, согласно Кадастру СНП РФ (2005 г.) за период 1900–2010 гг. уч-

тён 35 601 пункт, из них 7201 СНП расположен в 22 из 24 субъектов Сибири и Дальнего Востока. В двух субъектах – Чукотском АО и Магаданской области – сибирская язва среди животных и людей официально не зарегистрирована.

Учёт стационарно неблагополучных по сибирской язве пунктов (СНП). В течение 2020–2023 гг. специалистами учреждений Роспотребнадзора и ветеринарии курируемой территории на основании данных Кадастра СНП РФ (2005 г.) и Перечня Минсельхоза РФ (2012 г.), учётных и отчётных документов ведомств, архивных материалов созданы базы данных (БД) СНП и почвенных очагов сибирской язвы по 22 субъектам Сибири и Дальнего Востока. В ходе работ актуализированы и уточнены сведения по 7 491 СНП. Наибольшее количество СНП переучтено в Алтайском крае (1364), Омской (1165), Тюменской (1051) и Новосибирской (810) областях.

В Красноярском крае, по материалам Государственного архива Иркутской области о проявлениях сибирской язвы в Енисейской губернии и учётным документам Службы по ветеринарному надзору края, в БД внесены сведения о 517 СНП, включая единственный СНП – Илим-пийский – Эвенкийского района. В Таймырском Долгано-Ненецком районе по данным эпизоотического журнала КГУ «Таймырский отдел ветеринарии» уточнены сведения по 41 пункту, из них 39 пунктов, учтённые в Кадастре СНП РФ (2005 г.), относятся к категории «моровых полей». В Ямало-Ненецком АО к «моровым полям» относятся 16 СНП, где отмечались массовые падежи северных оленей в 1904–1931 гг. и 2016 г. В Республике Саха (Якутия) пересмотрены и уточнены сведения Перечня скотомогильников, и в БД республики внесены сведения о 418 СНП. В Забайкальском крае из 378 неблагополучных пунктов в Агинском Бурятском округе расположены 36 СНП, в Иркутской области из 333 пунктов в составе Усть-Ордынского Бурятского округа числится 64 СНП.

В шести субъектах количество учтённых пунктов составило от 114 до 270: Томская область – 270, Кемеровская область – 159, Амурская область – 114, Республика Бурятия – 202, Республика Тыва – 178, Республика Хакасия – 153. Значительно ниже количество учтённых пунктов в Приморском (82) и Хабаровском (41) краях, Республике Алтай (62), Еврейской автономной области (22), Ханты-Мансийском (21) и Ямало-Ненецком (16) АО. На востоке и северо-востоке Дальневосточного федерального округа (ДФО), в Сахалинской области (3) и Камчатском крае (1), число учтённых пунктов минимально.

Плотность распределения неблагополучных пунктов на единицу площади в четырёх субъектах высока, как и их количество: Омская область – 8,33, Тюменская область – 6,57, Новосибирская область – 4,53, Алтайский край – 8,12. Средние показатели плотности СНП (0,57–2,49) получены в девяти субъектах – Республиках Хакасия, Тыва, Алтай и Бурятия, Кемеровской и Томской областях, Забайкальском и Красноярском краях, Еврейской автономной области. Низкая плотность (0,5–0,05) пунктов отмечается в четырёх субъектах – Иркутской и Амурской областях, Республике Саха (Якутия) и Хабаровском крае. В субъектах, расположенных в субаркти-

ческой и арктической зонах и восточной части ДВФО зафиксирована очень низкая плотность СНП (менее 0,040): в двух административных территориях Красноярского края (Таймырский Долгано-Ненецкий и Эвенкийский районы) и четырёх субъектах (Ханты-Мансийский и Ямало-Ненецкий АО, Сахалинская область и Камчатский край).

Учёт сибиреязвенных захоронений и скотомогильников (СЯЗ/ССМ). В Перечне Минсельхоза РФ (2012 г.) приведены сведения по 557 СЯЗ/ССМ в 17 субъектах трёх федеральных округов, и более половины объектов из них (51,2 %) зафиксированы в Республике Саха (Якутия). Распределение биологически опасных по сибирской язве объектов на территории Сибири и Дальнего Востока характеризуется неравномерностью, наибольшее их количество расположено в Кемеровской области (103), Забайкальском крае (81) и в Республике Саха (Якутия) (34). В восьми субъектах (Республика Алтай, Хабаровский и Камчатский край, Чукотский АО, Омская, Томская, Амурская и Магаданская области) почвенные очаги сибирской язвы или СЯЗ/ССМ не учтены. В большинстве СЯЗ/ССМ имеются однократные захоронения (78,1 %) и захоронены зольные остатки СХЖ (88,3 %).

Заболеемость животных. В период 1985–2023 гг. в 10 субъектах Сибири и Дальнего Востока заболели 3 373 головы сельскохозяйственных и диких животных. В видовой структуре заболевших животных преобладает доля северных оленей (84,5 %), доля крупного рогатого скота (КРС) составляет 6,0 %, лошадей – 5,5 %, мелкого рогатого скота – 4,1 %. Заболевания свиней (1,8 %) встречались гораздо реже. По среднемноголетней заболеваемости сибирской язвой СХЖ в 10 субъектах Сибири и Дальнего Востока (на 100 тыс. голов) за период 1985–2023 гг. на первом месте находится Ямало-Ненецкий АО ($9,22 \pm 2,249$) ввиду того что в 2016 г. на севере нашей страны отмечалась крупнейшая эпизоотия сибирской язвы среди оленей в 7 СНП Ямалского района, во время которой пали более 2 650 голов северных оленей [7, 8] (рис. 1).

В Омской области заболели 202 головы СХЖ, среднемноголетний показатель составил $0,181 \pm 0,0012$, что обусловлено периодическими спорадическими заболеваниями и крупными вспышками сибирской язвы у СХЖ в 1986 г. (170 голов), 1996 г. (9 голов) и 2010 г. (10 голов). В Алтайском крае заболело 118 голов СХЖ в 29 СНП ($0,088 \pm 0,02$), заболевания СХЖ в период 1987–2003 гг. отмечались ежегодно, и в 2012 г. в двух районах края заболели 6 голов КРС. В Республике Бурятия ($0,327 \pm 0,065$) всего зарегистрировано 88 случаев заболевания СХЖ в шести неблагополучных пунктах. В Республике Хакасия ($0,011 \pm 0,002$) и в Иркутской области ($0,009 \pm 0,002$) случаи заболевания людей сибирской язвой не зарегистрированы. В Республике Тыва болезнь отмечалась у 29 голов СХЖ ($0,107 \pm 0,018$) в 14 СНП шести районов республики.

Заболеемость населения. В восьми субъектах Сибири и Дальнего Востока зарегистрированы заболевания 128 человек ($0,011 \pm 0,002$), из них от генерализованной формы болезни умерли 6 (4,7 %) больных. Лидирующую позицию по среднемноголетней заболеваемости сибирской язвой людей занимает Ямало-Ненец-

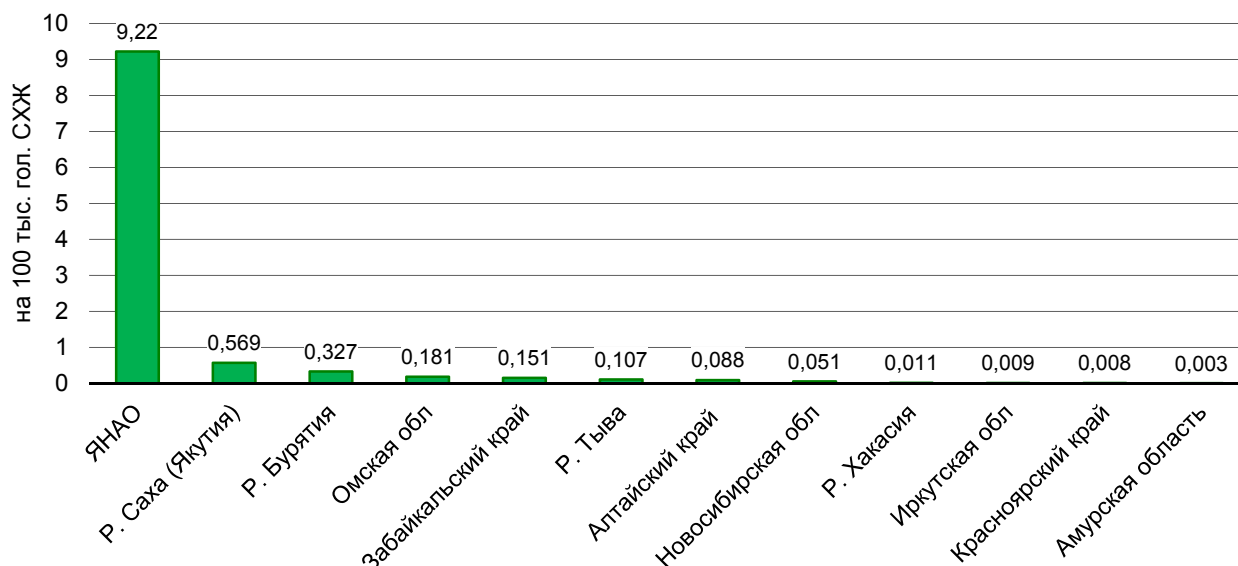


РИС. 1.

Среднегодовая заболеваемость сибирской язвой сельскохозяйственных животных в 10 субъектах Сибири и Дальнего Востока за период 1985–2023 гг., на 100 тыс. голов

FIG. 1.

Long-term average annual incidence of anthrax in livestock animals in 10 territorial entities of Siberia and the Far East (per 100 thousand animals) for 1985–2023

кий АО ($0,173 \pm 0,245$ на 100 тыс. нас.), где в 2016 г. после контактов с павшими и больными животными, а также при вынужденном убое оленей и употреблении мяса, крови и мясопродуктов заболели 36 человек с 1 летальным исходом [7, 8]. На втором месте – Республика Тыва ($0,130 \pm 0,015$): заболели 11 человек в 5 СНП. Третье место занимает Республика Бурятия ($0,059 \pm 0,012$): в трёх районах республики заболели 23 человека с 1 летальным исходом. Среднегодовая заболеваемость сибирской язвой людей в 10 субъектах Сибири и Дальнего Востока ($0,014 \pm 0,003$) и Российской Федерации в целом ($0,013 \pm 0,003$) находится на одном уровне (рис. 2).

В половозрастной структуре заболевших сибирской язвой преобладали лица мужского пола (77,3 %) трудоспособного возраста – 31–40 лет (26,6 %) и 41–50 лет (24,4 %), которые являлись владельцами скота и занимались вынужденным убоем и разделкой туш, мяса и мясопродуктов (85,2 %), что обусловило преобладание кожной формы болезни (82,8 %). Заболевание детей регистрировалось в Республике Тыва (4 детей) и Ямало-Ненецком АО (15 детей). Клинические проявления болезни в орофарингеальной (10,9 %) и желудочно-кишечной (1,5 %) формах встречались у взрослых и детей при употреблении сырых мясопродуктов и крови. Основными источниками инфекции при заболевании людей оказались больные СХЖ – КРС (57,8 %) и олени (28,1 %). Преимущественными факторами передачи служили кровь, мясо и мясопродукты (97,7 %). Преобладал контактный путь передачи возбудителя (83,6 %) при бесконтрольном вынужденном убое больных сибирской язвой животных без ветеринарного контроля, разделке туш и снятии шкур. Болели в основном представители сельского населения (96,1 %) и лица, не привитые против сибирской язвы (100 %).

За последний пятилетний период наблюдения наибольшее неблагополучие по сибирской язве отмечается на западе Республики Тыва, в Барун-Хемчикском кожууне (районе), где вспышки сибирской язвы наблюдались в 2018, 2021 и 2023 гг. В 2018 г. зарегистрированы заболевания трёх голов КРС и двух человек. В местности Кудук после вынужденного убоя больного бычка заболели двое мужчин. Диагноз «сибирская язва, кожная форма» установлен на основании клинических проявлений, подтверждён данными эпидемиологического анамнеза и положительными результатами лабораторных исследований. В клиническом материале больных детектирована специфическая ДНК и обнаружен антиген возбудителя сибирской язвы. Культура *Bacillus anthracis* изолирована из пробы лёгкого одного животного и ушей трёх. В пробах почвы с места вынужденного убоя животного в местности Кудук и падежа второй коровы в местности Даг-Эдээ выделена ДНК *B. anthracis*.

В 2021 г. в с. Бижигтиг-Хая после вынужденного убоя коровы сибирской язвой заболел мужчина. Мясная продукция отправлена на реализацию в торговую сеть. Клинический диагноз больного лабораторно подтверждён выделением культуры *B. anthracis* и детекцией ДНК в фрагменте струпа, обнаружением специфических антител в сыворотке крови больного. Культура *B. anthracis* выделена из материала лёгких, печени и сердца КРС. В пробах мяса и мясных продуктах обнаружена ДНК сибиреязвенного микроба.

В 2023 г. отмечена очередная вспышка сибирской язвы неподалёку от места событий 2021 г.: заболели две лошади и пять человек. В эпиданамнезе у больных – вынужденный убой заболевшей лошади и употребление в пищу внутренностей, транспортировка

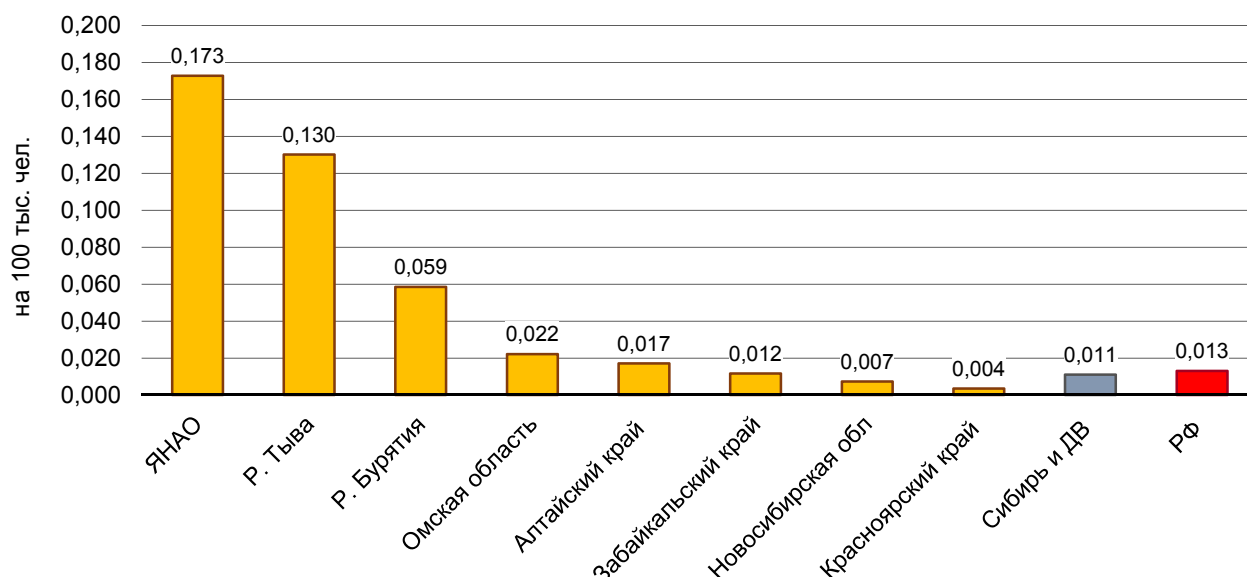


РИС. 2.

Среднегодовая заболеваемость людей сибирской язвы в 8 субъектах Сибири и Дальнего Востока и в Российской Федерации за период 1985–2023 гг., на 100 тыс. населения

FIG. 2.

Long-term average annual incidence of anthrax in people in 8 territorial entities of Siberia and the Far East, and in the Russian Federation (per 100 thousand population) for 1985–2023

мяса для реализации. В пробах содержимого везикулы и фрагмента струпа больных выделена ДНК возбудителя сибирской язвы. Вторая лошадь заболела и пала через 2 недели. В пробах мяса конины и ушей лошади получены положительные результаты исследования методом полимеразной цепной реакции, выделена культура *B. anthracis*.

На всех трёх вспышках сибирской язвы проведён комплекс профилактических противоэпизоотических и противоэпидемических мероприятий по локализации и ликвидации эпизоотических и эпидемических очагов.

Изучение коллекционных штаммов, выделенных в субъектах азиатской части страны, показало, что большинство изученных культур – 44 из 48 (91,7 %) – обладают типичными для сибиреязвенного микроба свойствами. Большинство штаммов (83,3 %) содержат обе плазмиды вирулентности ($pXO1^+/pXO2^+$), четыре – только плазмиду токсинообразования ($pXO1^+/pXO2^-$), четыре – бесплазмидные ($pXO1^-/pXO2^-$). Биологическим методом обнаружено, что 40 штаммов с двумя плазмидами обладают патогенностью для белых мышей и морских свинок и это преимущественно умеренновирulentные ($LD_{50} = 20-100$ спор) штаммы.

VNTR-анализ 37 штаммов по 15 вариabельным локусам показал, что популяция изучаемых штаммов достаточно гетерогенна – 21 VNTR-профиль, группирующийся в девять кластеров, которые формируют три главных клоновых комплекса. Штаммы, изолированные во время эпизоотий с эпидемическими осложнениями, образуют отдельные кластеры; самый крупный из них включает шесть изолятов из Республики Бурятия (2008,

2009 гг.). Сравнение полученных результатов с некоторыми мировыми данными [10–15] выявило, что возбудитель *B. anthracis*, выделенный в Сибири и на Дальнем Востоке, относится к двум глобальным генетическим линиям – А и В. Большая часть генотипов (85 %) входят в группу А (подгруппы А1 и А3). Полученные результаты согласуются с данными, полученными методом SNP-генотипирования – деление на две ветви, А и В. Так, например, штаммы из Республики Бурятия принадлежат к трём идентифицированным для данной выборки canSNP-группам обеих линий – А.Br.001/002, к которой также относятся штаммы из Республик Тыва и Саха (Якутия), Омской области, Забайкальского и Хабаровского краёв; к А.Br.008/009 относятся штаммы Красноярского и Приморского краёв, Тюменской области; к В.Br.001/002 – штаммы Республик Алтай и Саха (Якутия), Алтайского края и Омской области.

Штаммы *B. anthracis*, изолированные из материала от больных людей и павших СХЖ во время эпидемиологических осложнений на территории Республики Тыва в 2018, 2021 и 2023 гг., обладают типичными культурально-морфологическими и биохимическими свойствами, набором основных детерминант патогенности ($pXO1^+/pXO2^+$).

Изученные штаммы высоко вирулентны для лабораторных животных: так, при вскрытии наблюдалась характерная патологоанатомическая картина (в среднем LD_{50} для белых мышей составила 12,6 КОЕ, для морских свинок – 63,2 КОЕ). По данным SNP-типирования, штаммы относятся к ветви В.Br.002 главной генетической линии В, к которой также относятся некоторые изоляты из Республик Алтай (1961 г.), Саха (Якутия) (1980 г.) и Бу-

рятия (2008 г.), Алтайского края (2012 г.) и Ямало-Ненецкого АО (2016 г.).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На территории Сибири и Дальнего Востока выраженное эпизоотолого-эпидемиологическое неблагополучие по сибирской язве отмечается в Ямало-Ненецком АО, Республике Бурятия, Омской области и Алтайском крае. За последний пятилетний период наблюдения высокая эпизоотическая активность наблюдается на западе Республики Тыва. В Магаданской области и Чукотском АО сибирская язва официально не зарегистрирована. В базы данных по сибирской язве внесены сведения о 7 491 СНП 22 субъектов и 562 СЯЗ/ССМ 17 субъектов Сибири и Дальнего Востока.

В 10 субъектах за период 1985–2023 гг. сибирской язвой заболели 3 373 головы СХЖ. Среди заболевших животных преобладают олени и КРС. Крупнейшая эпизоотия сибирской язвы отмечалась в 2016 г. на Ямале. Основная доля заболевших – сельские жители мужского пола, трудоспособного возраста, не привитые против сибирской язвы. Преобладание кожной формы болезни обусловлено контактным путём передачи инфекции при участии в вынужденном убою скота. В большинстве случаев источниками инфекции стали КРС и олени, факторами передачи *B. anthracis* служили мясо, мясопродукты и кровь. Доминирование контактного пути передачи возбудителя обусловлено бесконтрольным вынужденным убоем больных сибирской язвой животных, разделкой туш и снятием шкур.

Штаммы *B. anthracis*, циркулирующие на исследуемой территории, обладают незначительной вариабельностью биологических и выраженной гетерогенностью молекулярно-генетических свойств – относятся к двум глобальным генетическим линиям – А и В.

В целях профилактики сибирской язвы на территории Сибири и Дальнего Востока учреждениям Россельхознадзора, ветеринарии и Роспотребнадзора во взаимодействии с органами исполнительной власти необходимо обеспечить надзор за почвенными очагами сибирской язвы (сибиреязвенные захоронения и скотомогильники, «морозные поля»), высокий уровень учёта поголовья СХЖ и охвата их специфической вакцинацией; контролировать исполнение ветеринарно-санитарных требований по предубойному осмотру и вынужденному убою СХЖ, реализации мяса и мясопродуктов, уничтожению биологических отходов; осуществлять разъяснительную работу среди населения.

Финансирование

Работы выполнены в рамках пяти тем научно-исследовательских работ по проблеме сибирской язвы федерального и межрегионального уровней.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бобрышева О.В., Писаренко С.В., Ковалев Д.А., Еременко Е.И., Рязанова А.Г., Семенова О.В., и др. Филогенетический анализ штаммов *Bacillus anthracis*, выделенных в Республике Дагестан. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2023; 18(1): 29-32. [Bobrysheva OV, Pisarenko SV, Kovalev DA, Eremenko EI, Ryzanova AG, Semenova OV, et al. Phylogenetic analysis of *Bacillus anthracis* strains isolated in the Republic of Dagestan. *Medical News of North Caucasus*. 2023; 18(1): 29-32. (In Russ.)). doi: 10.14300/mnnc.2023.18007
2. Черкасский Б.Л. *Эпидемиология и профилактика сибирской язвы*. М.: ИНТЕРСЭН; 2002. [Cherkassky BL. *Epidemiology and prevention of anthrax*. Moscow: INTERSEN; 2002. (In Russ.)).
3. Дугаржапова З.Ф., Чеснокова М.В., Гольдапель Э.Г., Косилко С.А., Балахонов С.В. Сибирская язва в азиатской части Российской Федерации. Сообщение 1. Исторические сведения о распространении болезни в Сибири и на Дальнем Востоке. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2017; (1): 54-58. [Dugarzhapova ZF, Chesnokova MV, Gol'dapel' EG, Kosilko SA, Innokent'eva TI, Balakhonov SV. Anthrax in the Asian part of the Russian Federation. Communication 1. Historical remarks on the spread of the disease in Siberia and Far East. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2017; (1): 54-58. (In Russ.)). doi: 10.21055/0370-1069-2017-1-54-58
4. Дягилев Г.Т., Чернявский В.Ф., Игнатьева М.Е., Софронова О.Н., Никифоров О.И. Эпизоотолого-эпидемиологический мониторинг сибирской язвы в Центральной и Южной зонах Якутии. *Якутский медицинский журнал*. 2018; (2): 96-100. [Dyagilev GT, Chernyavsky VF, Ignatieva ME, Sofronova ON, Nikiforov OI. Epizootological and epidemiological monitoring of anthrax in the Central and Southern zones of Yakutia. *Yakut Medical Journal*. 2018; (2): 96-100. (In Russ.)). doi: 10.25789/YMJ.2018.62.29
5. Курганова О.П., Юргина О.М., Кобзарь В.П., Саблук Н.Р., Сорокоумова О.Ф., Двининидзе Е.В., и др. *Открывая неизвестные страницы... Из истории санитарного дела в Амурской области (конец XIX – начало XX вв.)*. Благовещенск-на-Амуре: Амурская ярмарка; 2022. [Kurganova OP, Yurgina OM, Kobzar VP, Sabluk NR, Sorokoumova OF, Dvininidze EV, et al. *Opening unknown pages... From the history of sanitary affairs in the Amur region (late XIX – early XX centuries)*. Blagoveshchensk-on-Amur: Amurskaya yarmarka; 2022. (In Russ.)).
6. Горковенко Л.Е., Туркютюков В.Б., Оленов А.В., Борзов В.П. Сибирская язва в Приморском крае (1904–1980 гг.). *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2003; 2(12): 54-55. [Gorkovenko LE, Turkutyukov VB, Olenov AB, Borzov VP. The cases of anthrax in Primorsky Region in 1904–1980. *Pacific Medical Journal*. 2003; 2(12): 54-55. (In Russ.)).
7. Попова А.Ю., Демина Ю.В., Ежлова Е.Б., Куличенко А.Н., Рязанова А.Г., Буравцева Н.П. и др. *Опыт ликвидации сибирской язвы на Ямале в 2016 г.* Ижевск: ООО «Принт-2»; 2017. [Popova AYU, Demina YuV, Ezhlova EB, Kulichenko AN, Ryzanova AG, Buravtseva NP, et al. *Anthrax abortion in Yamal in 2016*. Izhevsk: Print-2 LLC; 2017. (In Russ.)).
8. Попова А.Ю., Демина Ю.В., Ежлова Е.Б., Куличенко А.Н., Рязанова А.Г., Малеев В.В., и др. Вспышка сибирской язвы в Ямало-Ненецком автономном округе в 2016 году, эпидемиологические особенности. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2016;

(4): 42-46. [Popova AYu, Demina YuV, Ezhlova EB, Kulichenko AN, Ryazanova AG, Maleev VV, et al. Outbreak of anthrax in the Yamalo-Nenets Autonomous District in 2016, epidemiological peculiarities. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2016; (4): 42-46. (In Russ.)]. doi: 10.21055/0370-1069-2016-4-42-46

9. Рязанова А.Г., Скударева О.Н., Герасименко Д.К., Логвин Ф.В., Аксенова Л.Ю., Семенова О.В., и др. Анализ ситуации по сибирской язве в 2022 г. в мире, прогноз на 2023 г. в Российской Федерации. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2023; (2): 88-94. [Ryazanova AG, Skudareva ON, Gerasimenko DK, Logvin FV, Aksenova LYu, Semenova OV, et al. Analysis of the situation on anthrax in the world in 2022, the forecast for the Russian Federation for 2023. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2023; (2): 88-94. (In Russ.)]. doi: 10.21055/0370-1069-2023-2-88-94

10. Keim P, Price LB, Klevytska AM, Smith KL, Schupp JM, Okinaka R, et al. Multiple-locus variable-number tandem repeat analysis reveals genetic relationships within *Bacillus anthracis*. *J Bacter*. 2000; 182(10): 2928-2936. doi: 10.1128/JB.182.10.2928-2936.2000

11. Van Ert MN, Easterday WR, Huynh LY, Okinaka RT, Hugh-Jones ME, Ravel J, et al. Global genetic population structure of *Bacillus anthracis*. *PLoS One*. 2007; 2(5): e461. doi: 10.1371/journal.pone.0000461

12. Aikembayev AM, Lukhnova L, Temiraliyeva G, Meka-Mechenko T, Pazylov Y, Zakaryan S, et al. Historical distribution and molecular diversity of *Bacillus anthracis*, Kazakhstan. *Emerg Infect Dis*. 2010; 16(5): 789-796. doi: 10.3201/eid1605.091427

13. Okutani A, Tungalag H, Boldbaatar B, Yamada A, Tseren-norov D, Otgonchimeg I, et al. Molecular epidemiological study of *Bacillus anthracis* isolated in Mongolia by multiple-locus variable-number tandem-repeat analysis for 8 loci (MLVA-8). *Jpn J Infect Dis*. 2011; 64(4): 345-348.

14. Simonson TS, Okinaka RT, Wang B, Easterday WR, Huynh L, U'Ren JM, et al. *Bacillus anthracis* in China and its relationship to worldwide lineages. *BMC Microbiol*. 2009; 9: 71. doi: 10.1186/14712180-9-71

15. Еременко Е.И., Печковский Г.А., Рязанова А.Г., Писаренко С.В., Ковалев Д.А., Аксенова Л.Ю., и др. Анализ *in silico* геномов штаммов *Bacillus anthracis* главных генетических линий. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2023; 100(3): 155-165. [Eremenko EI, Ryazanova AG, Pechkovskii GA, Pisarenko SV, Kovalev DA, Aksenova LY, et al. Polymorphism of spore germination receptor genes in *Bacillus anthracis* strains of major genetic lineages. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2023; 100(3): 155-165. (In Russ.)]. doi: 10.36233/0372-9311-385

Сведения об авторах

Дугаржапова Зоригма Фёдоровна — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории сибирской язвы отдела эпидемиологии, ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, e-mail: zorigmad@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5315-4797>

Кравец Елена Владимировна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории сибирской язвы отдела эпидемиологии, ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, e-mail: adm@chumn.irkutsk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7194-6413>

Балахонов Сергей Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, директор, ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4201-5828>

Information about the authors

Zorigma F. Dugarzhapova — Cand. Sc. (Med.), Leading Research Officer at the Laboratory of Anthrax of the Department of Epidemiology, Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rospotrebnadzor, e-mail: zorigmad@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5315-4797>

Elena V. Kravets — Cand. Sc. (Biol.), Senior Research Officer at the Laboratory of Anthrax of the Department of Epidemiology, Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rospotrebnadzor, e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7194-6413>

Sergey V. Balakhonov — Dr. Sc. (Med.), Professor, Director, Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rospotrebnadzor, e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4201-5828>

Вклад авторов

Дугаржапова З.Ф. — обзор литературы, изучение архивных и официальных материалов, анализ заболеваемости, статистические расчёты, лабораторные исследования, анализ и оценка результатов исследования.

Кравец Е.В. — обзор литературы, изучение архивных и официальных материалов, лабораторные исследования, анализ и оценка результатов исследования.

Балахонов С.В. — обзор литературы, изучение архивных и официальных материалов, анализ и оценка результатов исследования.

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ И ЮБИЛЕИ HISTORY OF MEDICINE AND ANNIVERSARIES

ГЕРОИЧЕСКАЯ ИСТОРИЯ ИНСТИТУТА ЭПИДЕМИОЛОГИИ И МИКРОБИОЛОГИИ (1941–1945 ГГ.) И ОСНОВНЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ НАСТОЯЩЕГО ВРЕМЕНИ

Данчинова Г.А.,
Колесников С.И.,
Колесникова Л.И.,
Огарков О.Б.,
Рычкова Л.В.

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

Автор, ответственный за переписку:
Данчинова Галина Анатольевна,
e-mail: dan-chin@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Целью данной статьи было показать трудовой героизм в годы Великой Отечественной войны сотрудников первого научно-исследовательского института г. Иркутска, начавшего свою историю в 1912 г., а также успехи настоящего времени. Старейшее научное учреждение региона, первоначально созданное по инициативе Общества врачей Сибири в качестве лаборатории, в 1918 г. было преобразовано в Химико-бактериологический институт (Химбактин), а в 1930 г. стало Институтом эпидемиологии и микробиологии Наркомздрава России.

К началу войны институт располагал эпидемиологическим отделом и микробиологической лабораторией, осуществлявшими эпидемиологический надзор и диагностику широкого спектра инфекций в Сибири. Особое значение в военные годы приобрёл производственный сектор с подразделениями по производству вакцин и сывороток. К окончанию войны в институте работали 285 сотрудников, 32 имели высшее образование. В военные годы был значительно увеличен выпуск вакцин против тифа, паратифов, дизентерии, дифтерии, туберкулёза, оспы. Производились сыворотки против столбняка и кори, выпускался дизентерийный бактериофаг. Параллельно выполнялись научные темы, защищались диссертации. За научную и производственную деятельность сотрудники получили государственные и ведомственные награды, благодарности, знаки отличия, премии.

В настоящее время институт продолжает славные традиции прошлого и демонстрирует поистине героические усилия по развитию вирусологии и микробиологии, работая на приоритетных направлениях медицинской и биологической науки. Конечно, труды учёных настоящего времени будут оценены только потомками, как это происходит сейчас с оценкой работы Института эпидемиологии и микробиологии в годы Великой Отечественной войны.

Ключевые слова: Великая Отечественная война, Институт эпидемиологии и микробиологии, производство биопрепаратов, научно-исследовательская работа, благодарности, настоящее время

Статья поступила: 14.05.2024
Статья принята: 17.05.2024
Статья опубликована: 31.05.2024

Для цитирования: Данчинова Г.А., Колесников С.И., Колесникова Л.И., Огарков О.Б., Рычкова Л.В. Героическая история Института эпидемиологии и микробиологии (1941–1945 гг.) и основные достижения настоящего времени. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(2): 272–281. doi: 10.29413/ABS.2024-9.2.27

HEROIC HISTORY OF THE INSTITUTE OF EPIDEMIOLOGY AND MICROBIOLOGY (1941–1945) AND THE MAIN ACHIEVEMENTS OF THE PRESENT TIME

**Danchinova G.A.,
Kolesnikov S.I.,
Kolesnikova L.I.,
Ogarkov O.B.,
Rychkova L.V.**

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

Corresponding author:
Galina A. Danchinova,
e-mail: dan-chin@yandex.ru

ABSTRACT

The aim of this article was to show the labor valour during the Great Patriotic War of the employees of the first research institute in Irkutsk, which began its history in 1912, as well as their success of the present time. The oldest scientific institution in the Irkutsk region was originally created on the initiative of the Siberian Medical Society as a laboratory and was transformed into the Chemical and Bacteriological Institute in 1918, and in 1930 it became the Institute of Epidemiology and Microbiology of the People's Commissariat of Public Health of Russia.

By the beginning of the Great Patriotic War, the institute had an epidemiological department and a microbiological laboratory that carried out epidemiological surveillance and diagnosis of a wide range of infections in Siberia. During the war years, the manufacturing sector with the production of vaccines and serums acquired particular importance. By the end of the war, 285 employees worked at the institute, 32 of them had higher education. During the war years, the production of vaccines against typhoid, paratyphoid, dysentery, diphtheria, tuberculosis, and smallpox was significantly increased. Serums against tetanus and measles, and a dysentery bacteriophage were produced. At the same time, research projects and thesis works were carried out. The employees of the institute received national and departmental awards, commendations, honorary distinctions, and rewards for their scientific work and production excellence.

Currently, the institute continues the glorious traditions of the past and demonstrates truly heroic efforts in the development of virology and microbiology, working in priority areas of medical and biological science. Of course, the works of scientists of the present time will be appreciated only by descendants, as is now happening with the assessment of the work of the Institute of Epidemiology and Microbiology during the Great Patriotic War.

Key words: Great Patriotic War, Institute of Epidemiology and Microbiology, biopharmaceutical manufacturing, research work, commendations, present time

Received: 14.05.2024
Accepted: 17.05.2024
Published: 31.05.2024

For citation: Danchinova G.A., Kolesnikov S.I., Kolesnikova L.I., Ogarkov O.B., Rychkova L.V. Heroic history of the Institute of Epidemiology and Microbiology (1941–1945) and the main achievements of the present time. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(2): 272–281. doi: 10.29413/ABS.2024-9.2.27

КРАТКАЯ ДОВОЕННАЯ ИСТОРИЯ ИНСТИТУТА

Первое научно-исследовательское заведение Иркутской области, являющееся старейшим научно-исследовательским институтом Сибири, начало свою историю в феврале 1912 г. как химико-бактериологическая лаборатория, учреждённая в г. Иркутске, согласно постановлению Общества врачей Восточной Сибири, и находившаяся в руках частного владельца. Изначально в штате лаборатории было всего два врача и один помощник [1]. Через 5 лет на основании постановления того же Общества врачей лаборатория была преобразована в Химико-бактериологический институт (Химбактин) с расширенным штатом (7 врачей) и производством лечебных сывороток и вакцин [2]. С 1918 г. в институте началось производство оспенного детрита, тетравакцины, антитиреоидина и других препаратов для территорий Сибири и Дальнего Востока. После национализации в 1920 г. Химбактину передано здание в историческом центре города Иркутска, в котором институт располагается до настоящего времени. В 1930 г. он был переименован в Институт эпидемиологии и микробиологии (ИЭМ) с подчинением Наркомздраву РСФСР. ИЭМ стал основой для создания многих противоэпидемических учреждений Восточно-Сибирского региона, в том числе организации из противочумного отдела крупнейшего ныне Научно-исследовательского противочумного института Сибири и Дальнего

Востока. За довоенное десятилетие институт превратился в солидный и широко известный научно-исследовательский и производственный институт, снабжающий бакпрепаратами всю Восточную Сибирь и Дальний Восток [3–5].

ИНСТИТУТ В 1941–1945 гг.: ПРОИЗВОДСТВО

На институты эпидемиологии и микробиологии в период Великой Отечественной войны (ВОВ) были возложены важнейшие государственные задачи по полному обеспечению Красной Армии, Красного Флота и тыла профилактическими и лечебными бакпрепаратами, потребность в которых с каждым днём увеличивалась. Партия и правительство создавали институтам все условия для выполнения этих задач и выделяли огромные ассигнования.

К началу Великой Отечественной войны ИЭМ представлял собой многопрофильное научно-исследовательское учреждение. Институт включал научный сектор, состоящий из эпидемиологического отдела и микролаборатории, которые курировали эпидемическую ситуацию и выполняли лабораторную диагностику инфекционных заболеваний; производственный сектор, состоящий из отделов производства вакцин и сывороток, питательных сред (вакцинный, анаэробный, аэробный, оспенный, коревой, БЦЖ, иммунологический отделы), а также Пастеровской станции. При институте функционировали



а



б



в

РИС. 1.

Производственные процессы: **а** – засев культур; **б** – разведение серии вакцин; **в** – контроль бактериологических препаратов на чистоту

FIG. 1.

Work process: **а** – passage of cultures; **б** – dilution of a series of vaccines; **в** – control of bacteriological preparations for cleanliness

две конюшни для содержания лошадей, являющихся донорами крови для производства сывороток и других биопрепаратов. Старая конюшня располагалась на площади в 1,5 га; кроме конюшни, там размещался отдельный объект, отведённый под питомник экспериментальных лабораторных животных (белые мыши, морские свинки, кролики) с карантинным отделением. Новая конюшня была принята в эксплуатацию накануне войны, в мае 1941 г.

В первые дни войны (с 22 июня по 6 июля 1941 г.) состояние института было обследовано комиссией Наркомздрава РСФСР. Акт этой проверки сохранил картину учреждения в преддверии тяжелейших испытаний военного времени.

В 1941–1943 гг. ИЭМ возглавлял Борис Иосифович Мирской (фото не сохранилось), в следующем десятилетии – Раиса Михайловна Бункус (рис. 2).



РИС. 2.

Руководство Института эпидемиологии и микробиологии: Бункус Раиса Михайловна (на фото слева)

FIG. 2.

Directing officials of the Institute of Epidemiology and Microbiology: Raissa M. Bunkus (left)

С первых дней войны в ИЭМ был разработан развёрнутый план по срочному расширению производственных площадей, создан неснижаемый запас стеклянной тары, закуплено дополнительное оборудование, подготовлены резервные боксы и комнатные термостаты [6].

Была проведена работа по переподготовке кадров минимум по двум специальностям, чтобы обеспечить замену сотрудников, ушедших на фронт. С началом эвакуации населения из европейских областей страны штат сотрудников в институте увеличивался, а с 1944 г. в связи с отъездом специалистов на прежние места наблюдался отток кадров (табл. 1).

ТАБЛИЦА 1

ЧИСЛЕННОСТЬ СОТРУДНИКОВ ИНСТИТУТА ЭПИДЕМИОЛОГИИ И МИКРОБИОЛОГИИ В 1941–1945 гг.
TABLE 1

THE NUMBER OF EMPLOYEES OF THE INSTITUTE OF EPIDEMIOLOGY AND MICROBIOLOGY IN 1941–1945

Работники	Годы				
	1941	1942	1943	1944	1945
Рабочие и служащие	254	345	365	325	285
из них с высшим образованием	30	38	42	35	32

С началом ВОВ некоторые сотрудники ИЭМ были призваны в ряды Красной Армии, поэтому приходилось регулярно проводить обучение и перемещение кадров внутри института. В трудных условиях постоянного призыва в ряды Красной Армии, нехватки кадров ИЭМ оказывал помощь в организации новых и реорганизации существующих бактериологических лабораторий в городах и районах Иркутской области. В 1941 г. был издан приказ НКВД, запрещавший обследовательские командировки в районы Иркутской области, что привело к осложнению и ухудшению эпидобстановки и вспышкам инфекционных заболеваний, для ликвидации которых облздравотдел привлекал эпидемиологов из ИЭМ. К 1942 г. в ИЭМ поступили на работу 9 эвакуированных врачей и 27 работников среднего и младшего звена из европейских регионов. С этого времени стали осуществлять закупку материалов для эпиданализа, готовить новых сотрудников, чтобы вновь продолжать эпидемиологический мониторинг, ежегодно совершали десятки выездов. В основном занимались ликвидацией очагов сыпного и брюшного тифа.

Для лабораторных служб области было изготовлено 40,5 л диагностикумов паратифов А и В и сыпного тифа. Квалифицированные специалисты были назначены на руководящие должности, что позволило увеличить производительность труда и обеспечить выпуск необходимых иммунобиологических препаратов для защиты военнослужащих и гражданского населения от вспышек инфекционных заболеваний (табл. 2), а также оживить научно-исследовательскую работу (НИР).

Как видно из таблицы 2, большинство планов военного времени перевыполнялось из года в год. В отчёте за 1942 г. директор института Б.И. Мирской перечислил предпринятые меры по переустройству ИЭМ: организован новый иммунологический отдел на 80 станков

ТАБЛИЦА 2
ПРОИЗВОДСТВО ПРЕПАРАТОВ В ИНСТИТУТЕ
ЭПИДЕМИОЛОГИИ И МИКРОБИОЛОГИИ
(1940–1945 гг.)

Наименование	1940 (план/факт)	1941 (план/факт)	1942 (план/факт)	1943 (план/факт)	1944 (план/факт)	1945* (план/факт)
Тривакцина, л	2000/2600	5000/5200	8100/10000	8100/9300	6000/3000**	2600/3400
Дизентерийная вакцина, л		Не производили			1000/1250	1550/2350
Пентавакцина, л		Не производили			3500/1950**	3500/3900
Дизентерийные таблетки, тыс. шт.	2500/2600	3000/3100	4000/4400	4800/5150	4000/4150	3200/2800
Дизентерийный бактериофаг, л	1500/2100	2700/3500	5200/8800	9000/10500	14100/13500**	8700/9300
Вакцина БЦЖ, л	115/88	100/100	100/100	100/75***	100/50**	75/30
Оспенный детрит, л	5000/4800	5000/5000	4100/6000	5000/5800	6000/6800	4500/2800
Столбнячный анатоксин, л	750/1100	1500/2300	3000/3900	4000/4300	4000/2700**	700/1050
Дифтерийный анатоксин, л	1000/700	1000/1100	2000/2500	2500/3100	4000/0****	2500/700***
Коревая сыворотка, л	800/1070	900/1050	1400/1600	1250/1400	700/700	850/1010

Примечание. * – в 1945 г. план указан на весь год, но фактически выполнен был за 9 месяцев; ** – в 1944 г. отсутствовала посуда для розлива вакцины при наличии вакцины, прошедшей госконтроль; *** – в 1943 г. технология производства и Наркомздрав требовали перевод отдела в другое помещение, что не удалось сделать; **** – в 1943–1945 гг. возникли нерешаемые проблемы при производстве.

с собственной лабораторией; заново оборудован в новом помещении анаэробный отдел с автоклавной и ви-вариями; расширена мощность производства таблеток в вакцинном отделе; начато строительство нового большого питомника. Фактически за один год на строительстве и расширении производственной мощности было освоено 266 тыс. рублей. Кроме этого, институт использовал и свои средства в размере 40,7 тыс. рублей. Учитывая исключительно ответственную роль, которую должен был выполнить дальний тыловой институт в 1941–1942 гг., Наркомздрав РСФСР принял все необходимые меры к укреплению Иркутского ИЭМ. «Благодаря исключительно действенной помощи и мобилизации коллектива на выполнение важнейших государственных задач по снабжению фронта бакпрепаратами и практической помощи органам здравоохранения в проведении противоэпидемических мероприятий, институт оправдал доверие Наркомздрава», отмечено в Отчёте [2].

По большинству выпускаемых в жидкой форме вакцин и сывороток в 1944 г., кроме дизентерийной вакцины, оспенного детрита и коревой сыворотки, не удалось добиться выполнения плана. При этом разработка поливалентных вакцин для профилактики дизентерии до настоящего времени является актуальной проблемой [7]. Основной причиной явилось отсутствие в достаточном количестве стеклянной посуды для розлива заготовленных и прошедших контроль вакцин и сывороток.

Общий график производства показан в отчёте ИЭМ за 1941–1945 гг. (рис. 3).

Серьёзные проблемы с выполнением планов в 1944–1945 гг. возникли с производством вакцины БЦЖ из-за ряда организационных трудностей и перебоев с электроэнергией (табл. 2).

TABLE 2
VACCINES AND ANTI-SERUMS PRODUCTION
AT THE INSTITUTE OF EPIDEMIOLOGY
AND MICROBIOLOGY (1940–1945)

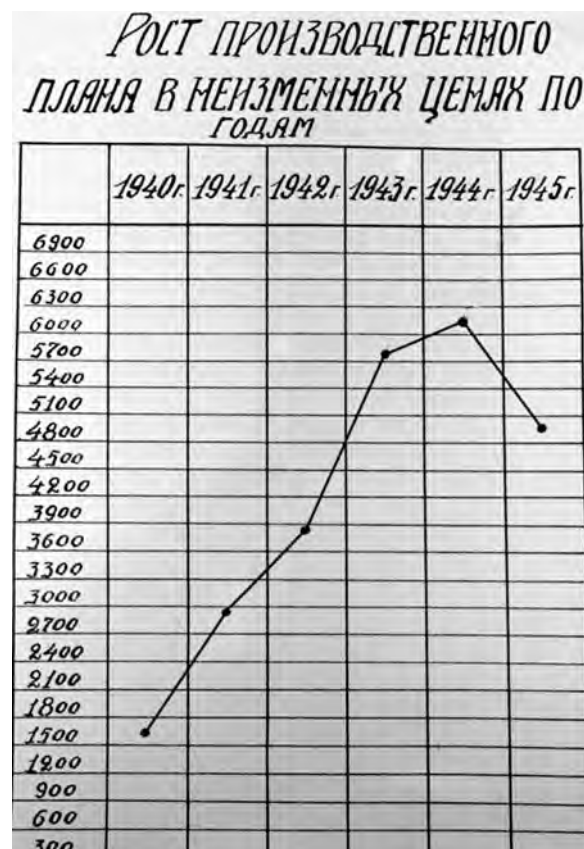


РИС. 3.
План производства Института эпидемиологии и микробиологии в период Великой Отечественной войны по сравнению с 1940 г.

FIG. 3.
Production plan of the Institute of Epidemiology and Microbiology during the Great Patriotic War compared to 1940

В кратчайшие сроки были увеличены мощности производственного отдела. Большой реконструкции было подвергнуто производство сывороток, выпускавшее препараты, которые шли на нужды фронта. Благодаря преобразованиям и круглосуточной работе, к 1942 г. было в 4 раза увеличено производство тривакцины, значительно вырос выпуск дизентерийных таблеток и бактериофага, противостолбнячной и моновалентных сывороток против возбудителей газовой гангрены и затем создана поливалентная гангренозная сыворотка. Впервые с 1943 г. начался выпуск дизентерийной подкожной вакцины, сухого дизентерийного бактериофага и пентавакцины. Производство столбнячного анатоксина, антивибрион-септика и сывороток против газовой гангрены имело решающее значение для спасения раненых бойцов. В лабораториях института в 1943–1944 гг. прово-

дилось около 2 тыс. бактериологических и серологических анализов по диагностике инфекционных заболеваний и токсикоинфекций.

В тяжёлый военный 1943 г. по заданию Наркомздрава было несколько командировок сотрудников в Якутскую АССР по выяснению причин высокой заболеваемости желудочно-кишечными инфекциями и оказанию методической помощи здравоохранению республики.

С целью выполнения производственного плана, повышения производительности труда, экономии расходных материалов, удешевления себестоимости бактериальных препаратов все годы ВОВ проводилась рационализаторская работа.

Два водителя ИЭМ (Ракитянский Н.Т., Морозов А.Д.), секретарь-машинистка Самойлюк Н.Н. и заведующая докторским отделом Багрянцева О.Н. участвовали в ВОВ,



а



б



в



г

РИС. 4.

Сотрудники Института эпидемиологии и микробиологии, участвовавшие в Великой Отечественной войне: **а** – Морозов А.Д.; **б** – Багрянцева О.Н.; **в** – Ракитянский Н.Т. (четвёртый слева); **г** – Самойлюк Н.Н.

FIG. 4.

Employees of the Institute of Epidemiology and Microbiology who were in the Great Patriotic War: **а** – Morozov A.D.; **б** – Bagryantseva O.N.; **в** – Rakityansky N.T. (fourth from the left); **г** – Samoiluk N.N.

имели награды, а после войны вернулись в родной институт и продолжали трудовую деятельность до 1970–1980-х гг. О.Н. Багрянцева за мирный труд была награждена Орденом Трудового Красного Знамени (рис. 4)

ИНСТИТУТ В 1941–1945 гг.: НАУКА

В 1940 г. Наркомздрав отозвал научного руководителя П.В. Павлова, вследствие этого НИР в предвоенный период в ИЭМ приостановилась, и институт практически превратился в завод по производству бакпрепаратов. В 1942 г. ситуация с НИР изменилась к лучшему. Научным консультантом в ИЭМ был приглашён профессор В.Л. Елин, эвакуированный из г. Одессы, который также возглавлял кафедру микробиологии в Иркутском медицинском институте. Понимая большое значение проблем, связанных с лечением ран и гнойных инфекций, в 1942 г. под руководством врача И.Н. Моргунова была создана новая научная лаборатория раневых инфекций, позднее преобразованная в большой микробиологический отдел [2].

Поражает тот факт, что огромные трудности и тяжёлый труд в годы ВОВ не остановили выполнение 11 тем научных исследований в области эпидемиологии и микробиологии, диссертационных работ, проведение научно-практических конференций (в 1942 г. проведено 8 конференций, в 1943 г. – 7), выпуск сборников трудов института, проведение семинаров по изучению английского языка (19 участников), реферативных кружков (в 1942 г. – 34 доклада, в 1944 г. – 10 докладов, в 1945 г. – 17 докладов), лекций по особо опасным инфекциям (лектор – научный руководитель Иркутского противочумного института, доктор Н.А. Гайский), увеличение книжного фонда научной библиотеки. По сравнению с 1912 г. к 1942 г. общее число сотрудников, включая врачей, увеличилось в 125 раз, а количество научных сотрудников – в 15,5 раза. В 1943 г. по материалам юбилейной конференции, посвящённой 30-летию ИЭМ, опубликован 209-страничный «Сборник научных трудов института. Выпуск 3» [2], большинство статей которого составили материалы по актуальным для военного времени инфекциям.

В 1944 г. было запланировано 23 темы НИР, но в связи с возвращением шести эвакуированных научных сотрудников на прежнее место работы в Днепропетровский ИЭМ, уходом из института профессора В.Л. Елина и призывом двух врачей на военную службу количество тем сократилось. В предвоенный период научной работой занимались только несколько сотрудников, а за годы войны это стало массовым явлением, которым были увлечены все сотрудники института, имеющие высшее образование. Несмотря на войну, в 1944 г. проведены первые защиты кандидатских диссертаций, выполненных в институте (Моргунов И.Н. и Доценко И.С.), в 1945 г. защитилась В.А. Флоренсова. В 1945 г. были утверждены темы кандидатских диссертаций Р.М. Бункус, В.Н. Валуйевой, Н.И. Петровой, М.Г. Шипуновой и Г.П. Черкас.

В своих исследованиях учёные ИЭМ работали над проблемами совершенствования и упрощения ме-

тодов специфической профилактики, поиска заменителей при изготовлении бактериальных препаратов, усовершенствования методов изготовления лечебных сывороток, поиска методов быстрой и ранней диагностики инфекционных болезней. В новой созданной лаборатории института – лаборатории раневых инфекций – под руководством доктора И.Н. Моргунова исследовались актуальные проблемы военного времени: бактериология и иммунология раневых инфекций. Учёные изучали патогенез послераневых осложнений, в частности остеомиелитов, микрофлору долго незаживающих ран и инородных тел при осколочных ранениях. Была изучена роль стафилококков в генерализации инфекций, усовершенствованы методы специфической терапии стафилококкового сепсиса. Эти данные помогли более рационально подойти к лечению ран военного времени.

Учёные разрабатывали методы повышения производства кишечных вакцин путём добавления стимуляторов роста в посевной материал, изучали, как влияют различные методы обработки пивных и хлебных дрожжей на рост микробов кишечной группы. Исследовательские и рационализаторские работы показывали, что изменение состава питательных сред может дать значительное повышение роста бактерий для приготовления вакцин. Были проведены работы по типированию *in vitro* гангренозных сывороток, изучению факторов, влияющих на увеличение количества противодизентерийных таблеток, совершенствованию питательных сред. Всё это существенно сокращало производственный брак и повышало выпуск жизненно необходимых фронту и тылу препаратов.

Несмотря на трудности военного времени, институт стремился обеспечить высокий уровень эпидемиологической безопасности в регионах, готовить кадры, создавать лабораторные базы, оперативно ликвидировать очаги и осуществлять методическое руководство работой эпидслужб на местах.

Все годы ВОВ сотрудники института принимали активное участие в санитарно-просветительской работе и выступали по темам профилактики инфекционных заболеваний.

30-ЛЕТНИЙ ЮБИЛЕЙ ИНСТИТУТА ЭПИДЕМИОЛОГИИ И МИКРОБИОЛОГИИ И ЗНАКИ ОТЛИЧИЯ

В тяжёлые военные годы правительство и Наркомздрав не только поддерживали и развивали институт и его производство (например, рацион лошадей Института был приравнен к рациону лошадей на фронте!), но и достойно отметили 30-летний юбилей института. Более того, был даже издан сборник трудов института!

За самоотверженный труд и огромную помощь фронту в честь 30-летнего юбилея в 1942–1943 гг. руководство и коллектив института были отмечены в приказах государственных учреждений и награждены многочисленными благодарностями и знаками «Отличнику здравоохранения». Наиболее значимые из них:

1. Приказ Народного комиссариата здравоохранения СССР № 134-Н от 10.12.1942, где было отмечено: «За 30 лет деятельности ИЭМ провёл огромную НИР и производственную работу по выпуску бактериологических препаратов. В особенности выросла деятельность института за время ВОВ. Иркутский институт систематически каждый месяц, каждый квартал перевыполняет производственные планы по выпуску бакпрепаратов фронту и органам здравоохранения, а также досрочно отгружает готовую продукцию Красной Армии и Военно-Морскому Флоту».

2. Приказ Народного комиссариата здравоохранения РСФСР № 1103 от 14.12.1942, в котором замечено, что «...Иркутский ИЭМ вырос из небольшого в прошлом химбакинститута в большой научно-исследовательский и производственный институт. В особенности вырос институт за последние годы и стал одним из крупных институтов эпидемиологии и микробиологии Сибири».

3. Благодарность Народного комиссариата оборон СССР.

4. Приветствие Противоэпидемического управления Главного военно-санитарного управления Красной Армии.

5. Адрес Областного комитета Всесоюзной коммунистической партии (большевиков) и исполкома областного Совета депутатов трудящихся, в котором приветствуют коллектив работников ИЭМ в день 30-летия со дня основания института, а также в связи с успешным выполнением производственного плана по выпуску бакпрепаратов.

6. Приветственные адреса и благодарности: ЦК союза «Медсантруд» Сибири и Востока, а также все государственные, партийные, надзорные органы управления, медицинские и образовательные учреждения Иркутской области и Забайкальского военного округа.

Успехи коллектива института по выпуску препаратов для фронта и тыла были по достоинству оценены руководством страны. В 1945 г. 91 работник института был награждён медалью «За доблестный труд в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг.».

ТРУДОВАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ НАСТОЯЩЕГО ВРЕМЕНИ, В ТОМ ЧИСЛЕ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ COVID-19

В истории института были разные периоды – от героических дней и процветания до серьёзных реорганизаций, тяжёлых времён 1990-х годов, передач разным министерствам и ведомствам.

В 1987 г. ИЭМ был передан из Министерства здравоохранения РСФСР в систему Академии медицинских наук (АМН) СССР (вновь образованный Восточно-Сибирский филиал АМН СССР) и в удивительно короткий срок был переведён из третьей категории с неблагоприятными условиями труда в первую категорию, где бюджет института и, соответственно, зарплаты, были в 2–3 раза выше. За три последующие года институт был существенно переоснащён. Однако серьёзной ошибкой Прави-

тельства и руководства МЗ СССР и МЗ РСФСР было то, что ИЭМ был передан в АМН СССР только в части науки, что практически сразу разорвало цепочку передачи научных разработок в производство.

Короткий период интенсивного развития института сменили тяжёлые 1990-е годы, когда финансирование медицинской науки упало в 10 раз! Но именно тогда сотрудники проявили удивительную стойкость и, несмотря на проблемы с оснащением, реактивами, заработной платой, продолжали выполнять свои задачи. Ведущие сотрудники института остались ему преданы и сейчас – это основа коллектива.

В настоящее время ИЭМ входит в состав ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (НЦ ПЗСРЧ) и успешно справляется с возложенными задачами по нескольким актуальным направлениям.

В пяти лабораториях института (эпидемиологически и социально значимых инфекций, микробиома и микророзкологии, трансмиссивных инфекций, молекулярной эпидемиологии и генетической диагностики и биомедицинской микророзкологии) работают 42 сотрудника, в том числе 7 докторов и 14 кандидатов наук, которые выполняют НИР «Молекулярные, организменные и популяционные закономерности формирования эпидемического процесса антропонозных и трансмиссивных инфекций на территории Северной Азии и сопредельных территориях», гранты Российского научного фонда, Президента РФ, Российского фонда фундаментальных исследований, молодёжные гранты, а также фундаментальные и поисковые научные исследования. Более половины сотрудников (54,8 %) – молодые учёные, выполняющие магистерские и кандидатские диссертации.

Умение быстро перестроиться на глобальные вызовы современности показало начало пандемии 2020 г., связанной с новой коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2. Так, в ИЭМ в трёхдневный срок были подготовлены лаборатории и сотрудники для выполнения исследований по разнарядке Министерства здравоохранения Иркутской области от пациентов с подозрением на заболевание. За 9 месяцев было проанализировано методом полимеразной цепной реакции около 50 тыс. биоматериалов (смазвы из рото-и носоглотки) от населения на наличие возбудителей, и в кратчайшие сроки – от 5 до 8 часов с момента поступления образцов – было подтверждено свыше 15 тыс. случаев. Одним из первых в г. Иркутске коллектив института провёл эпидемиологическое обследование населения (свыше 3 тыс. человек) с помощью серологических тестов.

За вклад в диагностику и лечение SARS-CoV-2 три сотрудника НЦ ПЗСРЧ удостоены Ордена Пирогова и медалей Луки Крымского.

Лаборатории ИЭМ в рамках прикладных технологий занимаются исследованием средств для профилактики и терапии инфекционных, неинфекционных, социально значимых заболеваний, актуальных для Восточной Сибири. По направлению фармацевтических разработок учёными запатентованы новые средства, обладающие противовирусными свойствами к клещевому энцефали-

ту, и предлагаются новые подходы к разработке инактивированной вакцины против вируса клещевого энцефалита. Также впервые разработаны уникальные перевиваемые клеточные линии природных хозяев клещевых инфекций, обитающих в природных экосистемах. Кроме этого, заслуживают большого внимания разработанные тест-система раннего выявления туберкулёза и неинвазивный метод в виде программно-аппаратного комплекса для оценки значимости мутаций к противотуберкулёзным препаратам [8].

Трудно представить спокойную жизнь населения г. Иркутска и Иркутской области без практической помощи, которую оказывает медицинский персонал Центра диагностики и профилактики клещевых инфекций и сотрудники лаборатории, ежегодно предотвращая до трёх и более тысяч случаев заболеваний опасными вирусными и бактериальными инфекциями. Имеется большой интерес органов практического здравоохранения, местного населения и туристов на уникальную ГИС-технологии эколого-эпидемиологического мониторинга клещевых инфекций.

Результаты исследований сотрудников ИЭМ опубликованы в высокорейтинговых российских (WoS, Scopus, ВАК, РИНЦ) и иностранных журналах (Q1–Q3), защищены патентами на изобретения, в том числе международными, патентами на полезные модели, свидетельствами о государственной регистрации баз данных, программ для ЭВМ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Годы ВОВ были самым тяжёлым испытанием для советского государства. Оборона страны требовала мобилизации всех ресурсов, и перед институтами медицинского профиля стояла непростая задача – обеспечение армии и гражданского населения необходимыми лечебно-профилактическими препаратами, чтобы минимизировать риски развития эпидемий как на фронте, так и в тылу. История ИЭМ от основания до настоящего времени показывает, что самые сложные годы институт героически пережил в период ВОВ. Все годы войны коллектив напряжённо работал, преодолевая физические и эмоциональные трудности на производстве и в быту, добиваясь перевыполнения планов, внедрения новых технологий и даже выполняя НИР и защищая диссертации.

В статье приведены ранее не публиковавшиеся архивные данные, копии документов, фотографии. Иркутский институт эпидемиологии и микробиологии внёс значительный вклад в победу над врагом благодаря самоотверженному труду своих сотрудников. Это вызывает большое уважение и огромную благодарность всем работникам военного времени, памяти которых посвящаем наш скромный труд.

В новейшее время институт продолжает славные традиции прошлого и демонстрирует поистине героические усилия по развитию вирусологии и микробиологии, работая на приоритетных направлениях медицинской

и биологической науки. Конечно, вклад учёных настоящего времени будет оценен только потомками, как это происходит сейчас с оценкой работы ИЭМ в годы Великой Отечественной войны.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Кузина А.И., Флоренсов В.А. Краткая история института. *Труды Иркутского института эпидемиологии и микробиологии*. 1962; 7: 3-14. [Kuzina AI, Florensov VA. Brief history of the institute. *Proceedings of the Irkutsk Institute of Epidemiology and Microbiology*. 1962; 7: 3-14. (In Russ.)].
2. Мирский Б.И., Елин В.Л., Моргунов И.Н. *Сборник научных трудов института. Выпуск 3 (1912–1942)*. Иркутск; 1943. [Mirsky BI, Elin VL, Morgunov IN. *Collection of scientific works of the institute. Issue 3 (1912–1942)*. Irkutsk; 1943. (In Russ.)].
3. Васенин А.А. 80-летие Института эпидемиологии и микробиологии Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. *Сибирский научный медицинский журнал*. 1993; (4): 84-85. [Vasenin AA. 80th anniversary of the Institute of Epidemiology and Microbiology. *Siberian Scientific Medical Journal*. 1993; (4): 84-85. (In Russ.)].
4. Злобин В.И., Савилов Е.Д., Коган В.М. Институту эпидемиологии и микробиологии НЦ МЭ ВСНЦ СО РАМН 90 лет. *Acta biomedica scientifica*. 2002; 1(4): 9-14. [Zlobin VI, Savilov ED, Kogan VM. Institute of Epidemiology and Microbiology SC ME ESSC SB RAMS is 90 years. *Acta biomedica scientifica*. 2002; (4-1): 9-15e. (In Russ.)].
5. Колесникова Л.И., Кулеш Д.В., Коган В.М. Институту эпидемиологии и микробиологии ФГБУ «НЦ ПЗСРЧ» СО РАМН 100 лет. *Acta biomedica scientifica*. 2012; 5-1(87): 13-21. [Kolesnikova LI, Kulesh DV, Kogan VM. 100-years anniversary of the Institute of Epidemiology and Microbiology. *Acta biomedica scientifica*. 2012; 5-1(87): 13-21. (In Russ.)].
6. Иркутский институт эпидемиологии и микробиологии Наркомздрав РСФСР. *Отчет о научно-производственной и эпидемиологической деятельности института за период Великой Отечественной войны (1941–1945 гг.)*. [Irkutsk Institute of Epidemiology and Microbiology. *Report on the scientific, production and epidemiological activities of the institute during the Great Patriotic War (1941–1945)*].
7. Ледов В.А., Апарин П.Г., Каира А.Н. К вопросу о разработке вакцины против дизентерии Флекснера. *Санитарный врач*. 2012; (10): 13-20. [Ledov VA, Aparin PG, Kaira AN. On the issue of developing a vaccine against Flexner's dysentery. *Sanitary Doctor*. 2012; (10): 13-20. (In Russ.)].
8. Развитие медицины как мультидисциплинарного направления науки в Научном центре проблем здоровья семьи и репродукции человека. *Фундаментальные исследования в Восточной Сибири*. Новосибирск; 2023: 450-494. [Development of medicine as a multidisciplinary area of science at the Scientific Center for Family Health and Human Reproduction Problems. *Fundamental Research in Eastern Siberia*. Novosibirsk; 2023: 450-494. (In Russ.)].

Сведения об авторах

Данчинова Галина Анатольевна – доктор биологических наук, главный научный сотрудник, руководитель лаборатории трансмиссивных инфекций, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: dan-chin@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6705-3970>

Колесников Сергей Иванович – академик РАН, Советник РАН, Заслуженный деятель науки РФ, главный научный сотрудник, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; профессор кафедры государственной политики, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», e-mail: sikolesnikov2012@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2124-6328>

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>

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

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

Galina A. Danchinova – Dr. Sc. (Biol.), Head of the Laboratory of Vector-Borne Infections, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: dan-chin@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6705-3970>

Sergey I. Kolesnikov – Member of RAS, Advisor of RAS, Honored Scientist of the Russian Federation, Chief Research Officer, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; Professor at the Department of the State Policy, Lomonosov Moscow State University, e-mail: sikolesnikov2012@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2124-6328>

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

Oleg B. Ogarkov – Dr. Sc. (Med.), Head of the Institute 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>

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

Формат А4 (60х84/8). Бумага офсетная. Сдано в печать 20.05.2024.
Подписано в печать 29.05.2024, дата выхода в свет 31.05.2024.
Печ. л. 35,25. Усл. печ. л. 32,8. Уч. изд. л. 30,7. Зак. 020-24. 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

